ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԱՌՈՂՋԱՊԱՀՈՒԹՅԱՆ ՆԱԽԱՐԱՐ
ՀՐԱՄԱՆ

« 21 » փետրվար 2018 թ No 455 - Ա

ՀԵՊԱՏԻՏ C-Ի ՎԱՐՄԱՆ ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑԸ ՀԱՍՏԱՏԵԼՈՒ ՄԱՍԻՆ

Հիմք ընդունելով «Բնակչության բժշկական օգնության և սպասարկման մասին» Հայաստանի Հանրապետության օրենքի 19.3 հոդվածի 1-ին մասի 10-րդ կետը, Հայաստանի Հանրապետության կառավարության 2002 թվականի օգոստոսի 15-ի N 1300-Ն որոշման 12-րդ կետի «դ» ենթակետը,

ՀՐԱՄԱՅՈՒՄ ԵՄ՝

1.Հաստատել «Հեպատիտ C-ի վարման վերաբերյալ կլինիկական գործնական ուղեցույցը»-ը՝ համաձայն Հավելվածի:

2.Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարի խորհրդական Արմեն Փարսադանյանին՝ սույն հրամանը հաստատումից հետո սեղմ ժամկետում ապահովել ուղեցույցի մուտքագրումը միասնական էլեկտրոնային առողջապահության համակարգ:

3. Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարության աշխատակազմի Հասարակայնության հետ կապերի բաժնի պետ Լ.Բաբախանյանին՝

Ապահովել սույն հրամանի տեղադրումը Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարության պաշտոնական կայքում:

4.Հայաստանի Հանրապետության բժշկական կազմակերպությունների տնօրեններին՝ սույն հրամանով հաստատված ուղեցույցը ընդունել ի գիտություն:

5. Սույն հրամանի կատարման հսկողությունը հանձնարարել Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարի տեղակալ Ս.Խաչատրյանին:

Լ.ԱԼԹՈՒՆՅԱՆ

Հավելված
Հաստատված է
ՀՀ առողջապահության նախարարի
2018թ. փետրվարի 21 - ի թիվ 455 – Ա հրամանով

ՀԵՊԱՏԻՏ C-Ի ՎԱՐՄԱՆ ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ

Ամփոփում

Նպատակ

Ուղեցույցը ներկայացնում է հեպատիտ C-ի վերաբերյալ միջազգային ժամանակակից գիտաբժշկական ուսումնասիրության վրա հիմնված ախտորոշիչ, բուժական և կազմակերպչական գործառույթների համապարփակ տեղեկատվություն: Աշխատանքի նպատակն է բարելավել հեպատիտ C վարակով մեծահասակ հիվանդների բուժման արդյունքները:

Մեթոդաբանություն

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Հայկական Լյարդաբանական Ասոցիացիայի անդամների կողմից: Աշխատանքի համար հիմք է հանդիսացել <<Journal of Hepatology>> ամսագրում Լյարդի ուսումնասիրման եվրոպական ասոցիացիայի (European Association for the Study of the Liver - EASL) կողմից 2016 թ.-ի նյութերը՝ «2016 թ. հեպատիտ C-ի բուժման վերաբերյալ EASL խորհուրդներ»-ը (EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016) նյութերը: Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE): Տեղայնացման կամ ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Լյարդաբանական հայկական ասոցիացիայի կողմից:

Ուղեցույցը նախատեսված է թերապևտների, գաստրոէնտերոլոգների, ընտանեկան բժիշկների, վարակաբանների, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար: Աշխատանքը ենթակա է պարբերական թարմացումների և խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ

ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Արդյունքներ

Հիմնվելով վերոնշյալ ապացուցողական մեթոդաբանության վրա՝ Ուղեցույցում ներկայացվել են հեպատիտ C վարակի սահմանումները, համաճարակաբանության, ախտորոշման և հիվանդության վարման հիմնահարցերը: Առաջարկվել են ներդրման տարբերակները և աուդիտի ցուցանիշները:

Հեփևություններ

Հեպատիտ C-ի վարման բազմաթիվ կարևոր սկզբունքների վերաբերյալ միջազգային շատ փորձագետներ եկել են համաձայնության: Չնայած այն փաստին, որ որոշ խորհուրդներ ապացուցման տեսանկյունից այնքան էլ հիմնավոր չեն, այնուամենայնիվ այս մեթոդաբանությամբ մշակված տեղեկատվությունը նպաստում է բարձր տարածվածությամբ և բարձր մահացությամբ վիճակների բուժման արդյունքների բարելավմանը:

