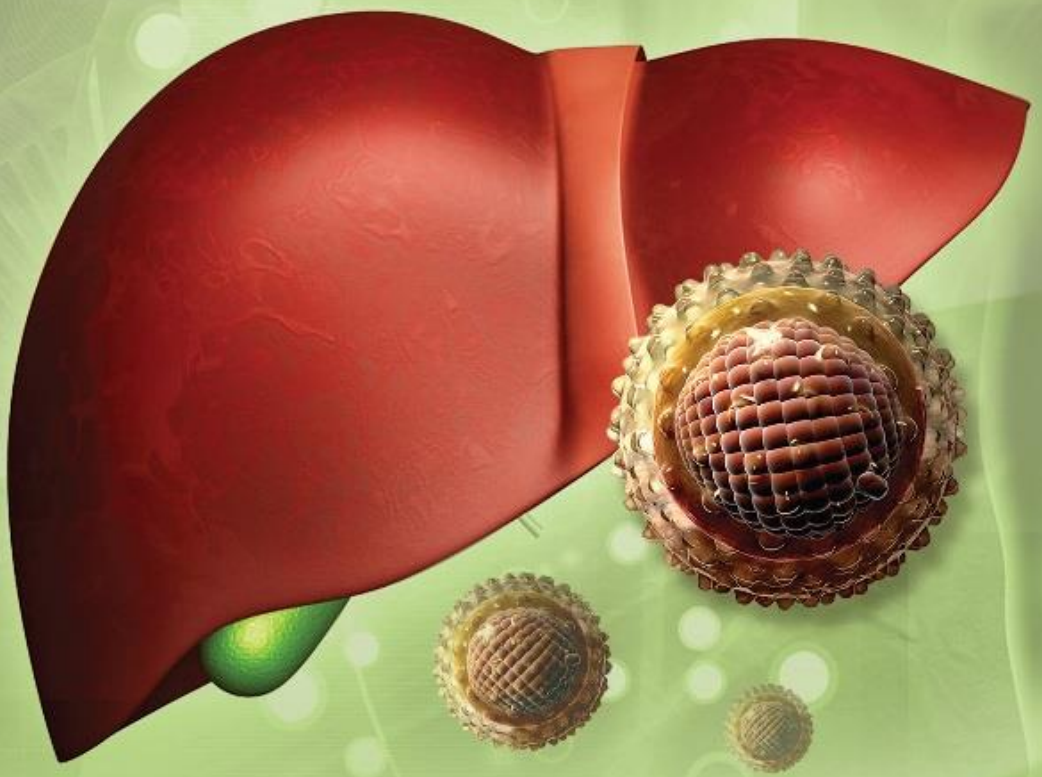
А. Г. Борисов, А. А. Савченко, Е. П. Тихонова

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С



Красноярск
2017

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«КРАСНОЯРСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР СО РАН»
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ СЕВЕРА

А.Г. Борисов, А.А. Савченко, Е.П. Тихонова

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Красноярск, 2017 г.

УДК 616.36 – 002
ББК 54.13
Б 82

Борисов А.Г., Савченко А.А., Тихонова Е.П. Современные методы лечения вирусного гепатита С/ А.Г. Борисов, А.А. Савченко – Красноярск, 2017. – 74 с.

ISBN 978-5-906477-26-2

В монографии представлены результаты исследований клинических проявлений, иммунопатогенеза и особенностей течения хронического вирусного гепатита С. Описаны современные методы лечения хронического вирусного гепатита С. Особое внимание уделено этиотропной терапии препаратами прямого противовирусного действия.

Книга представляет интерес для врачей инфекционистов, иммунологов и гастроэнтерологов, а также рекомендуется в качестве справочного пособия для студентов и аспирантов медицинских и биологических вузов.

Табл. 09. Ил. 00. Библиогр.: 238 назв.

Р е ц е н з е н т ы
доктор медицинских наук, профессор Л.М. Куртасова
доктор медицинских наук, профессор О.В. Смирнова

Утверждено к печати Ученым советом
Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера

Без объявления

ISBN 978-5-906477-26-2

© А.Г. Борисов, А.А. Савченко, Е.П. Тихонова, 2017
© Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, 2017

Оглавление

Введение 5
1. Диагностика острого и хронического гепатитов С. 6
2. Скрининг хронического гепатита С. 6
3. Особенности иммуного реагирования при хроническом вирусном гепатите С 7
4. Цели и конечные точки лечения ХГС 10
5. Оценка до начала терапии 10
6. Противопоказания к терапии 12
7. Показания к лечению. 13
8. Препараты, доступные для лечения вирусного гепатита С. 13
9. Лекарственные взаимодействия 27
10. Лечение хронического гепатита С, в т.ч. пациентов без цирроза и пациентов с компенсированным циррозом (класса А по шкале Чайлд-Пью). 31
11. Лечение больных с тяжелыми заболеваниями печени с или без показаний к трансплантации печени и пациентов после установки трансплантата печени. 35
12. Лечение специальных групп 38
13. Мониторинг лечения. 43
14. Меры по улучшению лечения 45
15. Наблюдение пациентов, достигших УВО, после окончания лечения 46
16. Повторное лечение пациентов с неустойчивым вирусологическим ответом. 47
17. Последующая деятельность по итогам лечения больных ХВГС 47
18. Лечение острого гепатита С. 47
Список литературы 54

Введение

Вирус гепатита С (Hepatitis C virus, ХГС, HCV) является одной из основных причин хронических заболеваний печени в мире. Последствия хронического гепатита С (ХГС) весьма вариабельны — от минимальных гистологических изменений до обширного фиброза и цирроза с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) или без него [47,185,236]. По имеющимся оценкам, в мире число больных ХГС составляет около 180 млн, причем большинство даже не подозревают о наличии у них данной инфекции. Лечение HCV-ассоциированных поражений печени за последние 20 лет существенно улучшилось [5,56,162]. Это связано с углублением наших знаний о патофизиологии данного заболевания, а также с совершенствованием методов диагностики, лечения и профилактики.

Основная цель лечения ХГС — полное излечение инфекции. Под устойчивым вирусологическим ответом (УВО) понимают неопределяемость РНК HCV через 12 нед. (УВО12) или через 24 нед. (УВО24) после окончания лечения [1,46,152,200]. Полное излечение наблюдается более чем у 99 % пациентов с УВО. У пациентов без цирроза печени УВО обычно связано с излечением гепатита. У больных с циррозом сохраняется риск угрожающих жизни осложнений, однако возможны регрессия фиброза печени и снижение риска таких осложнений, как печеночная недостаточность и портальная гипертензия [16,103,203]. Последние данные свидетельствуют о том, что после элиминации HCV у пациентов с циррозом риск развития ГЦР и смертности по любой причине значительно снижается, хотя и не устраняется полностью, по сравнению с нелеченными пациентами или с пациентами без УВО [8,57,150,237]. HCV также может поражать клетки головного мозга [2,99,148,235]. Эффективное подавление вируса приводит к обратному развитию МРТ-изменений в головном мозге.

1. Диагностика острого и хронического гепатитов С.

Диагностика острого и хронического гепатита С основывается на определении РНК HCV посредством чувствительных молекулярных методов (нижний порог определения менее 15 МЕ/мл). Антитела к HCV определяются у подавляющего большинства больных гепатитом С с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) [3,55,97,140,188,235].

Определение антител к HCV является диагностической пробой первой линии при HCV инфекции (Al) [4,6,53,98,186,226].

В случае подозрения на острый гепатит С или у пациентов с ослабленным иммунитетом проба на РНК HCV должна быть частью первоначальной оценки (Al).

Если обнаруживаются антитела к HCV, РНК HCV должна определяться посредством чувствительного молекулярного метода (Al).

Пациенты, положительные по анти-HCV и отрицательные по РНК HCV, подлежат повторному тестированию на РНК HCV спустя 3 месяца для подтверждения выздоровления (Al).

HCVcor антигена является суррогатным маркером репликации вируса гепатита С и может быть использован вместо РНК вируса гепатита С для диагностики острой или хронической инфекции, когда определение РНК ВГС анализа не доступно (A1) [7,50,110,133,177,225].

2. Скрининг хронического гепатита С.

Цель обследования на гепатит С — выявление и последующее лечение инфицированных лиц.

Скрининг ХГС должен быть рекомендован для целевых популяций, определяемых исходя из местной эпидемиологии инфекции ХГС, в идеальном случае в рамках государственных программ (A1).

Скрининг ХГС должен основываться на определении ХГС антител (Al).

Цельная кровь или пробы сухих пятен крови могут быть использованы в качестве альтернативы сыворотки или плазмы, полученной путем венепункции (A1).

В целях содействия скринингу ХГС антител и улучшения доступа к лечению вместо классического иммуноферментного анализа возможно использование быстрых диагностических тестов (AI).

Если обнаруживаются антитела к HCV, РНК HCV должна определяться посредством чувствительного молекулярного метода для выявления пациентов с текущей инфекцией (Al).

3. Особенности иммуного реагирования при хроническом вирусном гепатите С

Развитие вирусных инфекций обусловлено двумя ключевыми механизмами. Первый механизм определяется патогенным действием самого вируса на фоне иммунных нарушений, связанных с недостаточностью компонентов иммунитета и/или с отсутствием активации на определенный патоген (толерантностью) [9,66,75,123,171,227].

Второй реализуется за счет действия на зараженные вирусом клетки компонентов иммунной системы. В зависимости от состояния иммунной системы и особенностей ее реагирования на инфекционный патоген значительно различаются характер течения, прогноз развития и исход заболевания [18,48,83,127]. Поэтому стратификация больных в подгруппы со сходными показателями иммунной системы является первым важнейшим шагом в реализации индивидуального подхода к лечению таких пациентов.

Традиционно для изучения иммунной системы требуются специальные иммунологические исследования, однако используя только развернутый анализ крови, возможно, дать предварительную оценку состояния иммунной системы [10,23,107,153,190,234]. Тип реакции иммунной системы рассчитывается из соотношения абсолютного количества гранулоцитов и

лимфоцитов и характеризует состояние врожденного и адаптивного иммунитета (табл. 1а). Характеристика типа реакции рассчитывается из соотношения процентного и абсолютного количества лимфоцитов в крови пациента и характеризует механизм реакции костного мозга, формирующий соответствующее состояние иммунной системы (табл.1в).

Таблица 1а

Определение типа реакции иммунитета по развернутому анализу крови

Показатели		Лимфоциты абс.		
		понижены	норма	повышены
Лейкоциты абс.	повышены	Активация врожденной иммунной системы	Активация врожденной иммунной системы	Активация адаптивной иммунной системы
	норма	Инертность адаптивной иммунной системы	Ареактивность иммунной системы	Активация адаптивной иммунной системы
	понижены	Угнетение иммунной системы	Угнетение иммунной системы	Активация адаптивной иммунной системы

Таблица 1в

Определение характера реакции иммунитета
по развернутому анализу крови

Показатели		Лимфоциты %.		
		понижены	норма	повышены
Лимфоциты абс.	повышены	Ассиметричной стимуляцией гранулопоэза	Активацией лимфопоэза	Активацией лимфопоэза
	норма	Ассиметричной стимуляцией гранулопоэза	Нормореакцией	Недостаточной активацией лимфопоэза
	понижены	Декомпенсированным лейкопоэзом	Недостаточной активацией лимфопоэза	Недостаточной активацией лимфопоэза

Необходимо отметить, что лабораторные показатели, характеризующие функциональное состояние различных звеньев иммунной системы при хроническом вирусном гепатите С, отличаются значительным разнообразием [11,15,22,49,91,138,181]. В зависимости от количества нейтрофилов, NK-клеток, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и концентрации иммуноглобулинов класса G, на основании кластерного анализа выявлено 6 иммунотипов иммунного реагирования:

1 иммунотип – с активацией врожденного иммунитета. В этой группе в периферической крови регистрируется максимальное количество нейтрофилов и NK-клеток, при снижении концентрации IgG.

2 иммунотип – с активацией адаптивного иммунитета, характеризуется повышенной концентрацией IgG.

3 иммунотип – с гиперактивацией адаптивного иммунитета, определяется минимальным количеством нейтрофилов в крови и максимальной концентрацией IgG.

4 иммунотип – с дисрегуляцией иммунитета, характеризуется минимальным уровнем NK-клеток и концентрации IgG, а также максимальным количеством Т-хелперов и В-лимфоцитов.

5 иммунотип – с недостаточностью адаптивного иммунитета, характери-зуется снижением концентрации IgG и количеством цитотоксических Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов.

6 иммунотип – ареактивный, характеризуется относительно усредненным уровнем иммунологических показателей.

Выделенные иммунотипы позволяют реализовать персонифицированные подходы к диагностике и лечению больных с нарушениями функции иммунной системы.

В последующем следует, используя методы проточной цитометрии, проводить топическую диагностику нарушений в отдельных звеньях иммунной системы [19,24,34,76125,210,228].

4. Цели и конечные точки лечения ХГС

Целью лечения является элиминация ХГС-инфекции для предотвращения цирроза печени, декомпенсации цирроза, ГЦК, тяжелых внепеченочных проявлений и смерти (А1).

Конечной точкой лечения является неопределяемость РНК HCV при определении чувствительным методом (<15 МЕ/мл) через 12 недель (УВО 12) и 24 недели (УВО 24) после завершения лечения (А1).

У пациентов с выраженным фиброзом и циррозом элиминация HCV снижает скорость декомпенсации и может уменьшить, хотя и не исключает, вероятность развития ГЦК. У таких пациентов наблюдение за ГЦК должно быть продолжено после элиминации ХГС. (А1).

5. Оценка до начала терапии

Необходимо установить причинно-следственную связь между HCV-инфекцией и заболеванием печени, оценить тяжесть поражения печени и определить исходные вирусологические показатели. В дальнейшем эти данные будут использованы для индивидуализации лечения (А1).

Необходимо исключить все факторы, которые могут повлиять на естественное течение или прогрессирование заболевания печени. Все пациенты должны быть обследованы на наличие других гепатотропных вирусов, в частности вируса гепатита В (HBV) и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Необходимо оценить потребление алкоголя пациентом и обратить его внимание на необходимость прекратить употребление спиртного. Также следует исключить такие сопутствующие заболевания, как алкоголизм, аутоиммунные заболевания, поражение печени, обусловленное генетическими и метаболическими заболеваниями (например, гемохроматоз, сахарный диабет или ожирение), лекарственное токсическое поражение печени (А1).

Прежде чем приступать к лечению, необходимо оценить тяжесть поражения печени. Особое значение имеет выявление пациентов с циррозом или выраженным (мостовидным) фиброзом, поскольку от стадии фиброза зависит вероятность положительного ответа на лечение. Отсутствие выраженного фиброза может оказаться важным фактором для стратификации заболевания и, возможно, для определения сроков начала терапии. При клинически выраженном циррозе оценивать стадию фиброза не обязательно. Пациенты с циррозом нуждаются в скрининге на ГЦР. Поскольку нормальная активность АлАТ не исключает наличия выраженного фиброза, тяжесть поражения печени необходимо оценивать независимо от активности АлАТ.

Первоначально стадии фиброза могут быть оценены неинвазивными методами (эластография, комплексы биомаркеры фиброза), биопсия печени предназначена для случаев, где есть сомнения или подозревается дополнительная этиология (А1). Биопсия печени может быть показана в случае противоречивых результатов, полученных неинвазивными методами. Гистологическое исследование показано также при известной или предполагаемой смешанной этиологии поражения печени (например, сочетание гепатитов С и В с метаболическим синдромом, алкоголизмом или аутоиммунным заболеванием) [12,25,32,45,115,169,233].

Количественное определение HCV РНК следует проводить достаточно чувствительными методами, а уровень этого показателя должен выражаться в МЕ/мл.

Генотип HCV, в т. ч. подтип генотипа 1, также следует определять до начала лечения. Генотипы и подтипы устанавливают с помощью методов, которые позволяют достоверно отличить подтипы 1a и 1b.

Возможно проведение исследований на устойчивость к лечению на основе секвенирования (табл. 2), результаты которого могут повлиять на схемы лечения первой линии.

6. Противопоказания к терапии

На основе имеющихся знаний, нет абсолютных противопоказаний к препаратам прямого противовирусного действия (ППВД). Софосбувир противопоказан пациентам, получающим амиодарон, который не может быть заменен. С осторожностью его следует применять больным с тяжелой почечной недостаточностью (по оценкам, скорость клубочковой фильтрации [СКФ] <30 мл / мин / 1,73 м^2). Схемы лечения, включающие ингибиторы протеазы NS3-4A, такие как симепревир, ритонавир, паритапревир или гразопревир, не должны применятся у пациентов с декомпенсированным циррозом печени [13,44,52,84,136,232].

Таблица 2

Клинически соответствующие показатели,
связанные с резистентностью замены (Pace)

Положение NS5A аминокислота	Ledipasvir Pace генотипа 1a лечение софосбувир / ледипасвир	Elbasvir Pace генотипа 1a лечение гразопреывир / эльбасвир	Лечение NS5A Pace генотип 3 лечение софосбувир / велпатасвир
M28	M28A	M28A	
	M28G	M28G	
	M28T	M28T	
Q30	Q30E	Q30D	
	Q30G	Q30E	
	Q30H	Q30G	
	Q30K	Q30H	
	Q30R	Q30K	
		Q30L	
		Q30R	
L31	L31M	L31F	
	L31V	L31M	
		L31V	
P32	P32L		
	P32S		
H58	H58D	H58D	
Y93	Y93C	Y93C	Y93H
	Y93H	Y93H	

	Y93N	Y93N	
	Y93S	Y93S	

7. Показания к лечению.

Лечение показано всем больным с гепатитом С с компенсированным и декомпенсированным хроническим поражением печени, ранее получавшим или не получавшим терапии, готовым получать ее и не имеющим противопоказаний (А1).

Приоритет в лечении определяется стадией фиброза, риском прогрессирования заболевания с переходом в следующую стадию, наличием внепеченочных проявлений гепатита С (например, симптоматический васкулит, связанный с HCV, криоглобулинемия, нефропатия, связанная с HCV иммунными комплексами, неходжкинская лимфома В) и риском передачи инфекции (потребители наркотиков, активные инъекции, мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами, проститутки, женщины детородного возраста в период планирования беременности, пациенты на гемодиализе, лица из мест лишения свободы) (А1) [14,17,51,54,92,100,137,182,229].

Безотлагательное лечение требуется пациентам с выраженным фиброзом (F3–F4 по шкале METAVIR), в т. ч. с декомпенсированным циррозом, у пациентов с рецидивом HCV после трансплантации печени, а также у лиц с риском передачи ВГС [20,26,43,90,139,183,230].

Терапия у пациентов с заболеванием печени в стадии декомпенсации должна проводиться только в специализированных центрах.

8. Препараты, доступные для лечения вирусного гепатита С.

В табл. 3 представлены препараты, которые применяют в Европе для лечения вирусного гепатита С.

Софосбувир

Софосбувир применяют в дозе 400 мг (одна таблетка) один раз в день, с или без пищи. Примерно 80 % софосбувира выводится из организма почками, 15% выводится с калом. Таким образом, софосбувир нельзя назначать

пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл / мин / 1,73 $м^2$) или с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН).

У больных с легкой печеночной недостаточностью экспозиция софосбувира существенно не изменяется, но у пациентов с умеренными нарушениями функции печени она увеличивается в 2,3 раза.

Таблица 3

Утвержденная в Европе в 2016 году ПППД ВГС и рибавирин

Препараты	Лекарственная форма	Дозировка
Софосбувир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира	Одна таблетка один раз в день (утром)
Софосбувир/ ледипасвир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира	Одна таблетка один раз в день (утром)
Софосбувир/ велпатасвир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира и 100 мг велпатасвира	Одна таблетка один раз в день (утром)
Омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир	Таблетки, содержащие 75 мгпаритапревира, 12,5 мг омбитасвира и 50 мг ритонавира	Две таблетки один раз в день (утром)
Дасабувир	Таблетки, содержащие 250 мг дасабувира	Одна таблетка два раза в день (утром и вечером)
Гразопревир / элбасвир	Таблетки, содержащие 100 мг гразопревира и 50 мг элбасвира	Одна таблетка один раз в день (утром)
Даклатасвир	Таблетки, содержащие 30 или 60 мг даклатасвира	Одна таблетка один раз в день (утром)
Симепревир	Капсулы, содержащие 150 мг симепревира	По одной капсуле один раз в день (утром)
Рибавирин	Капсулы, содержащие 200 мг рибавиринаа	Две капсулы утром и три вечером, если вес тела менее 75 кг или три капсулы утром и три вечером, если масса тела более 75 кг (или меньше, если требуется снижение дозы)

Наиболее частыми побочными эффектами (20 %) в комбинации с рибавирином являются утомляемость, и головная боль в сочетании с пегили-

рованным интерфероном-альфа и рибавирином были утомляемость, головная боль, тошнота, бессонница и анемия. Также наблюдались незначительные повышения креатинкиназы, амилазы и липазы без клинических проявлений (более 20 %).

Сочетание с препаратами (см таблицу 4A-4F). При этом: Софосбувир не метаболизируется цитохромом P450, но транспортируется P – gp поэтому препараты, которые являются мощными индукторами P – gp, значительно уменьшают концентрацию софосбувира в плазме крови, что может привести к снижению терапевтического эффекта. Таким образом софосбувир не следует вводить с известными индукторами P – gp, таких как рифампицин, карбамазепин, фенитоин или зверобой. Другие взаимодействия могут произойти с рифабутином, рифапентином и модафинилом. Никаких существенных лекарственных взаимодействий не было зарегистрировано в исследованиях с антиретровирусными препаратами эмтрицитабином, тенофовиром, рилпивирином, эфавиренценом, дарунавиром / ритонавиром и ралтегравиром, как и с другими антиретровирусными препаратами.

Применение софосбувира противопоказано пациентам, которые проходят лечение с антиаритмическим препаратом амиодароном, из-за риска угрожающей жизни аритмии, т.к. от нескольких часов до нескольких дней после начала применения ПППД наблюдается брадикардия до 2-х недель после начала лечения ВГС. Механизм взаимодействия, а также роль других сопутствующих лекарственных препаратов (например, бета-блокаторы) до сих пор неясны, хотя ряд потенциальных механизмов был предложен с участием P – gp ингибирования, и прямого воздействия софосбувир и/или других ПППД на кардиомиоциты или ионных каналов. В связи с длительным периодом полураспада амиодарона взаимодействие возможно в течение нескольких месяцев после прекращения приема амиодарона. Если пациент не имеет кардиостимулятор, рекомендуется подождать три месяца после прекращения приема амиодарона перед началом лечения софосбувиром. Кар-

диотоксичность, кроме амиодарона с софосбувир-содержащими препаратами, остается спорной. При взаимодействии с наркотиками следует проявлять осторожность, если отсутствуют конкретные данные по препаратам.

Софосбувир и ледипасвир

Софосбувир и ледипасвир доступны в сочетании с фиксированной дозой двух препаратов, содержащихо 400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира в одной таблетке. Рекомендуемая доза комбинации: одну таблетку принимать перорально один раз в день с или без пищи.

Печеночная экскреция неизменного ледипасвира является основным маршрутом выведения. Выведение почками является несовершенным путем (около 1 %).

Нахождение ледипасвира в плазме одинакова у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью и у контрольных пациентов с нормальной функцией печени. Анализ фармакокинетики ВГС инфицированных пациентов показал, что цирроз печени (в том числе декомпенсированнй цирроз) не имел клинического влияния на воздействие концентрации ледипасвира.

Никакой корректировки дозы не требуется для пациентов с легкой или умеренно выраженной почечной недостаточностью, но никаких рекомендаций доз не может быть предоставлено для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл / мин / 1,73 м ^{2}) или с ХПН.

Наиболее распространенными побочными реакциями при этой комбинации были утомляемость и головная боль.

Сочетание с препаратами см в таблице 4A-4F. При этом совместное введение амиодарона с софосбувир / ледипасвира противопоказано из - за серьезного риска симптоматической или даже фатальной брадикардии или асистолии (см выше, механизм взаимодействия не известен). Применение розувастатина также не рекомендуется. Взаимодействия с другими статинами не могут быть исключены. Важно внимательно следить за побочными реакциями статинов. Поскольку растворимость ледипасвира уменьшается

при увеличении pH, препараты, которые повышают pH в желудке (антациды, антагонисты H2-рецепторов, ингибиторы протонной помпы), возможно, снижают концентрацию ледипасвира. Антагонисты H2-рецепторов можно вводить одновременно или с интервалом 12 ч друг от друга в дозе эквивалентной фамотидина (40 мг), а ингибиторы протонной помпы вводятся одновременно в дозе, сравнимой с дозой омепразола (20 мг.).

Софосбувир/ледипасвир можно применять со всеми антиретровирусными препаратами.

Софосбувир и велпатасвир

Софосбувир и велпатасвир доступны в комбинации с фиксированной дозой двух лекарственных средств, содержащих 400 мг софосбувира и 100 мг велпатасвира в одной таблетке. Рекомендуемая доза комбинации: одна таблетка перорально один раз в день с или без пищи.

Велпатасвир метаболизируется с помощью CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4. Тем не менее из-за медленного оборота подавляющее большинство препарата в плазме остается исходным. Велпатасвир транспортируется P-gp и BCRP и в ограниченной степени, OATP1B1. Экскреции с желчью основной маршрутом выведения.

Цирроз (включая декомпенсированным циррозом) не имеет клинически значимого воздействия на экспозицию велпатасвира.

При изучении фармакокинетики велпатасвира у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл /мин. / 1,73 м ^{2}) относительно пациентов с нормальной функцией почек, экспозиция велпатасвира была на 50 % выше, что не считается клинически значимым.

Оценка безопасности софосбувира и велпатасвира основана на суммарных данных III фазы. Головная боль, усталость и тошнота были наиболее частыми побочными эффектами, как и у пациентов, получавших плацебо.

У велпатасвира есть некоторые противопоказания по взаимодействию с рядом лекарств. Препараты, которые являются мощными P-gp или сильнодействующими CYP-индукторами (например, рифампицин, рифабутин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, зверобой), противопоказаны, т.к. их взаимодействие с софосбувиром и вельпатасвиром уменьшает эффективность последних. Эти комбинация не рекомендованы.

Сочетание с препаратами см таблицу 4A-4F. При этом как и у ледипасвира растворимость велпатасвира уменьшается при увеличении pH. Поэтому большинству пациентов следует избегать во время лечения софосбувиром/велпатасвиром с ингибиторами протонной помпы. Если это крайне необходимо, софосбувир/велпатасвир следует принимать с пищей за 4 ч до ингибитора протонного насоса (при максимальной дозе, сравнимой с омепразолом (20 мг).

Ко-инфицированным пациентам с ВИЧ-ВГС, софосбувир / велпатасвир можно принемать с большинством антиретровирусных препаратов, исключение составляют препараты, содержащие тенофовир, эфавиренц, этравирин и невирапин.

Ритонавир/паритапревир/омбитасвир и дасабувир

Паритапревир является ингибитором протеазы ВГС NS3/4A, который метаболизируется главным образом CYP3A4. Ритонавир выступает как фармакокинетический усилитель паритапревира и увеличивает общую экспозицию препарата. Омбитасвир является ингибитором NS5A, дается в сочетании с фиксированной дозой ритонавира/паритапревира

Рекомендуемая доза этой комбинации две таблетки ритонавир/паритапревир/омбитасвир (50 мг / 75 мг / 12,5 мг на таблетку) принимается перорально один раз в день во время еды.

Дасабувир является ингибитором ненуклеозидные ВГС РНК-зависимой РНК-полимеразы. Таблетки по 250 мг вводят два раза в день в комбинации с ритонавир/паритапревир/омбитасвир пациентам с 1 генотипом.

Омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир активно связываются с белками плазмы крови. Связывание с белками плазмы крови практически не изменяется у больных с почечной или печеночной недостаточностью. Выводится препарат из организма преимущественно с калом.

Изменения экспозиции омбитасвира, паритапревира, дасабувира и ритонавира у пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности не являются клинически значимыми. Не требуется изменять дозу ЛС у инфицированных ВГС пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности. Однако дасабувир и омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир нельзя применять при тяжелой форме печеночной недостаточности.

Наиболее распространенными побочными эффектами с комбинацией омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир были усталость и тошнота.

Совместное использование набора таблеток, содержащего дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир, с сильными ингибиторами изофермента CYP3A может увеличить концентрацию паритапревира до 2 раз. Совместный прием набора таблеток, содержащего дасабувир и омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир, с лекарственными средствами, которые индуцируют изофермент CYP3A, ведет к ожидаемому снижению концентрации дасабувира, паритапревира, омбитасвира и ритонавира в плазме крови и снижает их терапевтический эффект. Совместное применение набора таблеток, содержащего дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ ритонавир, с ЛС, которые ингибируют изофермент CYP2C8, может увеличить концентрацию дасабувира в плазме крови. Совместный прием набора таблеток, содержащего дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир, с препаратами, которые индуцируют изофермент CYP2C8, ожидаемо ведет к снижению концентрации дасабувира в плазме крови и уменьшает его терапевтический эффект.

Сочетание с препаратами см таблицу 4A-4F. При этом несмотря на то, что при приеме дигоксина коррекция дозы не требуется, рекомендуется ве-

сти мониторинг сывороточных концентраций дигоксина. Амиодарон, бепридил, дизопирамид, флекаинид, лидокаин (системное введение), мексилетин, пропафенон, хинидин применять с осторожностью; рекомендуется мониторинг (по возможности) терапевтической концентрации антиаритмических препаратов на фоне совместного применения.

Несмотря на то, что при приеме варфарина коррекция дозы не требуется, рекомендуется вести мониторинг МНО.

Не рекомендуется применять дозы кетоконазола, превышающие 200 мг/день. Совместное применение омбитасвир/паритапревир/ритонавир и вориконазола не рекомендуется, за исключением случаев, когда польза от применения данной комбинации превышает потенциальные риски.

Рекомендуется уменьшение дозы амлодипина на 50 % и проведение клинического мониторинга больных.

Совместное применение флутиказона и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с ингаляционным либо назальным флутиказоном может снизить концентрацию кортизола в сыворотке. Следует рассмотреть возможность применения других ГКС, особенно в случае длительных курсов терапии.

Этинилэстрадиол/ норэтиндрон: метаболиты норгестимата. Противопоказано применение с омбитасвир/паритапревир/ритонавир.

Фуросемид. Рекомендуется клиническое наблюдение за больными. Допускается снижение дозы до 50% в зависимости от клинического ответа.

Противовирусные (ВИЧ) средства. Атазанавир/ритонавир. Атазанавир, принимаемый в утреннее время: 1 экспозиции атазанавира. Атазанавир следует принимать без ритонавира, поскольку ритонавир уже имеется в составе омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Доза атазанавира 300 мг (без ритонавира) должна приниматься только в первой половине дня. Дарунавир/ритонавир противопоказано применение с омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Совместное применение лопинавира/ритонавира и омбитасвир/паритапревир/ритонавир противопоказано.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Доза розувастатина не должна превышать 10 мг в день. Доза правастатина не должна превышать 40 мг в день.

Иммунодепрессанты. Циклоспорин. В начале схемы совместного применения с омбитасвир/паритапревир/ритонавир необходимо назначить 20% общей суточной дозы циклоспорина 1 раз в день в сочетании с паритапревиром/ритонавиром/омбитасвиром. Необходимо вести мониторинг концентрации циклоспорина и корректировать дозу и/или частоту применения по мере необходимости. такролимус. В случае совместного применения такролимуса с препаратами следует применять 0,5 мг такролимуса 1 раз в неделю. Необходимо вести мониторинг концентрации такролимуса и корректировать дозу и/или частоту применения при необходимости.

Агонисты бета-адренорецепторов длительного действия. Салметерол. Совместное применение омбитасвир/паритапревир/ритонавир и салметерола противопоказано. Комбинированное применение может увеличить риск нежелательных явлений со стороны ССС, связанных с применением салметерола, в т.ч. увеличения интервала QT, сердцебиения и синусовой тахикардии.

Бупренорфин/налоксон. На фоне совместного применения с омбитасвир/паритапревир/ритонавир коррекции доз бупренорфина/налоксона не требуется. Рекомендован мониторинг степени седации и когнитивных явлений.

Ингибиторы протонной помпы. Рекомендуется увеличить дозу омепразола у пациентов, чьи симптомы недостаточно контролируются; следует избегать использования более 40 мг в день омепразола.

Седативные/снотворные. Рекомендуется клиническое наблюдение за больными. Допускается уменьшение дозы алпразолама в зависимости от клинического ответа.

Гразопревир / элбасвир

Гразопревир и элбасвир доступны в комбинации с фиксированной дозой двух лекарственных средств, содержащих по 100 мг гразопревира и 50 мг элбасвира в одной таблетке. Рекомендуемая доза комбинации составляет одну таблетку принимать перорально один раз в день с или без пищи.

Гразопревир и элбасвир частично метаболизируются CYP3A4, но циркулирующие метаболиты не обнаруживаются в плазме. Основной путь выведения желчь и фекалии, с <1 % восстанавливается в моче.

Учитывая фармакокинетические данные гразопревир и элбасвир противопоказан у больных с умеренными (Child-Pugh B) или тяжелыми (Child-Pugh C) нарушениями функции печени.

Не требуется регулировать дозы у пациентов с легкой, умеренной тяжелой почечной недостаточностью.

Наиболее частыми побочными эффектами гразопревира и элбасвира является усталость и головная боль. В редких случаях (0,8%) существенно повышается уровень АЛТ, чаще у женщин, жителей Азии и пожилых пациентов. Менее 1 % пациентов, получавших гразопревир/элбасвир с или без рибавирина прекратили лечение из-за побочных эффектов.

Сочетание с препаратами см в таблице 4A-4F.

Даклатасвир

Даклатасвир следует вводить в дозе 60 мг (одна таблетка) или 30 мг (одна таблетка), при уменьшении дозы один раз в день с или без пищи.

Даклатасвир представляет собой высокоспецифичное средство прямого действия против вируса гепатита С и не обладает выраженной активностью против других РНК- и ДНК-содержащих вирусов, включая ВИЧ. Даклатасвир является ингибитором неструктурного белка 5А (NS5A), многофункционального протеина, необходимого для репликации вируса гепатита С, и таким образом подавляет два этапа жизненного цикла вируса — репликацию вирусной РНК и сборку вирионов. Даклатасвир не должен применяться в виде монотерапии.

Примерно 90 % даклатасвира выделяется с фекалиями (половина в неизмененном виде) и менее 10 % выводится с мочой (главным образом в неизменном виде).

Наиболее часто сообщалось о таких побочных эффектах от применения даклатасвира как усталость, головная боль и тошнота.

Сочетание с препаратами см в таблице 4A-4F. При этом ввиду того, что даклатасвир применяется в составе комбинированных схем лечения, следует ознакомиться с возможными взаимодействиями с каждым из ЛС схемы. При назначении сопутствующей терапии следует соблюдать наиболее консервативные рекомендации.

Даклатасвир является субстратом изофермента CYP3A4, поэтому умеренные и сильные индукторы CYP3A4 могут снижать уровень даклатасвира в плазме крови и его терапевтический эффект. Сильные ингибиторы CYP3A4 могут повышать сывороточную концентрацию даклатасвира. Даклатасвир является также субстратом P-gp, но совместного применения препаратов, влияющих только на свойства P-gp (без одновременного влияния на CYP3A), недостаточно для получения клинически значимого влияния на концентрацию даклатасвира в плазме крови. Даклатасвир является ингибитором P-gp, транспортного полипептида органических анионов 1B1 и 1B3 и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Применение даклатасвира может повышать системное воздействие препаратов, являющихся субстратами P-gp или транспортного полипептида органических анионов 1B1/1B3 или BCRP, что может увеличить или пролонгировать их терапевтический эффект и усилить нежелательные явления. Следует соблюдать осторожность при совместном применении даклатасвира и субстратов указанных изоферментов/переносчиков, особенно в случае узкого терапевтического диапазона последних [96,101,104,141,184,209,224,231].

Совместное применение с даклатасвиром противопоказано для следующих ЛС, являющихся сильными индукторами CYP3A (приведен неполный перечень ЛС, индуцирующих CY3A4), т.к. их совместное применение

может вести к снижению концентрации даклатасвира в плазме крови, что может приводить к отсутствию вирусологического ответа: противоэпилептические ЛС — карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин; антибактериальные ЛС — рифампицин, рифабутин, рифапентин; системные ГКС — дексаметазон; растительные ЛС — препараты зверобоя; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, беременность и период лактации.

Симепревир

Симепревир следует вводить в дозе 150 мг (одна капсула) один раз в день с пищей.

Симепревир является ингибитором протеазы вируса гепатита С NS3/4A, играющей ключевую роль в репликации вируса. Симепревир хорошо связывается с белками плазмы (> 99,9%), главным образом с альбумином, подвергается окислительному метаболизму в печени системой CYP3A. Выведение происходит через желчь, тогда как почечная экскреция является незначительной.

По сравнению со здоровыми добровольцами с нормальной функцией печени у пациентов с нарушением функции печени легкой степени не требуется коррекция дозы симепревира (Child-Pugh A). Не рекомендуется применять у пациентов с умеренными нарушениями (Child-Pugh B), и противопоказан больным с тяжелыми (Child-Pugh C) нарушениями функции печени.

Не требуется регулировки дозы симепревира у пациентов с мягкой, умеренной или тяжелой почечной недостаточностью.

Сочетание с препаратами см в таблице 4A-4F. При этом поскольку основным ферментом, участвующий в метаболизме симепревира, является CYP3A4, совместное введение симепревира с веществами, которые являются умеренными или сильными индукторами, или ингибиторами CYP3A4 не рекомендуется, поскольку это может привести к значительно более низ-

кой или более высокой экспозиции симепревира соответственно. Ряд соединений противопоказан пациентам, получающим симепревир, включая противосудорожные (карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин), антибиотики (эритромицин, кларитромицин, телитромицин, рифампицин, рифабутин, рифапентин), системные противогрибковые препараты (итраконазол, кетоконазол, позаконазол, флуконазол, вориконазол), системные клюкокортикойды (дексаметазон, цизаприд), продукты растительного происхождения (чертополох, зверобой) и ряд антиретровирусных препаратов, в том числе схемы на основе кобицистата, эфавиренца, этравирина, невирапина, ритонавира. Ралтегравир, маравирока, рилпивирин, тенофовир, эмтрицитабин, ламивудин и абакавир не имеют взаимодействия с симепревиром и могут безопасно использоваться пациентами, получающими этот препарат. Корректировка дозы необходимы с некоторыми антиаритмическими средствами, варфарином, блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами редуктазы, седативными препаратами и транквилизаторами [93,102,105,111,135,142,151,1802,187,231].

Никаких изменений дозы не требуется при использовании в сочетании с иммунодепрессантами такролимуса и сиролимус, хотя рекомендуется регулярный мониторинг концентрации в крови иммуносупрессором. В противоположность этому, использование симепривира с циклоспорином привело к значительному повышению концентрации в плазме крови симепревира (за счет ингибирования переносчика печеночного поглощения), таким образом, не рекомендуется их совместное применение.

Рибавирин

Доза рибавирина должна быть 1000 или 1200 мг / сут, в зависимости от веса тела (<75 кг или <75 кг, соответственно), разделить на два приема.

Основными побочнми эффектами, связаннми с введением рибавирина, являются сыпь, кашель и гемолитическая анемия, которые можно кор-

регировать используя ступенчатое снижение дозы. Рибавирин обладает низким потенциалом лекарственных взаимодействий. Коррекция дозы необходима для больных с тяжелой почечной недостаточностью или ТПН.

9. Лекарственные взаимодействия

Таблица 4А

Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и препаратов антиретровирусной терапии ВИЧ

	Препараты	SOF	SOF/ LDV	SOF/VEL	3D	GZR /EBR	DCV	SIM
NRTIs	*абаковир*	+	+	+	+	+	+	+
	эмтрицитабин	+	+	+	+	+	+	+
	ламивудин	+	+	+	+	+	+	+
	тенофовир	+	+/-	+/-	+	+	+	+
NNRTIs	*эфавиренз*	+	+/-	**0**	**0**	**0**	+/-	**0**
	этравирин	+	+	**0**	**0**	**0**	+/-	**0**
	невирапин	+	+	**0**	**0**	**0**	+/-	**0**
	рилпивирин	+	+	+	+/-	+	+	+
Ингибиторы протеазы	*атазанавир/ ритонавир*	+	+	+	+/-	**0**	+/-	**0**
	даруновир/ритонавир дарунавир/ кобицистат	+	+	+	+/-	**0**	+	**0**
	лопинавир	+	+	+	**0**	**0**	+	**0**
Ингибиторывхода интегразы	*долутегравир*	+	+	+	+	+	+	+
	элвитегравир/кобицистат	+	+/-	+/-	**0**	**0**	+/-	**0**
	элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовир/алафенамид	+	+	+	**0**	**0**	+/-	**0**
	маравирок	+	+	+	+/-	+	+	+
	ральтегравир	+	+	+	+	+	+	+

Обозначения: + - Клинически значимые взаимодействия не ожидаются. +/- - Потенциальное взаимодействие, при котором может потребоваться коррекция дозы, изменение продолжительности лечения или дополнительное наблюдение. 0 - Препараты не должны назначаться совместно. SOF- софосбувир; SOF/ LDV - софосбувир/ледипасвир; SOF/ VEL - софосбувир/велпатасвир; 3D - омбитасвир/паритапревир/ ритонавир; GZR/ EBR - гразопревир / элбасвир; DCV - даклатасвир; SIM - симепревир.

При применении ПППД для лечения ХГС возможны многочисленные и сложные лекарственные взаимодействия. По мере накопления данных рекомендации относительно противопоказаний и корректировки доз можно полу-

Таблица 4В

Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и нелегальных рекреационных наркотических средств

Препараты	SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	3D	GZR/EBR	DCV	SIM
Амфетамин	+	+	+	+/-	+	+	+
Каннабас	+	+	+	+/-	+	+	+/-
Кокаин	+	+	+	+/-	+	+	+/-
Диаморфин	+	+	+	+/-	+	+	+
Диазепам	+	+	+	+/-	+	+	+/-
Гамма-гидроксибурат	+	+	+	+/-	+	+	+/-
Кетамин	+	+	+	+/-	+	+	+/-
MDMA (экстази)	+	+	+	+/-	+	+	+
Метамфетамин	+	+	+	+/-	+	+	+
Фенциклидин (PCP)	+	+	+	+/-	+	+	+/-
Темазепам	+	+	+	+	+	+	+

Обозначения: см. табл. 4A

Таблица 4C

Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и препаратов для снижения уровня липидов

Препараты	SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	3D	GZR/EBR	DCV	SIM
Аторвастатин	+	+/-	+/-	**0**	+/-	+/-	+/-
Безафибрат	+	+	+	+	+	+	+
Эзетимиб	+	+	+	+/-	+	+	+
Фенофибрат	+	+/-	+/-	+	+/-	+	+
Флувастатин	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+
Гемфиброзил	+	+	+	**0**	+/-	+	+
Ловастатин	+	+/-	+/-	**0**	+/-	+/-	+/-
Питавастатин	+	+/-	+/-	+/-	+	+/-	+/-
Правастатин	+	+/-	+	+/-	+	+/-	+/-
Розувастатин	+	**0**	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Симвастатин	+	+/-	+/-	**0**	+/-	+/-	+/-

Обозначения: см. табл. 4A

Таблица 4D

Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и препаратов, воздействующие на ЦНС

	Препараты	SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	3D	GZR/EBR	DCV	SIM
Антидепрессанты	*Амитриптилин*	+	+	+	+/-	+	+	+
	Циталопрам	+	+	+	+	+	+	+
	Дулоксетин	+	+	+	+	+	+	+
	Эсциталопрам	+	+	+	+	+	+	+
	Флуоксетин	+	+	+	+	+	+	+
	Пароксетин	+	+	+	+	+	+	+
	Сертралин	+	+	+	+/-	+	+	+
	Тразодон	+	+	+	+/-	+	+	+/-
	Тримипрапрамин	+	+	+	+	+	+	+
	Венлафаксин	+	+	+	+/-	+	+	+
Антипсихотические средства	*Амисулпирид*	+	+	+	+	+	+	+
	Арипипразол	+	+	+	+/-	+/-	+	+/-
	Хлорпромазин	+	+	+	+/-	+	+	+
	Клозапин	+	+	+	+/-	+	+	+/-
	Флупентиксол	+	+	+	+/-	+	+	+
	Галоперидол	+	+	+	+/-	+	+	+/-
	Оланзапин	+	+	+	+/-	+	+	+
	Палиперидон	+	+/-	+	+/-	+	+/-	+/-
	Кветиапин	+	+	+	**0**	+/-	+	+/-
	Рисперидон	+	+	+	+/-	+	+	+/-
	Зуклопентиксол	+	+	+	+/-	+	+	+

Обозначения: см. табл. 4А

Таблица 4E

Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и препаратов, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях

	Препараты	SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	3D	GZR/EBR	DCV	SIM
Антиаритмические препараты	*Амиодарон*	**0**	**0**	**0**	**0**	+/-	**0**	+/-
	Дигоксин	+	+/-	+/-	+/-	+	+/-	+/-
	Флекаидин	+	+	+	+/-	+	+	+/-
	Вернакалант	+	+	+	+/-	+	+	+
Антиагреганты и антикоагулянты	*Клопидогрел*	+	+	+	+/-	+	+/-	+/-
	Дабигатран	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	Тикагрелор	+	+/-	+/-	**0**	+/-	+	+/-
	Варфарин	+	+	+	+	+	+	+
Бета-блокаторы	*Атеналон*	+	+	+	+	+	+	+
	Бисопралол	+	+	+	+/-	+	+	+/-
	Карведилол	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+/-	+/-
	Пропранолон	+	+	+	+	+	+	+
Блокаторы кальциевых каналов	*Амлодипин*	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	Дилтиазем	+	+/-	+/-	+/-	+	+/-	+/-
	Нифедипин	+	+	+	+/-	+	+/-	+/-
Препараты, применяемые при гипертонии и сердечной недостаточности	*Алискирен*	+	+/-	+/-	**0**	+	+/-	+/-
	Кандесартан	+	+	+	+/-	+/-	+	+
	Доксазозин	+	+	+	+/-	+	+	+/-
	Эналаприл	+	+	+	+/-	+	+	+

Обозначения: см. табл. 4A

Таблица 4F

Взаимодействие противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГС и иммуносупресантов

Препараты	SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	3D	GZR/EBR	DCV	SIM
Азатиоприн	+	+	+	+	+	+	+
Циклоспорин	+	+	+	+/-	**0**	+	**0**
Этанерцепт	+	+	+	+	+/-	+	+
Эверолимус	+	+/-	+/-	**0**	+/-	+/-	+/-
Микофенолата мофетил	+	+	+	+/-	+	+	+
Сиролимус	+	+	+	+/-	+/-	+	+/-
Такролимус	+	+	+	+/-	+/-	+	+/-

Обозначения: см. табл. 4A

чить в Таблицах 4A-4F настоящего документа и на регулярно обновляемом сайте www.hep- druginteractions.org (BI).

10. Лечение хронического гепатита С, в т.ч. пациентов без цирроза и пациентов с компенсированным циррозом (класса А по шкале Чайлд-Пью).

Варианты лечения перечислены в табл. 5 и 6.

Лечение хронического гепатита С зависит от генотипа/подтипа HCV, тяжести заболевания печени и/или результатов предшествующей терапии.

Показания к назначению противовирусной терапии с коинфекцией ХГС/ВИЧ идентичны назначениям пациентов с моноинфекцией ХГС (Al).

Схемы без IFN являются лучшими вариантами лечения пациентов с моноинфекцией ХГС, а также пациентов с коинфекцией ВИЧ с компенсированным или декомпенсированным циррозом в связи с вирусологической эффективностью, простотой применения и переносимостью этих схем (A1).

Таблица 5

Безинтерфероновые схемы лечения для различных генотипов вирусного гепатита С

Комбинация препаратов	**генотип**				
	1	**2**	**3**	**4**	**5-6**
Софосбувир + рибавирин	нет	не оптимально	не оптимально	нет	нет
Софосбувир/ледипасвир +/- рибавирин	да	нет	нет	да	да
Софосбувир/велпатасвир +/-рибавирин	да	да	да	да	да
Омбитасвир/паритапревир/ ритонавир +/- дасабувир +/- рибавирин	да	нет	нет	нет	нет
Омбитасвир/паритапревир/ ритонавир+/- рибавирин	нет	нет	нет	да	нет
Гразопревир / элбасвир+/- рибавирин	да	нет	нет	да	нет
Софосбувир +даклатасвир+/- рибавирин	да	да	да	да	да
Софосбувир +симепревир+/- рибавирин	не оптимально	нет	нет	да	нет

Таблица 6

Рекомендации по лечению хронического гепатита С моноинфекции или коинфекции с ВИЧ у пациентов без цирроза, которые не получали лечение и при неэффективномлечении PeglFN-a и рибавирином

Пациенты	Лечение впервые (-) ранее было (+)	Софосбувир/ ледипасвир	Софосбувир/ велпатасвир	Омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир и дасабувир	Омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир	Гразопревир/ элбасвир	Софосбувир + даклатасвир	Софосбувир + симепревир
Генотип 1a	-	8-12 нед. без рибавирина	12 нед. без рибавирина	12 нед. без рибавирина	НЕТ	12 нед. без рибавирина если HCV RNA< 800.000 IU/ml или 16 нед. с рибавирином если HCV RNA > 800.000 IU/ml	12 нед. без рибавирина	НЕТ
	+	12 нед. с рибавирином или 24 нед. без рибавирина					12 нед. с рибавирином или 24 нед. с рибавирином	
Генотип 1b	-	8-12 нед. без рибавирина	12 нед. без рибавирина	8-12 нед. без рибавирина	НЕТ	12 нед. без рибавирина	12 нед. без рибавирина	НЕТ
	+	12 нед. без рибавирина		12 нед. без рибавирина				
Генотип 2	все	НЕТ	12 нед. без рибавирина	НЕТ	НЕТ	НЕТ	12 нед. без рибавирина	НЕТ
Генотип 3	-	НЕТ	12 нед. без рибавирина	НЕТ	НЕТ	НЕТ	12 нед. без рибавирина	12 нед. без рибавирина
	+		12 нед. с рибавирином или 24 нед. без рибавирина				12 нед. с рибавирином или 24 нед. с рибавирином	12 нед. с рибавирином или 24 нед. без рибавирина
Генотип 4	-	12 нед. без рибавирина	12 нед. без рибавирина	НЕТ	12 нед. с рибавирином	12 нед. без рибавирина	12 нед. без рибавирина	НЕТ
	+	12 нед. с рибавирином или 24 нед. без рибавирина				12 нед. без рибавирина если HCVRNA< 800.000 IU/ml или 16 нед. с рибавирином если HCV RNA > 800.000 IU/ml	12 нед. с рибавирином или 24 нед. с рибавирином	
Генотип 5 и 6	-	12 нед. без рибавирина	12 нед. без рибавирина	НЕТ	НЕТ	НЕТ	12 нед. без рибавирина	НЕТ
	+	12 нед. с рибавирином или 24 нед. без рибавирина					12 нед. с рибавирином или 24 нед. с рибавирином	

а - Добавить рибавирин только у пациентов с Pace, которые придают устойчивость высокого уровня ингибиторов NS5A на исходном уровне.
б - Продлить до 16 недель и добавить рибавирин только у пациентов с Pace, которые придают устойчивость к элбасвиру на исходном уровне.
с - Добавить рибавирин только у больных с Y93H NS5A РАН на исходном уровне, если RAS тестирования доступны.

Таблица 7

Рекомендации по лечению хронического гепатита С моноинфекции или коинфекции с ВИЧ у пациентов с компенсированным циррозом, которые еще не получали лечения и при неэффективном лечении PeglFN-a и рибавирином

Пациенты	Лечение впервые (-) ранее было (+)	Софосбувир/ ледипасвир	Софосбувир/ велпатасвир	Омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир и дасабувир	Омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир	Гразопревир/ элбасвир	Софосбувир + даклатасвир	Софосбувир + симепревир
Генотип 1a	-	8-12 нед. без рибавирина	12 нед. без рибавирина	12 нед. без рибавирина	НЕТ	12 нед. без рибавирина если HCVRNA< 800.000 IU/ml или 16 нед. с рибавирином если HCV RNA > 800.000 IU/ml	12 нед. без рибавирина	НЕТ
	+	12 нед. с рибавирином или 24 нед. без рибавирина					12 нед. с рибавирином или 24 нед. с рибавирином	
Генотип 1b	-	12 нед. без рибавирина	12 нед. без рибавирина	12 нед. без рибавирина	НЕТ	12 нед. без рибавирина	12 нед. без рибавирина	НЕТ
	+							
Генотип 2	все	НЕТ	12 нед. без рибавирина	НЕТ	НЕТ	НЕТ	12 нед. без рибавирина	НЕТ
Генотип 3	-	НЕТ	12 нед. с рибавирином или 24 нед. без рибавирина	НЕТ	НЕТ	НЕТ	12 нед. без рибавирина	НЕТ
	+						12 нед. с рибавирином или 24 нед. с рибавирином	
Генотип 4	-	12 нед. без рибавирина	12 нед. без рибавирина	НЕТ	12 нед. с рибавирином	12 нед. без рибавирина	12 нед. без рибавирина	12 нед. без рибавирина
	+	12 нед. с рибавирином или 24 нед. без рибавирина				12 нед. без рибавирина если HCVRNA< 800.000 IU/ml или 16 нед. с рибавирином если HCV RNA > 800.000 IU/ml	12 нед. с рибавирином или 24 нед. с рибавирином	12 нед. с рибавирином или 24 нед. с рибавирином
Генотип 5 и 6	-	12 нед. без рибавирина	12 нед. без рибавирина	НЕТ	НЕТ	НЕТ	12 нед. без рибавирина	НЕТ
	+	12 нед. с рибавирином или 24 нед. без рибавирина					12 нед. с рибавирином или 24 нед. с рибавирином	

а -Добавить рибавирин только у пациентов с Pace, которые придают устойчивость высокого уровня ингибиторов NS5A на исходном уровне. **б** - Продлить до 16 недель и добавить рибавирин только у пациентов с Pace, которые придают устойчивость к элбасвиру на исходном уровне. **с** - Добавить рибавирин только у больных с Y93H NS5A PAH на исходном уровне.

11. Лечение больных с тяжелыми заболеваниями печени с или без показаний к трансплантации печени и пациентов после установки трансплантата печени.

У пациентов с декомпенсированным заболеванием печени абсолютное противопоказание к применению схем на основе ИФН. После трансплантации печени могут быть использованы методы лечения на ИФН-основе, но они часто дают серьезные побочные эффекты. Лечение ПППД - наиболее подходящий вариант для лечения этих пациентов [58,94,95,106,134,189].

Без ИФН схемы являются единственными вариантами в HCV-моноинфекции и у ВИЧ-инфицированных пациентов с декомпенсированным (Чайлд-Пью В или С) циррозом печени, с или без показаний к трансплантации печени, а также у пациентов после трансплантации печени из-за их вирусологической эффективности, простоты использования и переносимости препарата (A1) [21,108,109,128,170,179,191,201,223].

Те же схемы лечения без ИФН могут быть использованы у ВИЧ-коинфицированных пациентов. Изменения лечения или корректировка дозы может быть необходима в случае взаимодействия с антиретровирусными препаратами (B1) [59,65,74,82,89,143,154,172,193,202,223].

У больных с ГЦК без цирроза или с компенсированным циррозом печени, у которых есть показания к трансплантации печени, можно лечить гепатит С до трансплантации печени. Действительно, лечение не приведет к задержке трансплантации, при предотвращении рецидивов инфекции и улучшения прогноза после трансплантации. У этих больных лечение аналогично, лечению больных без цирроза или с компенсированным циррозом печени, которые не имеют ГЦК, и зависит от генотипа вируса гепатита С, предшествующей терапии и тяжести заболевания печени (см. общие рекомендации) [27,33,42,60,67,81,112,124,132,144,149,178,194,222].

У пациентов с декомпенсированным циррозом без ГЦК ожидающие пересадки печени со индексом MELD <18-20 могут пройти лечения перед транс-

плантации печени. Лечение должно быть начато как можно скорее, чтобы завершить полный курс лечения до трансплантации и оценки влияния элиминацией вируса на функции печени, поскольку значительное улучшение функции печени может привести к делистингу в отдельных случаях (B1).

Ингибиторы протеазы не должны использоваться у пациентах с декомпенсированным циррозом (Child-Pugh B или C) (A1) [113,114,192].

Пациентов с декомпенсированным циррозом без ГЦК, ожидающих трансплантацию печени с MELD <18-20 баллов, можно лечить с помощью одной из следующих комбинаций: софосбувир и ледипасвир, софосбувир и велпатасвир или софосбувир и даклатасвир, с рибавирином (1000 или 1200 мг у пациентов <75 кг или> 75 кг, соответственно). У этих больных, рибавирин может быть запущен в дозе 600 мг в сутки, и доза впоследствии корректируется в зависимости от переносимости (A1) [28,41,61,68,77,88,116,145].

Пациенты с декомпенсированным циррозом, без ГЦР и показателем MELD <18-20, инфицированные HCV с генотипом 1, 4, 5 или 6 должны лечиться софосбувиром и ледипазвиром, софосбувиром и велпасвавиром или софосбувиром и даклатасвиром в течение 12 недель с рибавирином (A1).

Пациентов с декомпенсированным циррозом печени, без ГЦК и показателем MELD <18-20 с 2 генотипом следует лечить софосбувиром и велпатасвиром или софосбувиром и даклатасвиром, в течение 12 недель с рибавирином (B1) [29,34,40,62,69,87,117,122,129,146,147,195,211,221].

Пациентов с декомпенсированным циррозом печени, без ГЦК и показателем MELD <18-20 инфицированных гепатитом С 3 генотипа, следует лечить софосбувиром с велпатасвиром или софосбувиром с даклатасвиром, в течение 24 недель с рибавирином (B1) [30,31,63,64,86,118,130,131,196].

Пациенты с декомпенсированным циррозом печени при наличии противопоказаний к применению рибавирина или с плохой переносимостью рибавирина на лечении должны получать комбинацию фиксированной дозы софосбувира и ледипасвира (генотипов 1, 4, 5 или 6), сочетание фиксированной дозы софосбувира и велпатасвира (все генотипы), или сочетание софосбувира

с даклатасвиром (все генотипы) в течение 24 недель без рибавирина (B1) [35,70,80,85,119,126,155,173,176,197,204,212,220].

Из-за ограниченного количества данных о безопасности, сообщаемых пациентам с декомпенсированным циррозом в ожидании трансплантации печени, необходима частая клиническая и лабораторная оценка (B2).

Пациентам с декомпенсированным циррозом без ГЦК, ожидающим трансплантацию печени с оценкой MELD ≥18-20, следует трансплантировать печень (B1) [36,71,78,120,121,156,167,198,205,213,219].

Пациенты с декомпенсированным циррозом без ГЦК, ожидающие трансплантацию печени с оценкой MELD ≥18-20, могут проходить лечение до трансплантации, если время ожидания в списке пересадки превышает 6 месяцев (B1) [37,72,157,160,164,174,175,199,206,217,218].

Лечение нужно начать как можно скорее пациентам с ГЦК, ожидающим трансплантацию печени с показанием к антивирусному лечению, чтобы пройти полный курс лечения перед трансплантацией (B1).

Пациентов с ГЦК, у которых отсутствует или компенсируется цирроз печени (Child-Pugh A), ожидающих трансплантацию печени, следует лечить до трансплантации печени в соответствии с общими рекомендациями для пациентов без цирроза или с компенсированным циррозом и без ГЦК (B1).

Лечение больных с ГЦК без показаний к трансплантации печени

Пациенты с ГЦК, перенесших резекцию или ампутацию печени ассоциированные с HCV часто имеют фиброзы и должны получать соответствующую противовирусную терапию. В соответствии с рекомендациями выше, с учетом генотипа, предшествующей терапией и тяжестью основного заболевания печени (если противовирусная терапия не окажит негативное воздействие) (B2) [38,39,73,79,158,161,168,207,208,216].

12. Лечение специальных групп

HBV коинфекция

Пациентов с коинфекцией ВГВ следует лечить с помощью тех же самых схем, следуя тем же правилам, что и пациентов с моноинфекцией HCV (B1).

Если обнаружен хронический гепатит В или «скрытая» инфекция HBV, показана одновременная терапия нуклеозидом / нуклеотидом HBV (B1)

Иммунные комплексно-опосредованные проявления хронического гепатита С

Противовирусную терапию следует рассматривать для лечения смешанной криоглобулинемии и почечной недостаточности, связанной с хронической инфекцией HCV, в соответствии с вышеприведенными рекомендациями. Тщательный мониторинг побочных эффектов является обязательным (B1) [159,163,214].

Показание ритуксимаба при заболеваниях почек, связанных с гепатитом С, должно обсуждаться мультидисциплинарной группой (B1).

При лечение HCV-ассоциированной лимфомы можно использовать схемы без IFN, если это необходимо, но влияние на общий прогноз еще не известно (B1)

Пациенты с почечной недостаточностью, включая пациентов с гемодиализом

Пациентов с умеренной почечной недостаточностью (СКФ ≥30 мл /мин. / 1,73м^2) с HCV-инфекцией следует лечить в соответствии с общими рекомендациями. Коррекция дозы ПППД не требуется, но эти пациенты должны тщательно контролироваться (A1).

Пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (eGFR <30 мл / мин / 1,73м^2) и пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности при гемодиализе следует лечить в экспертных центрах при тщательном контроле со стороны многодисциплинарной комиссии (B1).

Софосбувир следует использовать с осторожностью для пациентов с СКФ <30 мл / мин / 1,73 м^2 или с терминальной стадией почечной недостаточности, поскольку в настоящее время рекомендации по дозировке для этих пациентов не могут быть даны (B1).

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл / мин / 1,73 м^2) или с терминальной стадией почечной недостаточности при гемодиализе без указания на трансплантацию почки, инфицированной HCV генотипом 1a, должны лечиться комбинацией омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир и дасабувиром в течение 12 недель или комбинацией гразопревир / элбасвир в течение 12 недель, с ежедневным рибавирином (200 мг / день), если на исходном уровне уровень гемоглобина выше 10 г/дл (B1).

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл / мин / 1,73 м2) или с терминальной стадией почечной недостаточности при гемодиализе без указания на трансплантацию почки, инфицированной HCV генотипом 1b, следует лечить сочетанием омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир и дасабувиром в течение 12 недель или комбинацией гразопревир / элбасвир в течение 12 недель или комбинацией гразопревира и элбасвира в течение 12 недель без рибавирина (A1).

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл / мин / 1,73 м2) или с терминальной стадией почечной недостаточности при гемодиализе без указания на трансплантацию почки, инфицированной HCV генотипом 4, должны получать комбинацию омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир 12 недель с рибавирином (200 мг / день), если уровень гемоглобина составляет> 10 г / дл на исходном уровне или комбинация гразопревира и элбасвира в течение 12 недель без рибавирина (B1) [165,166,215].

У пациентов, получающих рибавирин, следует тщательно и часто контролировать уровни гемоглобина и прекращать прием рибавирина при тяжелой анемии (гемоглобин <8,5 г / дл). Использование эритропоэтина и переливание крови может быть полезным для пациентов с тяжелой рибавирин-индуцированной анемией (B1).

Пациенты с циррозом и с противопоказаниями к назначению рибавирина лечатся 24-й недели без рибавирина (B2)

Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл / мин / 1,73м^2) или с терминальной стадией почечной недостаточности при гемодиализе без указания на почечную функцию, инфицированные HCV 2 генотипом, назначают фиксированную дозу комбинации софосбувира и велпаспавира или комбинации софосбувира и даклатасвира в течение 12 недель без рибавирина, при тщательном контроле почечной функции. Лечение должно быть немедленно прекращено в случае ухудшения состояния (B1).

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл / мин / 1,73м^2) или с терминальной стадией почечной недостаточности при гемодиализе без указания на почечную функцию инфицированные HCV 3 генотипом, должны получать фиксированную дозу комбинации софосбувира и велпасвавира или комбинации софосбувира и даклатасвира в течение 12 недель с ежедневным рибавирином (200 мг / день), если исходный уровень гемоглобина> 10 г / дл, или в течение 24 недель без рибавирина, при тщательном контроле почечной функция. Лечение должно быть немедленно прекращено в случае ухудшения состояния (B1).

Риски преимущества лечения пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности до или после трансплантации почки требуют индивидуальной оценки (B2).

Рекомендации при трансплантации других органов.

При трансплантации почки, сердца, легких, поджелудочной железы или других органов, следует лечить от инфицирования ВГС после трансплантации, при условии, что их ожидаемая продолжительность жизни превышает один год (A1).

Пациенты, инфицированные HCV генотипа 1, 4, 5 или 6, должны лечиться комбинацией фиксированных доз софосбувира и ледипасвира, комбинацей софосбувира и велпасвавира (если профиль взаимодействия лекарствен-

ного средства и иммунодепрессантов благоприятен) или комбинацей софосбувира и даклатасвира в соответствии с общими рекомендациями без необходимости корректировки дозы иммунодепрессанта (с вероятным исключением из группы эверолимуса) (B1).

Пациентам, инфицированным HCV генотипа 2, следует назначать комбинацию софосбувира и велпасвавира (если профиль взаимодействия лекарственного средства с иммунодепрессантами является благоприятным) или сочетание софосбувира с даклатасвиром в соответствии с общими рекомендациями без необходимости корректировки дозы иммунодепрессанта (с вероятным исключением эверолимуса) (B1).

Пациентов, инфицированных HCV генотипа 3 следует назначать комбинацию софосбувира и велпасвавира (если профиль взаимодействия лекарственного средства с иммунодепрессантами является благоприятным) или сочетание софосбувира и даклатасвира в соответствии с общими рекомендациями без необходимости корректировки дозы иммунодепрессанта (с вероятным исключением эверолимуса) (B1).

Пациенты, употребляющие инъекционные наркотики

Пациентов, употребляющих инъекционные наркотики (ПУИН), следует ежегодно добровольно тестировать на анти-HCV антитела (A1).

ПУИН должны быть снабжены чистым оборудованием для инъекций и доступом к опиоидной заместительной терапии в рамках широкомасштабных комплексных программ снижения вреда, в том числе в тюрьмах (B1).

Предварительное терапевтическое обучение должно включать обсуждение передачи вируса гепатита С, факторов риска для прогрессирования фиброза, лечения, риска повторного заражения и стратегий снижения вреда (B1).

ПУИН следует советовать умеренно употреблять алкоголь или полностью от него отказаться, если есть свидетельства признаков заболеваний печени (A1).

ПУИН следует рекомендовать умеренное употребления каннабиса или полностью от него отказаться при наличии признаков прогрессирования заболевания печени (B2).

Лечение гепатита С у ПУИН следует рассматривать на индивидуальной основе и в обстановке мультидисциплинарной команды (A1)

Предварительная терапевтическая оценка должна включать оценку жилья, образования, вопросов культуры, социального функционирования и поддержки, финансирование питания, а также употребление наркотиков и алкоголя. ПУИН должны быть подключены к службам социальной поддержки (A1).

История внутривенного употребления наркотиков и недавнее употребление наркотиков при начале лечения не связаны с уменьшением УВО, и решения о их лечении ими должны приниматься в каждом конкретном случае (B1).

Наркоманы и алкоголики или любые другие пациенты с текущими социальными проблемами и / или историей психиатрических заболеваний во время терапии подвержены риску более низкой приверженности вероятности достижения УВО. Они должны тщательно контролироваться во время терапии и нуждаться в более интенсивной междисциплинарной поддержке (B1).

Необходима оценка безопасности и эффективности схем, содержащих IFN и не содержащих IFN (C1).

Схемы анти-HCV, которые могут использоваться в ПУИН, являются такими же, как и не у ПУИН. Они не требуют специальной корректировки дозы метадона и бупренорфина, но следует проводить мониторинг признаков опиоидной токсичности или их отмены (B1).

Необходимо повысить осведомленность о том, что трансплантация печени является терапевтическим вариантом для тех, кто имеет историю внутривенного употребления наркотиков (B1).

Опиоидная заместительная терапия не является противопоказанием для трансплантации печени (B1).

Гемоглобинопатия.

Показания для лечения гепатита одинаковы у пациентов с и без гемоглобинопатии (A1).

Пациентов с гемоглобинопатией следует лечить без ИФН и без рибавирина (B1).

Схемы лечения, которые могут быть использованы для пациентов с гемоглобинопатией, такие же, как и у пациентов без гемоглобинопатии (B1).

13. Мониторинг лечения.

Для мониторинга уровней РНК HCV вовремя и после терапии следует использовать анализ на основе ПЦР в реальном времени с нижним пределом обнаружения ≤15 IU / мл (A1)

Измерение основных уровней антигена ВГС в ИФА может быть использован в качестве альтернативы измерения уровня РНК вируса гепатита С для контроля лечения (A1).

Пациенты, получающие схему без IFN, уровни основного антигена HCV РНК должны измеряться в начале, между 2 и 4 неделей для оценки приверженности (необязательно), в конце лечения (неделя 8, 12, 16 или 24 у пациентов, получавших 8, 12, 16 или 24 недели, соответственно) и через 12 или 24 недели после окончания терапии (УВО12 или УВО24, соответственно) (A2).

Мониторинг эффективности лечения можно упростить, чтобы улучшить доступ к лечению путем измерения уровней основного антигена HCV или HCV только на исходном уровне и через 12 или 24 недели после окончания терапии (УВО12 или УВО24 соответственно) (A2).

Мониторинг безопасности лечения.

У пациентов, получавших ПППД, следует оценивать клинически побочные эффекты при каждом визите (A1).

Гематологические побочные эффекты должны быть оценены на 2 и 4 недели терапии и в 4-х до 8 недель с интервалом после этого у пациентов, получающих рибавирин (A1).

Уровень АЛТ следует оценивать на 4, 8 и 12 недели терапии, и на 24-й неделе у пациентов, получающих 24 недели лечения, а также на 12 или 24 недели после лечения (A1).

Почечная функция должна регулярно проверяться у пациентов, получающих софосбувир, особенно с пониженной СКФ (A1).

Контроль высыпаний и непрямого билирубина следует проводить у пациентов, получающих симепревир (A1).

Мониторинг косвенного увеличения билирубина следует проводить у пациентов, получавших комбинацию ритонавир/паритапревир/омбитасвир и дасабувир (A1).

Регулировки дозы софосбувир и ледипасвир, велпатасвир, даклатасвир или симепревир не требуется у пациентов с легкой, умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (B1).

Использование софосбувир не рекомендуется у пациентов с СКФ <30 мл / мин / 1,73 м^2. Если нет другого выбора, и лечение необходимо срочно требуется, тщательный контроль функции почек. Лечение должно быть прервано, если функция почек ухудшается (B1).

Корректировка дозы софосбувира и ледипасвира, велпасвавира или даклатасвира не требуется для пациентов с легкой (Child-Pugh A), умеренной (Child-Pugh Б) или тяжелой (Child-Pugh C) печеночной недостаточностью (A1).

Высокие дозы ПППД не рекомендуется пациентам с Child-Pugh B и противопоказано пациентам с декомпенсированным циррозом Child-Pugh C (B1).

Женщины детородного возраста и / или их партнеры-мужчины должны использовать эффективную форму контрацепции при лечении рибавирином и в течение 6 месяцев после завершения лечения (A1).

Увеличение уровня АЛТ при лечении должно побуждать к тестированию на антиген HBs и / или ДНК HBV (B1)

Мониторинг лекарственных взаимодействий.

Эффективность и токсичность препаратов, совместно применяемых с ПППД следует контролировать во время лечения (A1).

Когда это возможно, негативно взаимодействующее совместное лечение должно быть остановлено на время лечения ВГС или взаимодействующее совместное лечение должно быть переключено на альтернативный препарат с меньшим потенциалом взаимодействия (B1).

Уменьшение дозы лечения

Дозу рибавирина следует уменьшить на 200 мг, если уровень гемоглобина опустится ниже 10 г / дл. Введение рибавирина следует прекратить, если уровень гемоглобина падает ниже 8,5 г / дл (A1)

Лечение должно быть немедленно остановлено в случае подъема АЛТ выше 10 раз верхнего предела нормальных значений (A1)

Лечение должно быть немедленно остановлено в случае тяжелой бактериальной инфекции в любое время, независимо от числа нейтрофилов, особенно у пациентов с декомпенсированным циррозом (A1).

Лечение должно быть прекращено в случае тяжелых побочных эффектов неясного происхождения (B2).

14. Меры по улучшению лечения

Лечение пациентов с ХГС должно осуществляться мультидисциплинарной командой специалистов, имеющих опыт оценки и лечения ХГС (A1).

Пациентам, инфицированным ХГС, следует объяснять важность приверженности к лечению для достижения УВО (A1).

Компонентом в тактике ведения пациентов с социально-экономическими трудностями и эмигрантов должна являться социальная поддержка (B2).

У лиц, активно потребляющих инъекционные наркотики, доступ к программам снижения вреда является обязательным (A1).

Оценка на основе сверстников, и оценка активации пациентов должны оцениваться как средство улучшения клинического управления ВГС (B2).

Пациентам следует рекомендовать воздержаться от алкоголя во время противовирусной терапии. Пациенты, продолжающие потребление алкоголя во время лечения, должны получать дополнительную поддержку во время противовирусной терапии (A1).

Лечение ВГС следует рассматривать для пациентов, активно употребляющих наркотики, при условии, что они хотят пройти курс лечения и могут и желают поддерживать регулярные назначения. Кроме того, необходимо учитывать потенциал взаимодействия наркотиков (A1).

15. Наблюдение пациентов, достигших УВО, после окончания лечения

Пациентов без цирроза печени, достигших УВО, следует провести повторное определение АЛТ и РНК ХГС через 48 недель после лечения. При нормальном значении АЛТ и отрицательном анализе на РНК ХГС их следует снять с наблюдения (A1).

Пациенты с циррозом, и, возможно, пациенты с выраженным фиброзом (F3), достигшие УВО, должны проходить ультразвуковое обследование на предмет ГЦК каждые 6 месяцев (A1).

Следует реализовать руководство по ведению пациентов с портальной гипертензией и варикозным расширением вен, несмотря на то, что кровотечение из варикозных вен у пациентов с низким риском после достижения УВО встречается редко (если дополнительные причины для продолжающегося повреждения печени отсутствуют или устранены) (A2).

Пациенты, продолжающие употреблять наркотики, не должны исключаться из лечения ХГС на основании предполагаемого риска повторного инфицирования (A1).

Лицам с продолжающимся рискованным поведением следует объяснить риск повторного инфицирования с целью положительного изменения поведения

После достижения УВО контроль повторного инфицирования ХГС посредством ежегодного определения РНК ХГС должен проводиться среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики, или мужчин, имеющих половые связи с мужчинами, с продолжающимся рискованным поведением (A1).

16. Повторное лечение пациентов с неустойчивым вирусологическим ответом.

Схемы повторного лечения пациентов с моноинфекцией ХГС и пациентов с коинфекцией ХГС/ВИЧ с хроническим гепатитом С, не достигших УВО в результате предыдущей противовирусной терапии с применением одного или нескольких противовирусных препаратов прямого действия, представлены в таблице 9.

17.Последующая деятельность по итогам лечения больных ХВГС

Необходимо регулярное наблюдение пациентов с хроническим гепатитом С, не получавших ранее лечения, и пациентов, предыдущее лечение которых было неэффективным (Al).

Неинвазивные методы определения стадии фиброза наиболее пригодны для последующего наблюдения и оценки, проводимой с определенной периодичностью (A1).

У пациентов с поздними стадиями фиброза (F3) и циррозом печени скрининг следует продолжать в течение неограниченного срока через каждые 6 месяцев (Al).

18.Лечение острого гепатита С.

Пациентов с острым гепатитом С следует лечить с помощью комбинации софосбувир и ледипасвир (генотипов 1, 4, 5 и 6), сочетание софосбувир и

велпатасвир (все генотипы), или комбинации из софосбувира и даклатасвира (все генотипы) в течение 8 недель без рибавирина (B1).

Пациентов с острым гепатитом С и ВИЧ-инфекцией и/или базовым уровнем РНК HCV> 1 млн МЕ / мл (6,0 войти МЕ / мл) может потребоваться лечение в течение 12 недель с той же комбинацией препаратов (B2).

УВО должен быть оценен в 12 и 24 недель после лечения (B2).

Не проводится противовирусная терапия в качестве профилактики после контакта в отсутствие документированной передачи вируса гепатита С (B1).

Таблица 8

РАС пониженной восприимчивости к соответствующим классам лекарственных средств

Drug class	Amino acid position	Genotype/subtype						
		1a	1b	2	3	4	5	6
Nucleotide analogue (sofosbuvir)	159	L159F	L159F	L159F	L159F			
	282	S282T/R	S282T	S282T	S282T	S282T	S282T	
	320	L320I/F/V						
	321	V321A			V321A			
NS5A inhibitors	24	K24G/N/R		T24A				Q24H
	26	K26E						
	28	M28A/G/T/S/V	L28M/T	L/F28M/V/S	M28T	L28S/V	L28I	F28L
	29		P29S					
	30	Q30C/D/E/G/H/I/K/L/Q/R/S/T/Y	R30G/H/P/Q/R	L30H/S	A30K/S	L30H		
	31	L31I/F/M/P/V	L31F/I/M/V	L31M/V	L31I/M/V	L31I/M	L31V	L31M/V
	32	P32L/S	P32F/L/S					P32L/S
	38	S38F						
	58	H58D/L/R	P58D/S			T58P/S		T58A/N/S
	62		Q/E62D					
	92	A92K/T	A92K					
	93	Y93C/F/H/L/N/R/S/T/W	Y93C/H/N/S	Y93H	Y93H	Y93H/R		V36I
Protease inhibitors	36	V36A/C/G/L/M	V36A/C/G/L/M					
	41	Q41R	Q41R					
	43	F43L	F43I/S/V					
	54	T54A/S	T54A/C/G/S					
	55	V55A/I	V55A					
	56	Y56H	Y56H/L	Y56H		Y56H		Y56H
	80	Q80H/K/L/R	Q80H/K/L/R					L80K/Q
	122	S122G/R	S122D/G/I/N/R/T					S122T
	155	R155G/I/K/M/S/T/W	R155C/G/I/K/Q/M/S/T/W					
	156	A156S/T/V	A156G/F/S/T/V					
	158	V158I	V158I					
	168	D168A/C/E/F/G/H/I/K/L/N/T/V/Y	D168A/C/E/F/G/H/I/K/L/N/T/V/Y		Q168R	D168V		D168E/Y
	170	I/V170F/T/V	I/V170A/L/T					I170V
	175		M175L					
Non-nucleoside palm-1 inhibitor (dasabuvir)	314	L314H						
	316	C316Y	C316H/N/Y/W					
	368		S368T					
	411		N411S					
	414	M414I/T/V	M414I/T/V					
	445		C445F/Y					
	446	E446K/Q						
	448	Y448C/H	Y448C/H					
	451	C451R						
	553	A553T	A553V					
	554	G554S	G554S					
	555	Y555H						
	556	S556G/R	S556G/R					
	557	G557R						
	558	G558R	G558R					
	559	D559G/N	D559G/N					
	561	Y561H/N						

РАС, показанные для придания пониженной восприимчивости к соответствующим классам лекарственных средств в анализах in vitro и / или выбранных у пациентов, которым не удалось достичь УВО на без IFN.

Эти РАС и ряд других замещений в тех же позициях могут присутствовать на базовом уровне повторного лечения у пациентов, которым не удалось достичь УВО, предполагая снижение восприимчивости к лекарственным препаратам из соответствующего класса (ов), который может помочь в принятии решений о повторном лечении. Адаптировано из статьи Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. Gastroenterology 2016;151:70–86.

Таблица 9.

Рекомендации по повторному лечению пациентов с моноинфекцией ХГС и пациентов с коинфекцией ХГС/ВИЧ с хроническим гепатитом С, не достигших УВО в результате предыдущей противовирусной терапии с применением одного или нескольких противовирусных препаратов прямого действия.

Предыдущая терапия	Генотип	Софосбувир/ледипасвир	Софосбувир/велпатасвир	Омбитасвири /паритапревир/ ритонавир и дасабувир	Омбитасвир/паритапревир/ ритонавир	Гразопревир / элбасвир	Софосбувир / даклатасвир	Софосбувир/ Симепревир	софосбувир/ омбитасвир /паритапревир/ ритонавир/ дасабувир	Софосбувир /омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир	софосбувир/ гразопревир / элбасвир	софосбувир/ даклатасвир/ симепревир
PegIFN-α с рибавирином и телапревиром, или боцепревиром, или симепревиром	**1**	12 нед. с рибоверином	12 нед. с рибоверином	нет	нет	нет	12 нед. с рибоверином	нет	нет	нет	нет	нет
Софосбувир в одиночку, или софосбувир плюс рибавирин, или софосбувир плюс Пегифн-α и рибавирин	**1**	12 нед. с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином (F3-F4)	12 нед. с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином(F3-F4)	12 нед. с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином(F3-F4)	нет	12 нед. с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином(F3-F4)	12 нед. с рибоверином (F0-F2 с HCV RNA ≤800.000 IU/ml) или 12 нед. с рибоверином (F0-F2 с HCV RNA ≤800.000 IU/ml)b F3-F4)	12 недель с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином(F3-F4	нет	нет	нет	нет
	2	нет	12 нед. с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином (F3-F4)	нет	нет	нет	12 недель с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином(F3-F4)	нет	нет	нет	нет	нет

	3	нет	12 недель с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином(F3-F4)	нет	нет	нет	12 недель с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином(F3-F4)	нет	нет	нет	нет	нет
	4	12 недель с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином(F3-F4)	12 недель с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином(F3-F4)		12 недель с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином(F3-F4)	12 недель с рибоверином (F0-F2 с HCVRNA ≤800.000 (5.9 log) IU/ml) или 12 недель с рибоверином(F0-F2 cHCVRNA ≤800.000 (5.9 log) IU/ml)bF3-F4)	12 недель с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином(F3-F4)	12 недель с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином(F3-F4)	нет	нет	нет	нет
Софосбувир в одиночку, или софосбувир плюс рибавирин, или софосбувир плюс PegIFN-α и рибавирин	**5 и 6**	12 недель с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином(F3-F4)	12 недель с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином(F3-F4)	нет	нет	нет	12 недель с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином(F3-F4)	нет	нет	нет	нет	нет

Таблица 9. продолжение

Предыдущая терапия	Генотип	Софосбувир/ледипасвир	Софосбувир/велпатасвир	Омбитасвири /паритапревир/ ритонавир и дасабувир	Омбитасвир/паритапревир/ ритонавир	Гразопревир / элбасвир	Софосбувир / даклатасвир	Софосбувир/ Симепревир	софосбувир/ омбитасвир/паритапревир/ ритонавир/ дасабувир	софосбувир/омбитасвир/паритапревир/ ритонавир	софосбувир/ гразопревир / элбасвир	софосбувир/ даклатасвир/ симепревир
Софосбувир и симепревир	**1**	12 недель с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином(F3-F4)	12 недель с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином(F3-F4)	нет	нет	нет	12 недель с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином(F3-F4)	нет	нет	нет	нет	нет
	4	12 недель с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином(F3-F4)	12 недель с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином(F3-F4)	нет	нет	нет	12 недель с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином(F3-F4)	нет	нет	нет	нет	нет
Ингибиторсодержащий NS5A (ледипасвир, велпатасви, омбитасвир, элбасвир, даклатасвир	**1a**	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	12 недель с рибоверином	нет	12 недель с рибоверином	12 недель с рибоверином
	1b	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	2 недель с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином(F3-F4)	нет	2 недель с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином(F3-F4)	2 недель с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибоверином(F3-F4)

	2	нет	12 недель с рибовери-ном	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
	3	нет	12 недель с рибовери-ном	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
	4	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	12 недель с рибове-рином (F0-F2) или 12 недель с рибовери-ном(F3-F4)	12 недель с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибовери-ном(F3-F4)	12 недель с рибоверином (F0-F2) или 12 недель с рибовери-ном(F3-F4)

Список литературы

1. Беленюк В.Д., Савченко А.А., Борисов А.Г., Квятковская С.В., Решетников И.В., Цейликман В.Э., Анисимова Е.Н., Зорин А.Н., Катцына Г.И. Новый подход к выявлению иммунологических нарушений у больных микозами // Успехи медицинской микологии. 2015; 14: С. 266-270.
2. Борисов А.Г. Кластерный анализ типов иммунных нарушений при инфекционно-воспалительных заболеваниях// Российский иммунологический журнал.- 2014.- Т. 8(17), № 4.- С. 1002–1011.
3. Борисов А.Г. Клиническая характеристика нарушения функции иммунной системы // Медицинская иммунология.-2013.-Т. 15, № 1.- С.45-50.
4. Борисов А.Г., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. Особенности иммунного реагирования при вирусных инфекциях// Инфекция и иммунитет. – 2015.- Т. 5, № 2. - С. 148–156
5. Борисов А.Г., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Мошев А.В., Козлов В.А. Характеристика субпопуляционного состава Т- и В-лимфоцитов у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких при использовании вакцины для профилактики синегнойной инфекции // Медицинская иммунология. – 2015. - Т. 17, № 5. - С. 431-442.
6. Борисов А.Г., Савченко А.А., Смирнова С.В. К вопросу о классификации нарушений функционального состояния иммунной системы // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2008. Т. 23. № 3-1. С. 13-18.
7. Борисов А.Г., Савченко А.А., Соколовская В.К. Заболеваемость, связанная с нарушениями функции иммунной системы (на примере Красноярского края) // Здравоохранение Российской Федерации. 2014. Т. 58. № 6. С. 38-41.
8. Борисов А.Г., Савченко А.А., Тихонова Е.П., Сергеева И.В., Каспаров Э.В., Кудрявцев И.В., Арутюнян С.С. Состояние иммунной системы при использовании пробиотических лактобактерий в комплексной терапии папилломавирусной инфекции //Казанский медицинский журнал. 2017. Т. 98. № 1. С. 20-26.
9. Борисов А.Г., Савченко А.А., Черданцев Д.В., Здзитовецкий Д.Э., Первова О.В., Кудрявцев И.В., Беленюк В.Д., Шапкина В.А. Типы иммунного реагирования при распространенном гнойном перитоните // Хирургия им. Н.И.Пирогова. - 2016. - №9.- С.28-34.
10. Борисов А.Г., Савченков А.А., Кудрявцев И.В., Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Беленюк В.Д. Изменение фенотипа клеток врожденного иммунитета у больных с политравмой в динамике использования вакцины для профилактики синегнойной палочки// Эпидемиология и инфекционные болезни.-2016.-Т.21.-№3.- С.124-129.

11. Зорин А.Н., Анисимова Е.Н., Савченко А.А., Борисов А.Г., Катцына Г.И. Исследование клеточного иммунитета при онихомикозах с использованием метода Гематофлоу// Проблемы медицинской микологии. – 2015.- Т.17, № 1.-С. 24-27.
12. Карачева Ю.В., Наумова А., Савченко А.А., Борисов А.Г., Камзалакова Н.И., Максименко В.Г. // Изучение дендритных клеток у больных вульгарных пузырчаткой // Сибирское медицинское обозрение, 2015, -№6.- С.59-62.
13. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей. Новосибирск, Наука.- 2009.- 274 с.
14. Кудрявцев И.В, Борисов А.Г., Волков А.Е., Савченко А.А., Серебрякова М.К., Полевщиков А.В. Анализ уровня экспрессии CD56 и CD57 цитотоксическими Т-лимфоцитами различного уровня дифференцировки // Тихоокеанский медицинский журнал, 2015, № 2. - С.30-35.
15. Кудрявцев И.В, Борисов А.Г., Давыдова А.Я., Кробинец И. И., Савченко А.А., Серебрякова М. К. Особенности экспрессии CD38 Т-лимфоцитами периферической крови // Российский иммунологический журнал.-2015.- Т. 9(18), № 2(2).-С. 42–47.
16. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Кробинец И.И., Рак А.Я., Савченко А.А., Серебрякова М.К. Особенности экспрессии поверхностных рецепторов семейства KLR цитотоксическими Т-клетками различного уровня дифференцировки // Российский иммунологический журнал.-2016.-Т. 10 (19), № 3.-С.297-302.
17. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Кробинец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К., Тотолян А.А. Хемокиновые рецепторы на Т-хелперах различного уровня дифференцировки: основные субпопуляции // Медицинская иммунология. 2016. Т. 18. № 3. С. 239-250.
18. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Кробинец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К. Определение основных субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов методом многоцветной проточной цитометрии // Медицинская иммунология 2015, Т. 17, № 6, С. 525-538.
19. Куртасова Л.М., Манчук В.Т., Савченко А.А. Основы метаболической иммунореабилитации детей с атопическим дерматитом.–Красноярск: КрасГМУ, 2002.- 153 с.
20. Куртасова Л.М., Савченко А.А., Манчук В.Т. Метаболические аспекты иммунореабилитации детей с атопическими заболеваниями. –Новосибирск Наука, 2006.- 222 с.
21. Куртасова Л.М., Савченко А.А., Рузаева Л.А., Шмидт А.Р. Особенности метаболизма иммунокомпетентных клеток у детей с рецидивирующей герпетической инфекцией // Вопросы вирусологии. 2002. Т. 47. № 3. С. 45-48.

22. Куртасова Л.М., Савченко А.А., Шмидт А.Р. Структурно-метаболические особенности иммунокомпетентных клеток у детей раннего возраста с атопической бронхиальной астмой // Аллергология. 2003. № 4. С. 17-21.
23. Куртасова Л.М., Савченко А.А., Шмидт А.Р., Чесноков А.Б., Ольховский И.А. Оценка метаболического состояния и функциональной активности иммунокомпетентных клеток у детей с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией // Клиническая лабораторная диагностика. 2003. № 2. С.16-18.
24. Первова О.В., Черданцев Д.В., Шапкина В.А., Дятлов В.Ю., Трофимович Ю.Г. Борисов А.Г., Беленюк В.Д., Гвоздев И.И., Амельченко А.А., Анохина А.Р. Концепция комплексного подхода в ведение пациентов с тяжелыми формами распространенного гнойного перитонита // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2016. - №12, Ч. 3..- С.498-503.
25. Савченко А.А., . Борисов А.Г., Кудрявцев И.В., Мошев А.В. Роль Т- и В-клеточного иммунитета в патогенезе онкологических заболеваний // Вопросы онкологии. 2015, Т. 61, № 6. С. 867-875.
26. Савченко А.А., Анисимова Е.Н., Борисов А.Г., Кондаков А.Е. Витамины как основа иммунометаболической терапии.–Красноярск, 2011.- 213 с.
27. Савченко А.А., Борисов А.Г. Основы клинической иммунометаболомики.–Новосибирск: Наука, 2012. – 263 с.
28. Савченко А.А., Борисов А.Г. Особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета при остром и хроническом вирусном гепатите В // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.-2012.-№ 3 (85).- С.53-57.
29. Савченко А.А., Борисов А.Г., Здзитовецкий Д.Э., Гвоздев И.И. Особенности цитокиновой регуляции респираторного взрыва нейтрофилов крови в прогнозе развития абдоминального сепсиса у больных распространенным гнойным перитонитом // Медицинская иммунология. 2016. Т. 18. № 5. С. 475-482.
30. Савченко А.А., Борисов А.Г., Здзитовецкий Д.Э., Кудрявцев И.В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета в зависимости от исхода распространенного гнойного перитонита // Инфекция и иммунитет. – 2015. - Т. 5, № 1. - С. 63–70.
31. Савченко А.А., Борисов А.Г., Здзитовецкий Д.Э., Кудрявцев И.В., Медведев А.Ю., Мошев А.В., Гвоздев И.И. Фенотипический состав и функциональная активность моноцитов у больных острым панкреатитом // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19. № 1. С. 45-54.
32. Савченко А.А., Борисов А.Г., Здзитовецкий Д.Э., Лузан Н.А. Особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета у больных распространенным гнойным перитонитом // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. - №3 (85), часть 2.- С.159-163.

33. Савченко А.А., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В., Мошев А.В. Взаимосвязь количества Т-регуляторных клеток с уровнями содержания цитотоксических Т-лимфоцитов и NKT-клеток у больных раком почки // Вопросы онкологии. 2017. Т. 63. № 1. С. 104-109.
34. Савченко А.А., Борисов А.Г., Модестов А.А., Кудрявцев И.В., Мошев А.В., Гвоздев И.И., Тоначева О.Г. Особенности взаимосвязи фенотипа и хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных раком почки // Медицинская иммунология. 2016. Т. 18. № 3. С. 259-268.
35. Савченко А.А., Борисов А.Г., Модестов А.А., Мошев А.В., Кудрявцев И.В., Тоначева О.Г., Кощеев В.Н. Фенотипический состав и хемилюминесцентная активность моноцитов у больных почечно-клеточным раком // Медицинская иммунология. – 2015. - Т. 17, № 2. - С. 141-150.
36. Савченко А.А., Борисов А.Г., Сальников М.В., Кощеев В.Н., Гвоздев И.И. Разработка хемилюминесцентного метода подбора иммуноактивных препаратов для персонифицированного лечения пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями // Вестник Сибирского государственного аэрокосмического университета им. академика М.Ф. Решетнева. - 2011.- Вып. 7 (40).- С.217-221.
37. Савченко А.А., Гвоздев И.И., Борисов А.Г., Черданцев Д.В., Первова О.В., Кудрявцев И.В., Мошев А.В. Особенности фагоцитарной активности и состояния респираторного взрыва нейтрофилов крови у больных распространенным гнойным перитонитом в динамике послеоперационного периода // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 1. С. 51-60.
38. Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А. Г. Взаимосвязь показателей клеточного и гуморального иммунитета с уровнем содержания цитокинов при распространенном гнойном перитоните // Российский иммунологический журнал.-2015.- Т. 9(18), № 3. - С. 359–365.
39. Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г. Иммунометаболические нарушения при распространенном гнойном перитоните.–Новосибирск: Наука, 2013. – 142 с.
40. Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г., Лузан Н.А. Особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета и уровни концентрации цитокинов у больных с распространенным гнойным перитонитом // Сибирское медицинское обозрение. - 2013. № 1. С. 24-28.
41. Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г., Лузан Н.А. Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов и уровни концентрации цитокинов у больных распространенным гнойным перитонитом // Цитокины и воспаление. – 2013. № 1-2. С.115-119.
42. Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г., Лузан Н.А. Хемилюминесцентная и энзиматическая активность нейтрофильных гранулоцитов у

больных распространенным гнойным перитонитом в зависимости от исхода заболевания // Вестник Российской академии медицинских наук. 2014. № 5-6. С. 23-28.
43. Савченко А.А., Каспаров Э.В., Арутюнян С.С., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В., Мошев А.В. Фенотипический состав В-лимфоцитов у женщин с хроническим эндометритом и аднекситом // Медицинская иммунология.-2016.-Т. 18, № 4.- С.379-384.
44. Савченко А.А., Модестов А.А., Мошев А.В., Тоначева О.Г., Борисов А.Г. Цитометрический анализ NK- и NKT-клеток у больных почечноклеточным раком// Российский иммунологический журнал.-2014.- Т. 8(17), № 4.-С. 1012–1019.
45. Савченко А.А., Смирнова С.В., Борисов А.Г. Содержание АТФ и активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах при иммунодефицит-ассоциированных заболеваниях у пришлых жителей Эвенкии // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. – 2010. – №3.- С.33-38.
46. Савченко А.А., Цуканов В.В., Родина Д.В., Борисов А.Г. Взаимосвязь иммунологических показателей и степени вирусной нагрузки при остром вирусном гепатите В // Медицинская иммунология.-2011.-Т. 13, № 2-3.-С.181-188.
47. Савченко А.А., Цхай В.Б., Круглова Д.Ю., Борисов А.Г. Иммунологические показатели при моноинфекции вирусом папилломы человека и сочетанной папилломавирусной и урогенитальной инфекции // Инфекция и иммунитет.-2014.- № 3.-С. 241-248.
48. Савченко А.А., Цхай В.Б., Круглова Д.Ю., Борисов А.Г. Некоторые иммунологические показатели при патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией // Медицинская иммунология.-2012.-Т. 14, № 3.- С.207-212.
49. Савченко А.А., Черданцев Д.В., Первова О.В., Гвоздев И.И., Борисов А.Г., Шапкина В.А. Клиническое состояние и хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов больных распространенным гнойным перитонитом в динамике послеоперационного периода // Бюллетень сибирской медицины. 2014. Т. 13. № 6. С. 10-19.
50. Савченко А.А., Шимохина Н.Ю., Петрова М.М., Борисов А.Г., Пилюгина М.С., Мошев А.В. Фенотипический состав лимфоцитов крови у больных острым коронарным синдромом в сочетании с расстройствами тревожно-депрессивного спектра // Российский иммунологический журнал. 2014. Т. 8(17). № 4. С. 1019-1027.
51. Сергеева И.В., Липнягова С.В., Бекерт А.И., Левицкий С.В., Борисов А.Г. Современные особенности течения ветряной оспы // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5; URL: www.science-education.ru/128-22220 (дата обращения: 11.11.2015).

52. Сергеева И.В., Липнягова С.В., Бекерт А.И., Левицкий С.В., Борисов А.Г. Клиническая картина рожи в Красноярске // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5; URL: www.science-education.ru/128-22238 (дата обращения: 11.11.2015).
53. Сергеева И.В., Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Андронова Н.В., Зотина Г.П., Борисов А.Г. Роль преподавателя в становлении выпускника КрасГМУ // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5; URL: www.science-education.ru/128-21956 (дата обращения: 09.10.2015).
54. Серебрякова М. К., Борисов А. Г., Кробинец И. И., Прозоровская Е.Л., Савченко А.А., Кудрявцев И. В. Эффекторные и регуляторные молекулы Т-хелперов различного уровня дифференцировки // Российский иммунологический журнал.-2015.- Т. 9(18), № 2(2).-С. 99–104.
55. Черданцев Д.В., Первова О.В., Шапкина В.А., Дятлов В.Ю., Трофимович Ю.Г., Борисов А.Г., Беленюк В.Д., Гвоздев И.И., Амельченко А.А. Современный подход к лечению пациентов с распространенным гнойным перитонитом // Сибирское медицинское обозрение. - 2016. - №6.- С.1-8.
56. Abergel, A., Asselah, T., Metivier, S., Kersey, K., Jiang, D., Mo, H. et al. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study.*Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 459–464.
57. Abergel, A., Metivier, S., Samuel, D., Jiang, D., Kersey, K., Pang, P.S. et al. Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. *Hepatology*. 2016; ([Epub ahead of print]).
58. Afdhal, N., Reddy, K.R., Nelson, D.R., Lawitz, E., Gordon, S.C., Schiff, E. et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1483–1493.
59. Afdhal, N., Zeuzem, S., Kwo, P., Chojkier, M., Gitlin, N., Puoti, M. et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1889–1898.
60. Afdhal, N.H., Dieterich, D.T., Pockros, P.J., Schiff, E.R., Shiffman, M.L., Sulkowski, M.S. et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1302–1311.
61. Aghemo, A., Degasperi, E., De Nicola, S., Bono, P., Orlandi, A., D'Ambrosio, R. et al. Quantification of core antigen monitors efficacy of direct-acting antiviral agents in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14: 1331–1336.
62. Alavian, S.M. and Aalaei-Andabili, S.H. Education by a nurse increases the adherence to therapy in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10: 203.

63. Alexander, J.A., Hearld, L.R., Mittler, J.N., and Harvey, J. Patient-physician role relationships and patient activation among individuals with chronic illness. *Health Serv Res*. 2012; 47: 1201–1223.
64. Anand, B.S., Currie, S., Dieperink, E., Bini, E.J., Shen, H., Ho, S.B. et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1607–1616.
65. Andreone, P., Colombo, M.G., Enejosa, J.V., Koksal, I., Ferenci, P., Maieron, A. et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*. 2014;147: 359–365: e351.
66. Andrews, J., Guyatt, G., Oxman, A.D., Alderson, P., Dahm, P., Falck-Ytter, Y. et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013; 66: 719–725.
67. ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CIRVIR and CO23 CUPILT cohorts). Lack of evidence of an effect of direct acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2016; 65: 734–740.
68. Arase, Y., Kobayashi, M., Suzuki, F., Suzuki, Y., Kawamura, Y., Akuta, N. et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2013; 57: 964–973.
69. Asselah, T., Hezode, C., Qaqish, R.B., Elkhasbab, M., Hassanein, T., Papatheodoridis, G.V. et al. High SVR rates in patients with genotype 4 chronic hepatitis C infection and compensated cirrhosis with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir coadministered with ribavirin (AGATE-I). *J Hepatol*. 2016; 64: S827.
70. Backmund, M., Meyer, K., and Edlin, B.R. Infrequent reinfection after successful treatment for hepatitis C virus infection in injection drug users. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 1540–1543.
71. Basu, P.P., Shah, N.J., Aloysius, M.M., and Brown, R. Jr. Sofosbuvir and ledipasvir *vs.* sofosbuvir and simeprevir for acute hepatitis C: a RCT (SLAM C study). *Hepatol Int*. 2016; 10: S14–S15.
72. Belli, L.S., Berenguer, M., Cortesi, P.A., Strazzabosco, M., Rockenschaub, S.R., Martini, S. et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol*. 2016; 65: 524–531.
73. Bhamidimarri, K.R. and Martin, P. Finally, safe and effective treatment options for hepatitis C in hemodialysis patients. *J Hepatol*. 2016; 65: 7–10.
74. Bhamidimarri, K.R., Czul, F., Peyton, A., Levy, C., Hernandez, M., Jeffers, L. et al. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J Hepatol*. 2015; 63: 763–765.

75. Blasco, A., Forns, X., Carrion, J.A., Garcia-Pagan, J.C., Gilabert, R., Rimola, A. et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology*. 2006; 43: 492–499.
76. Bourlière, M., Bronowicki, J.P., de Ledinghen, V., Hézode, C., Zoulim, F., Mathurin, P. et al.Ledipasvir/sofosbuvir fixed dose combination is safe and efficacious in cirrhotic patients who have previously failed protease-inhibitor based triple therapy. *Hepatology*. 2014; 60: 1271A.
77. Bourlière, M., Sulkowski, M.S., Omata, M., Zeuzem, S., Feld, J.J., Lawitz, E. et al. An integrated safety and efficacy analysis of >500 patients with compensated cirrhosis treated with ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin. *Hepatology*. 2014; 60: 239A.
78. Bruggmann, P., Dampz, M., Gerlach, T., Kravecz, L., and Falcato, L. Treatment outcome in relation to alcohol consumption during hepatitis C therapy: an analysis of the Swiss Hepatitis C Cohort Study.*Drug Alcohol Depend*. 2010; 110: 167–171.
79. Bruno, S., Di Marco, V., Iavarone, M., Roffi, L., Crosignani, A., Calvaruso, V. et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J Hepatol*. 2016;64: 1217–1223.
80. Bulteel, N., Partha Sarathy, P., Forrest, E., Stanley, A.J., Innes, H., Mills, P.R. et al. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2016; 65: 266–272.
81. Buti, M., Calleja, J.L., Forns, X., Diago, M., Ortega, E., Crespo, J. et al. Simeprevir plus sofosbuvir for hepatitis C virus genotype 4 infection: a Phase III open-label study. *J Hepatol*. 2016; 64: S220–S221.
82. Camma, C., Almasio, P., and Craxi, A. Interferon as treatment for acute hepatitis C. A meta-analysis.*Dig Dis Sci*. 1996; 41: 1248–1255.
83. Camma, C., Cabibbo, G., and Craxi, A. Direct antiviral agents and risk for HCC early recurrence: much ado about nothing. *J Hepatol*. 2016; 65: 861–862
84. Castera, L., Sebastiani, G., Le Bail, B., de Ledinghen, V., Couzigou, P., and Alberti, A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2010; 52: 191–198.
85. Castera, L., Vergniol, J., Foucher, J., Le Bail, B., Chanteloup, E., Haaser, M. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005; 128: 343–350.
86. Charlton, M., Everson, G.T., Flamm, S.L., Kumar, P., Landis, C., Brown, R.S. Jr et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease.*Gastroenterology*. 2015; 149: 649–659.
87. Charlton, M., Gane, E., Manns, M.P., Brown, R.S. Jr., Curry, M.P., Kwo, P.Y. et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis

C virus infection after liver transplantation.*Gastroenterology*. 2015; 148: 108–117.

88. Cheung, M.C., Walker, A.J., Hudson, B.E., Verma, S., McLauchlan, J., Mutimer, D.J. et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2016; 65: 741–747.
89. Chevaliez, S. and Pawlotsky, J.M. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008; 22: 1031–1048.
90. Chevaliez, S., Bouvier-Alias, M., Brillet, R., and Pawlotsky, J.M. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 subtype identification in new HCV drug development and future clinical practice. *PLoS One*. 2009; 4: e8209.
91. Chevaliez, S., Bouvier-Alias, M., Brillet, R., and Pawlotsky, J.M. Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method.*Hepatology*. 2007; 46: 22–31.
92. Chevaliez, S., Feld, J., Cheng, K., Wedemeyer, H., Sarrazin, C., Maasoumy, B. et al. Clinical utility of HCV core antigen detection and quantification in the diagnosis and management of patients with chronic hepatitis C receiving an all-oral, interferon-free regimen. *Antivir Ther*. 2016; ([Epub ahead of print]).
93. Chevaliez, S., Poiteau, L., Rosa, I., Soulier, A., Roudot-Thoraval, F., Laperche, S. et al. Prospective assessment of rapid diagnostic tests for the detection of antibodies to hepatitis C virus, a tool for improving access to care. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22: 459: e451–e456.
94. Chevaliez, S., Soulier, A., Poiteau, L., Bouvier-Alias, M., and Pawlotsky, J.M. Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Virol*. 2014; 61: 145–148.
95. Chhatwal, J., Wang, X., Ayer, T., Kabiri, M., Chung, R.T., Hur, C. et al. Hepatitis C disease burden in the United States in the era of oral direct-acting antivirals. *Hepatology*. 2016; ([Epub ahead of print]).
96. Ciesek, S., Proske, V., Otto, B., Pischke, S., Costa, R., Luthgehetmann, M. et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of patients with hepatitis C virus re-infection after liver transplantation. *Transplant Infect Dis*. 2016; 18: 326–332.
97. Coilly, A., Fougerou-Leurent, C., de Ledinghen, V., Houssel-Debry, P., Duvoux, C., Di Martino, V. et al.Multicentre experience using daclatasvir and sofosbuvir to treat hepatitis C recurrence – The ANRS CUPILT study. *J Hepatol*. 2016; 65: 711–718.
98. Coilly, A., Pageaux, G.P., Houssel-Debry, P., Duvoux, C., Radenne, S., De Ledinghen, V. et al. Improving liver function and delisting of patients awaiting liver transplantation for HCV cirrhosis: do we ask too much to DAAs?. *Hepatology*. 2015; 62: 257A.

99. Colombo, M., Aghemo, A., Liu, L., Zhang, J., Dvory-Sobol, H., Hyland, R.H. et al. Treatment with ledipasvir-sofosbuvir for 12 or 24 weeks in kidney transplant recipients with chronic genotype 1 or 4 HCV infection: a randomized trial. *J Ann Intern Med*. 2016; ([In revision]).
100. Conti, F., Buonfiglioli, F., Scuteri, A., Crespi, C., Bolondi, L., Caraceni, P. et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct acting antivirals. *J Hepatol*. 2016; 65: 727–733
101. Currie, S.L., Ryan, J.C., Tracy, D., Wright, T.L., George, S., McQuaid, R. et al. A prospective study to examine persistent HCV reinfection in injection drug users who have previously cleared the virus.*Drug Alcohol Depend*. 2008; 93: 148–154.
102. Curry, M., Modi, A.A., Pungpapong, S., Leise, M., Aqel, B., LLewellyn, J. et al. Real-world effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) in treatment-experienced cirrhotic genotype 1 patients with chronic hepatitis C: a comparative analysis of Gilead sponsored trials with 4 real-world cohorts. *J Hepatol*. 2016; 64: S797.
103. Curry, M.P., Forns, X., Chung, R.T., Terrault, N.A., Brown, R. Jr., Fenkel, J.M. et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study.*Gastroenterology*. 2015; 148: 100–107: e101.
104. Curry, M.P., O'Leary, J.G., Bzowej, N., Muir, A.J., Korenblat, K.M., Fenkel, J.M. et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2618–2628.
105. D'Ambrosio, R., Aghemo, A., Rossetti, V., Carrinola, R., and Colombo, M. Sofosbuvir-based regimens for the treatment of hepatitis C virus in patients who underwent lung transplant: case series and review of the literature. *Liver Int*. 2016; ([Epub ahead of print]).
106. Dalgard, O. Follow-up studies of treatment for hepatitis C virus infection among injection drug users. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: S336–S338.
107. Darke, S., Kaye, S., and Duflou, J. Comparative cardiac pathology among deaths due to cocaine toxicity, opioid toxicity and non-drug-related causes. *Addiction*. 2006; 101: 1771–1777.
108. Desnoyer, A., Pospai, D., Le, M.P., Gervais, A., Heurgue-Berlot, A., Laradi, A. et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2016; 65: 40–47.
109. Deterding, K., Spinner, C., Schott, E., Welzel, T., Gerken, G., Klinker, H. et al. Six weeks of sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) are sufficient to treat acute hepatitis C virus genotype 1 monoinfection: the HEPNET acute HCV IV study. *J Hepatol*. 2016; 64: S21.

110. Dieterich, D., Bacon, B.R., Flamm, S.L., Kowdley, K.V., Milligan, S., Tsai, N. et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. *Hepatology*. 2014; 60: 220A.
111. Dore, G., Altice, F., Litwin, A.H., Dalgard, O., Gane, E.J., Shibolet, O. et al. C-EDGE CO-STAR: efficacy of grazoprevir and elbasvir in persons who inject drugs (PWID) receiving opioid agonist therapy.*Hepatology*. 2015; 62: 227A–228A.
112. Dore, G.J., Conway, B., Luo, Y., Janczewska, E., Knysz, B., Liu, Y. et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. *J Hepatol*. 2016; 64: 19–28.
113. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011; 55: 245–264.
114. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014; 60: 392–420.
115. European Association for Study of the Liver and Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado.EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015; 63: 237–264.
116. European Association for Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015; 63: 199–236.
117. Feld, J.J., Jacobson, I.M., Hezode, C., Asselah, T., Ruane, P.J., Gruener, N. et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2599–2607.
118. Feld, J.J., Kowdley, K.V., Coakley, E., Sigal, S., Nelson, D.R., Crawford, D. et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1594–1603.
119. Feld, J.J., Moreno, C., Trinh, R., Tam, E., Bourgeois, S., Horsmans, Y. et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12weeks. *J Hepatol*. 2016; 64: 301–307.
120. Ferenci, P., Bernstein, D., Lalezari, J., Cohen, D., Luo, Y., Cooper, C. et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1983–1992.
121. Fernandez-Carrillo, C., Lens, S., Llop, E., Pascasio, J.M., Fernandez, I., Baliellas, C. et al. Treatment of hepatitis C virus in patients with advanced cirrhosis: always justified? Analysis of the HEPA-C registry.*J Hepatol*. 2016; 64: S133.
122. Flamm, S., Bacon, B., Curry, M., Dieterich, D., Guest, L., Kowdley, K.V. et al. Ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin in HCV post-transplant patients: real-world heterogeneous population from the TRIO network. *J Hepatol*. 2016; 64: S822.

123. Flamm, S.L., Everson, G.T., Charlton, M., Denning, J.M., Arterburn, S., Brandt-Sarif, T. et al.Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology*. 2014; 60: 320A.
124. Flisiak, R., Jaroszewicz, J., Janczewska, E., Wawrzynowicz-Syczewska, M., Grabinska, A., Bolewska, B. et al. Predictors of hepatic decompensation during ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin treatment of genotype 1 and 4 HCV infected patients (real-life AMBER study). *J Hepatol*. 2016;64: S815.
125. Forman, L.M., Lewis, J.D., Berlin, J.A., Feldman, H.I., and Lucey, M.R. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology*. 2002; 122: 889–895.
126. Forns, X., Charlton, M., Denning, J., McHutchison, J.G., Symonds, W.T., Brainard, D. et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Hepatology*. 2015; 61: 1485–1494.
127. Foster, G.R., Afdhal, N., Roberts, S.K., Brau, N., Gane, E.J., Pianko, S. et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2608–2617.
128. Foster, G.R., Irving, W.L., Cheung, M.C., Walker, A.J., Hudson, B.E., Verma, S. et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2016; 64: 1224–1231
129. Fourati, S. and Pawlotsky, J.M. Virologic tools for HCV drug resistance testing. *Viruses*. 2015; 7: 6346–6359.
130. Freiman, J.M., Tran, T.M., Schumacher, S.G., White, L.F., Ongarello, S., Cohn, J. et al. Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016; ([Epub ahead of print]).
131. Fried, M.W. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*. 2002; 36: S237–S244.
132. Fried, M.W., Shiffman, M.L., Reddy, K.R., Smith, C., Marinos, G., Goncales, F.L. Jr et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002; 347: 975–982.
133. Gane, E. and Pilmore, H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation*. 2002; 74: 427–437.
134. Gane, E.J., Hyland, R.H., An, D., Svarovskaia, E.S., Pang, P.S., Symonds, W.T. et al. High efficacy of LDV/SOF regimens for 12 weeks for patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Hepatology*. 2014; 60: 1274A.

135. Gane, E.J., Shiffman, M., Etzkorn, K., Morelli, G., Stedman, C., Davis, M.N. et al. Sofosbuvir/velpatasvir in combination with ribavirin for 24 weeks is effective retreatment for patients who failed prior NS5A-containing DAA regimens: results of the retreatment study. *J Hepatol*. 2016; 64: S147.
136. Garcia-Retortillo, M., Forns, X., Feliu, A., Moitinho, E., Costa, J., Navasa, M. et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology*. 2002; 35: 680–687.
137. Gerlach, J.T., Diepolder, H.M., Zachoval, R., Gruener, N.H., Jung, M.C., Ulsenheimer, A. et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology*. 2003; 125: 80–88.
138. Grebely, J., Knight, E., Ngai, T., Genoway, K.A., Raffa, J.D., Storms, M. et al. Reinfection with hepatitis C virus following sustained virological response in injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25: 1281–1284.
139. Grebely, J., Pham, S.T., Matthews, G.V., Petoumenos, K., Bull, R.A., Yeung, B. et al. Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection.*Hepatology*. 2012; 55: 1058–1069.
140. Grebely, J., Raffa, J.D., Lai, C., Kerr, T., Fischer, B., Krajden, M. et al. Impact of hepatitis C virus infection on all-cause and liver-related mortality in a large community-based cohort of inner city residents. *J Viral Hepat*. 2011; 18: 32–41.
141. Grebely, J., Robaeys, G., Bruggmann, P., Aghemo, A., Backmund, M., Bruneau, J. et al.Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs.*Int J Drug Policy*. 2015; 26: 1028–1038.
142. Hadziyannis, S.J., Sette, H. Jr., Morgan, T.R., Balan, V., Diago, M., Marcellin, P. et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 346–355.
143. Hagan, H., Pouget, E.R., Des Jarlais, D.C., and Lelutiu-Weinberger, C. Meta-regression of hepatitis C virus infection in relation to time since onset of illicit drug injection: the influence of time and place.*Am J Epidemiol*. 2008; 168: 1099–1109.
144. Harris, R.J., Martin, N.K., Rand, E., Mandal, S., Mutimer, D., Vickerman, P. et al. New treatments for hepatitis C virus (HCV): scope for preventing liver disease and HCV transmission in England. *J Viral Hepat*. 2016; 23: 631–643.
145. Hezode, C., Chevaliez, S., Scoazec, G., Soulier, A., Varaut, A., Bouvier-Alias, M. et al. Retreatment with sofosbuvir and simeprevir of patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 who previously failed a daclatasvir-containing regimen. *Hepatology*. 2016; 63: 1809–1816.
146. Hezode, C., Colombo, M., Spengler, U., Ben-Ari, Z., Strasser, S., Lee, W.M. et al. C-EDGE IBLD: efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) in subjects with chronic hepatitis C virus infection and inherited blood disorders. *J Hepatol*. 2016; 64: S753.

147. Hezode, C., Fourati, S., Scoazec, G., Soulier, A., Varaut, A., Francois, M. et al. Retreatment of HCV DAA failures: HCV infection may be incurable. *J Hepatol*. 2016; 64: S400.
148. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf.
149. Huisman, M.T., Snoeys, J., Monbaliu, J., Martens, M.A., Sekar, V.J., and Raoof, A. In vitro studies investigating the mechanism of interaction between TMC435 and hepatic transporters. *Hepatology*. 2010; 52: 461A–462A.
150. Hundemer, G.L., Sise, M.E., Wisocky, J., Ufere, N., Friedman, L.S., Corey, K.E. et al. Use of sofosbuvir-based direct-acting antiviral therapy for hepatitis C viral infection in patients with severe renal insufficiency. *Infect Dis (Lond)*. 2015; 47: 924–929.
151. Jensen, D.M., O'Leary, J.G., Pockros, P.J., Sherman, K.E., Kwo, P.Y., Mailliard, M.E. et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: real-world experience in a diverse, longitudinal observational cohort. *Hepatology*. 2014; 60: 219A.
152. Kamar, N., Marion, O., Rostaing, L., Cointault, O., Ribes, D., Lavayssiere, L. et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based antiviral therapy to treat hepatitis C virus infection after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2016; 16: 1474–1479.
153. Kamili, S., Drobeniuc, J., Araujo, A.C., and Hayden, T.M. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2012; 55: S43–S48.
154. Kapoor, R., Kohli, A., Sidharthan, S., Sims, Z., Petersen, T.L., Osinusi, A. et al. All-oral treatment for genotype 4 chronic hepatitis C infection with sofosbuvir and ledipasvir: interim results from the NIAID SYNERGY trial. *Hepatology*. 2014; 60: 321A.
155. Khuroo, M.S., Khuroo, N.S., and Khuroo, M.S. Diagnostic accuracy of point-of-care tests for hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10: e0121450.
156. Kowdley, K.V., Gordon, S.C., Reddy, K.R., Rossaro, L., Bernstein, D.E., Lawitz, E. et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1879–1888.
157. Kwo, P., Gane, E., Peng, C.Y., Pearlman, B., Vierling, J.M., Serfaty, L. et al. Efficacy and safety of grazoprevir/elbasvir plus or minus RBV for 12 weeks in patients with HCV G1 or G4 infection who previously failed peginterferon/RBV: C-EDGE Treatment-Experienced trial. *J Hepatol*. 2015; 62: S674–S675.
158. Lai, M.E., Origa, R., Danjou, F., Leoni, G.B., Vacquer, S., Anni, F. et al. Natural history of hepatitis C in thalassemia major: a long-term prospective study. *Eur J Haematol*. 2013; 90: 501–507.

159. Lalezari, J., Sullivan, J.G., Varunok, P., Galen, E., Kowdley, K.V., Rustgi, V. et al. Ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir plus ribavirin in HCV genotype 1-infected patients on methadone or buprenorphine. *J Hepatol*. 2015; 63: 364–369.
160. Lavanchy, D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17: 107–115.
161. Le Lan, C., Guillygomarc'h, A., Danielou, H., Le Dreau, G., Laine, F., Vedeilhie, C. et al. A multi-disciplinary approach to treating hepatitis C with interferon and ribavirin in alcohol-dependent patients with ongoing abuse. *J Hepatol*. 2012; 56: 334–340.
162. Leroy, V., Angus, P., Bronowicki, J.P., Dore, G.J., Hezode, C., Pianko, S. et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology*. 2016; 63: 1430–1441.
163. Lim, L.Y., La, D., Cserti-Gazdewich, C.M., and Shah, H. Lymphoma remission by interferon-free HCV eradication without chemotherapy. *ACG Case Rep J*. 2015; 3: 69–70.
164. Lin, M.V., Sise, M.E., Pavlakis, M., Amundsen, B.M., Chute, D., Rutherford, A.E. et al. Efficacy and safety of direct acting antivirals in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus infection. *PLoS One*. 2016; 11: e0158431.
165. Luetkemeyer, A.F., McDonald, C., Ramgopal, M., Noviello, S., Bhore, R., and Ackerman, P. 12 weeks of daclatasvir in combination with sofosbuvir for HIV-HCV coinfection (ALLY-2 study): efficacy and safety by HIV combination antiretroviral regimens. *Clin Infect Dis*. 2016; 62: 1489–1496.
166. Manns, M., Samuel, D., Gane, E.J., Mutimer, D., McCaughan, G., Buti, M. et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 685–697.
167. Manns, M.P., McHutchison, J.G., Gordon, S.C., Rustgi, V.K., Shiffman, M., Reindollar, R. et al.Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001; 358: 958–965.
168. Mantry, P.S., Kwo, P.Y., Coakley, E., Te, H.S., Vargas, H.E., Brown, R.S. et al. High sustained virologic response rates in liver transplant recipients with recurrent HCV genotype 1 infection receiving ABT-450/r/ombitasvir plus dasabuvir plus ribavirin. *Hepatology*. 2014; 60: 298A–299A.
169. Martin, N.K., Vickerman, P., Foster, G.R., Hutchinson, S.J., Goldberg, D.J., and Hickman, M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol*. 2011; 54: 1137–1144.

170. Martin, N.K., Vickerman, P., Miners, A., Foster, G.R., Hutchinson, S.J., Goldberg, D.J. et al. Cost-effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations. *Hepatology*. 2012; 55: 49–57.
171. Martin, T.C., Ingiliz, P., Rodger, A., Stellbrink, H.J., Mauss, S., Boesecke, C. et al. HCV reinfection incidence and outcomes among HIV infected MSM in Western Europe. *J Hepatol*. 2016; 64: S138.
172. Martinot-Peignoux, M., Stern, C., Maylin, S., Ripault, M.P., Boyer, N., Leclere, L. et al. Twelve weeks post-treatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology*. 2010; 51: 1122–1126.
173. Mauss, S., Buggish, P., Boker, K.H.W., Schott, E., Klinker, H., Gunther, R. et al. Treatment outcomes for hepatitis C genotype 1 infection with direct acting antivirals: data from the German Hepatitis C Registry. *J Hepatol*. 2016; 64: S820.
174. Messina, J.P., Humphreys, I., Flaxman, A., Brown, A., Cooke, G.S., Pybus, O.G. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015; 61: 77–87.
175. Micallef, J.M., Kaldor, J.M., and Dore, G.J. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat*. 2006; 13: 34–41.
176. Moon, C., Jung, K.S., Kim, D.Y., Baatarkhuu, O., Park, J.Y., Kim, B.K. et al. Lower incidence of hepatocellular carcinoma and cirrhosis in hepatitis C patients with sustained virological response by pegylated interferon and ribavirin. *Dig Dis Sci*. 2015; 60: 573–581.
177. Morgan, R.L., Baack, B., Smith, B.D., Yartel, A., Pitasi, M., and Falck-Ytter, Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2013; 158: 329–337.
178. Naggie, S., Cooper, C., Saag, M., Workowski, K., Ruane, P., Towner, W.J. et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015; 373: 705–713.
179. Nault, J.C. and Colombo, M. Hepatocellular carcinoma and direct acting antiviral treatments: controversy after the revolution. *J Hepatol*. 2016; 65: 663–665.
180. Negro, F., Forton, D., Craxi, A., Sulkowski, M.S., Feld, J.J., and Manns, M.P. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2015; 149: 1345–1360.
181. Nelson, D.R., Cooper, J.N., Lalezari, J.P., Lawitz, E., Pockros, P.J., Gitlin, N. et al. All-Oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients

with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 Phase 3 Study. *Hepatology*. 2015; 61: 1127–1135.

182. Nelson, P.K., Mathers, B.M., Cowie, B., Hagan, H., Des Jarlais, D., Horyniak, D. et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews.*Lancet*. 2011; 378: 571–583.
183. Neumann, U.P., Berg, T., Bahra, M., Seehofer, D., Langrehr, J.M., Neuhaus, R. et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol*. 2004; 41: 830–836.
184. Pawlotsky, J.M. Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. *Gastroenterology*. 2016; 151: 70–86.
185. Pawlotsky, J.M. The end of the hepatitis C burden: really?. *Hepatology*. 2016; ([Epub ahead of print]).
186. Perumpail, R.B., Wong, R.J., Ha, L.D., Pham, E.A., Wang, U., Luong, H. et al. Sofosbuvir and simeprevir combination therapy in the setting of liver transplantation and hemodialysis. *Transplant Infect Dis*. 2015; 17: 275–278.
187. Pockros, P.J., Reddy, K.R., Mantry, P.S., Cohen, E., Bennett, M., Sulkowski, M.S. et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1590–1598.
188. Pockros, P.J., Shiffman, M.L., Schiff, E.R., Sulkowski, M.S., Younossi, Z., Dieterich, D.T. et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology*. 2004; 40: 1450–1458.
189. Poiteau, L., Soulier, A., Rosa, I., Roudot-Thoraval, F., Hezode, C., Pawlotsky, J.M. et al. Performance of rapid diagnostic tests for the detection of antibodies to hepatitis C virus in whole blood collected on dried blood spots. *J Viral Hepat*. 2016; 23: 399–401.
190. Pol, S., Reddy, K.R., Baykal, T., Hezode, C., Hassanein, T., Marcellin, P. et al. Interferon-free regimens of ombitasvir and ABT-450/r with or without ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection: PEARL-I study results. *Hepatology*. 2014; 60: 1129A.
191. Poordad, F., Bennett, M., Sepe, T.E., Cohen, E., Reindollar, R.W., Everson, G. et al.Ombitasvir/paritaprevir/r, dasabuvir and sofosbuvir treatment of patients with genotype 1 infection who failed a prior course of DAA therapy: the QUARTZ-I study. *J Hepatol*. 2016; 64: S767–S768.
192. Poordad, F., Hezode, C., Trinh, R., Kowdley, K.V., Zeuzem, S., Agarwal, K. et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1973–1982.
193. Poordad, F., Schiff, E.R., Vierling, J.M., Landis, C., Fontana, R.J., Yang, R. et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection

with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology*. 2016; 63: 1493–1505.

194. Potthoff, A., Berg, T., and Wedemeyer, H. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44: 1487–1490.
195. Poynard, T., Regimbeau, C., Myers, R.P., Thevenot, T., Leroy, V., Mathurin, P. et al. Interferon for acute hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; 1: CD000369.
196. Prieto, M., Berenguer, M., Rayon, J.M., Cordoba, J., Arguello, L., Carrasco, D. et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology*. 1999; 29: 250–256.
197. Reig, M., Marino, Z., Perello, C., Inarrairaegui, M., Ribeiro, A., Lens, S. et al. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution. *J Hepatol*. 2016; 65: 719–726.
198. Renard, S., Borentain, P., Salaun, E., Benhaourech, S., Maille, B., Darque, A. et al. Severe pulmonary arterial hypertension in patients treated for hepatitis C with sofosbuvir. *Chest*. 2016; 149: e69–e73.
199. Rockstroh, J.K., Bhagani, S., Hyland, R.H., Yun, C., Zheng, W., Brainard, D. et al. Ledipasvir/sofosbuvir for 6 weeks in HIV-infected patients with acute HCV infection. in: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), February 22–25, Boston, Massachusetts.* ; 2016.
200. Rockstroh, J.K., Nelson, M., Katlama, C., Lalezari, J., Mallolas, J., Bloch, M. et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV*. 2015; 2: e319–e327.
201. Rodis, J.L. and Kibbe, P. Evaluation of medication adherence and quality of life in patients with hepatitis C virus receiving combination therapy. *Gastroenterol Nurs*. 2010; 33: 368–373.
202. Roth, D., Nelson, D.R., Bruchfeld, A., Liapakis, A., Silva, M., Monsour, H. Jr et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study.*Lancet*. 2015; 386: 1537–1545.
203. Saadoun, D., Thibault, V., Si Ahmed, S.N., Alric, L., Mallet, M., Guillaud, C. et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis*. 2016; ([Epub ahead of print]).

204. Sarrazin, C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *J Hepatol*. 2016; 64: 486–504.
205. Sarrazin, C., Shiffman, M.L., Hadziyannis, S.J., Lin, A., Colucci, G., Ishida, H. et al. Definition of rapid virologic response with a highly sensitive real-time PCR-based HCV RNA assay in peginterferon alfa-2a plus ribavirin response-guided therapy. *J Hepatol*. 2010; 52: 832–838.
206. Saxena, V., Koraishy, F.M., Sise, M.E., Lim, J.K., Schmidt, M., Chung, R.T. et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int*. 2016; 36: 807–816.
207. Scott, D.R., Wong, J.K., Spicer, T.S., Dent, H., Mensah, F.K., McDonald, S. et al. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation*. 2010; 90: 1165–1171.
208. Shepard, C.W., Finelli, L., and Alter, M.J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5: 558–567.
209. Shiffman, M.L., Salvatore, J., Hubbard, S., Price, A., Sterling, R.K., Stravitz, R.T. et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology*. 2007;46: 371–379.
210. Shivkumar, S., Peeling, R., Jafari, Y., Joseph, L., and Pant, Pai N. Accuracy of rapid and point-of-care screening tests for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012; 157: 558–566.
211. Sise, M.E., Bloom, A.K., Wisocky, J., Lin, M.V., Gustafson, J.L., Lundquist, A.L. et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology*. 2016; 63: 408–417.
212. Siu, L., Foont, J., and Wands, J.R. Hepatitis C virus and alcohol. *Semin Liv Dis*. 2009; 29: 188–199.
213. Smolders, E.J., de Kanter, C.T., de Knegt, R.J., van der Valk, M., Drenth, J.P., and Burger, D.M. Drug-drug interactions between direct-acting antivirals and psychoactive medications. *Clin Pharmacokinet*. 2016; ([Epub ahead of print]).
214. Soulier, A., Poiteau, L., Rosa, I., Hezode, C., Roudot-Thoraval, F., Pawlotsky, J.M. et al. Dried blood spots: a tool to ensure broad access to hepatitis C screening, diagnosis, and treatment monitoring. *J Infect Dis*. 2016; 213: 1087–1095.
215. Soza, A., Everhart, J.E., Ghany, M.G., Doo, E., Heller, T., Promrat, K. et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36: 1273–1279.
216. Sulkowski, M.S., Gardiner, D.F., Rodriguez-Torres, M., Reddy, K.R., Hassanein, T., Jacobson, I. et al.Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014; 370: 211–221.
217. Sulkowski, M.S., Poordad, F., Manns, M.P., Bronowicki, J.P., Rajender Reddy, K., Harrison, S.A. et al.Anemia during treatment with peginterferon alfa-

2b/ribavirin and boceprevir: analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology*. 2013; 57: 974–984.

218. Sulkowski, M.S., Vargas, H.E., Di Bisceglie, A.M., Kuo, A., Reddy, K.R., Lim, J.K. et al. Effectiveness of simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in real-world patients with HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology*. 2016; 150: 419–429.
219. Sultanik, P., Klotz, C., Brault, P., Pol, S., and Mallet, V. Regression of an HCV-associated disseminated marginal zone lymphoma under IFN-free antiviral treatment. *Blood*. 2015; 125: 2446–244.
220. Swain, M.G., Lai, M.Y., Shiffman, M.L., Cooksley, W.G., Zeuzem, S., Dieterich, D.T. et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology*. 2010; 139: 1593–1601.
221. Terrault, N.A., Zeuzem, S., Di Bisceglie, A.M., Lim, J.K., Pockros, P.J., Frazier, L.M. et al. Effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir combination in patients with hepatitis C virus infection and factors associated of sustained virologic response. *Gastroenterology*. 2016; ([Epub ahead of print]).
222. Townsend, K.S., Osinusi, A., Nelson, A.K., Kohli, A., Gross, C., Polis, M.A. et al. High efficacy of sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of HCV genotype 1 in patients coinfected with HIV on and off antiretroviral therapy: results from the NIAID ERADICATE trial. *Hepatology*. 2014; 60: 240A–241A.
223. Tuaillon, E., Mondain, A.M., Meroueh, F., Ottomani, L., Picot, M.C., Nagot, N. et al. Dried blood spot for hepatitis C virus serology and molecular testing. *Hepatology*. 2010; 51: 752–758.
224. van der Meer, A.J., Veldt, B.J., Feld, J.J., Wedemeyer, H., Dufour, J.F., Lammert, F. et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012; 308: 2584–2593.
225. Van Wagner, L.B., Baker, T., Ahya, S.N., Norvell, J.P., Wang, E., and Levitsky, J. Outcomes of patients with hepatitis C undergoing simultaneous liver-kidney transplantation. *J Hepatol*. 2009; 51: 874–880.
226. Vermehren, J., Kau, A., Gartner, B.C., Gobel, R., Zeuzem, S., and Sarrazin, C. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol*. 2008; 46: 3880–3891.
227. Vermehren, J., Maasoumy, B., Maan, R., Cloherty, G., Berkowski, C., Feld, J.J. et al. Applicability of hepatitis C virus RNA viral load thresholds for 8-week treatments in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Clin Infect Dis*. 2016; 62: 1228–1234.

228. Vermehren, J., Susser, S., Dietz, J., von Hahn, T., Petersen, J., Hinrichsen, H. et al. Retreatment of patients who failed DAA-combination therapies: real-world experience from a large hepatitis C resistance database. *J Hepatol*. 2016; 64: S188.
229. Wanchoo, R., Thakkar, J., Schwartz, D., and Jhaveri, K.D. Harvoni (ledipasvir with sofosbuvir)-induced renal injury. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111: 148–149.
230. Wyles, D., Brau, N., Kottilil, S., Daar, E., Workowski, K., Luetkemeyer, A. et al. Sofosbuvir/velpatasvir fixed dose combination for 12 weeks in patients coinfected with HCV and HIV-1: the Phase 3 ASTRAL-5 study. *J Hepatol*. 2016; 64: S188–S189.
231. Wyles, D.L., Pockros, P.J., Yang, J.C., Zhu, Y., Pang, P.S., McHutchison, J.G. et al. Retreatment of patients who failed prior sofosbuvir-based regimens with all-oral fixed-dose combination ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin for 12 weeks. *Hepatology*. 2014; 60: 317A.
232. Wyles, D.L., Sulkowski, M.S., Eron, J.J., Trinh, R., Lalezari, J., Slim, J. et al. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 coinfected patients treated with ABT-450/r/ombitasvir, dasabuvir and ribavirin. *Hepatology*. 2014; 60: 1136A–1137A.
233. Zeuzem, S., Ghalib, R., Reddy, K.R., Pockros, P.J., Ben Ari, Z., Zhao, Y. et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naive cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015; 163: 1–13.
234. Zeuzem, S., Jacobson, I.M., Baykal, T., Marinho, R.T., Poordad, F., Bourliere, M. et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1604–161.
235. Zeuzem, S., Mizokami, M., Pianko, S., Mangia, A., Han, K.H., Martin, R. et al. Prevalence of pretreatment NS5A resistance associated variants in genotype 1 patients across different regions using deep sequencing and effect on treatment outcome with LDV/SOF. *Hepatology*. 2015; 62: 254A.
236. Zeuzem, S., Rockstroh, J., Kwo, P.Y., Roth, D., Lawitz, E., Sulkowski, M.S. et al. Predictors of response to grazoprevir/elbasvir among HCV genotype 1 (GT1)-infected patients: integrated analysis of Phase 2–3 trials. *Hepatology*. 2015; 62: 554A–555A.
237. Zuckerman, E., Ashkenazi, E., Kovalev, Y., Weitsman, E., Kaspa, R.T., Brown, M. et al. The real-world Israeli experience of treating chronic hepatitis C, genotype 1 patients with advanced fibrosis with paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, dasabuvir with or without ribavirin: a large multi-center cohort. *J Hepatol*. 2016; 64: S137.