Բանալի բառեր

Ապացուցողական բժշկություն, Ցուցումների ուսումնասիրման, սփեղծման և գնահափման դասակարգման համակարգ, ուղեցույցներ, ախփորոշում, Համաճարակաբանություն, վարում, հեպափիփ C, ցիռոզ, հակահարուցչային թերապիա, բուժման մշփադիփարկում:

Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ

Պատասխանատու համակարգողի և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարում են շահերի բախման բացակայության մասին:

Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի՝ որոշումներ ընդունելու հմտություններին հատկապես առանձին հիվանդների բուժման գործընթացում, երբ անհրաժեշտ է հաշվի առնել տվյալ կլինիկական իրավիճակը: Խորհուրդների մեծամասնությունը կիրառելի է ինչպես առաջնային բուժօգնության հաստատություններ դիմած անձանց, այնպես էլ ոչ ԻԹԲ-ում հոսպիտալացված հիվանդների համար:

Բովանդակություն

Հապավումներ

SVR - Կայունացված հարուցչաբանական արձագանք

HCV - հեպատիտ C հարուցիչ

HBV - հեպատիտ B հարուցիչ

HIV – մարդու իմունային անբավարարության հարուցիչ

RNA, ՌՆԹ – ռիբոնուկլեինաթթու

DNA - դեզօքսիռիբոնուկլեինաթթու

EIA - ֆերմենտային իմունային անալիզ

HCC – հեպատոցելյուլյար կարցինոմա

RAS - դիմադրողականության հետ կապված փոխարինումներ

IFN – ինտերֆերոն

DAA – ուղղակի ազդող հակահարուցչային միջոցներ

PCR – polymerase chain reaction

MELD - տերմինալ լյարդային հիվանդությունների մոդել

PWID – դեղորայք (թմրադեղեր) ներարկող մարդիկ

Նախաբան

Հեպատիտ C հարուցչային (HCV) վարակը քրոնիկ լյարդային հիվանդության հիմնական պատճառներից մեկն է համայն աշխարհում [1]: HCV-ի հետ կապված՝ լյարդային հիվանդությամբ տառապող հիվանդների կլինիկական խնամքը զգալի առաջընթաց է ապրել վերջին երկու տասնամյակների ընթացքում՝ շնորհիվ հիվանդության պաթոֆիզիոլոգիայի ավելի խոր ընկալման, ախտորոշման գործընթացի զարգացման և թերապիայի ու կանխարգելման կատարելագործման:

HCV-ի թերապիայի առաջնային նպատակն է բուժել ինֆեկցիան, այսինքն՝ հասնել կայունացված հարուցչաբանական արձագանքի (SVR): SVR-ն սովորաբար կապվում է լյարդի ֆերմենտների նորմալացման և լյարդի նեկրոբորբոքման բարելավման կամ անհետացման, ինչպես նաև ֆիբրոզ կամ ցիռոզ չունեցող հիվանդների հետ: Ծանր լյարդային հիվանդություն ունեցող հիվանդները կյանքին սպառնացող բարդությունների ռիսկի խմբում են: Այս ամենով հանդերձ՝ հեպատիկ ֆիբրոզը կարող է հետընթաց ապրել, և այնպիսի բարդությունների ռիսկը, ինչպիսիք են հեպատիտի խափանումը և դռունքային հիպերտենզիան, կարող են նվազել: HCV-ն նույնպես առնչվում է մի շարք արտահեպատիկ դրսևորումների հետ, ընդ որում՝ արդյունավետ հարուցչային ընկճումը առաջացնում է դրանց մեծամասնության հետընթացը [6]:

Հեպատիտ C-ի բուժման վերաբերյալ խորհուրդները նախատեսված են ոչ միայն բժիշկներին և առողջապահության ոլորտի այլ աշխատողներին օգնելու, այլև հիվանդներին և շահագրգիռ անձանց կլինիկական որոշումների կայացման գործընթացում ժամանակակից արդյունավետ կառավարման միջոցով սուր և քրոնիկ HCV-ով հիվանդներին նկարագրելու համար:

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Լյարդաբանական հայկական ասոցիացիայի անդամների կողմից: Գրականության աղբյուրները ընտրվել են բանալի բառերի օգնությամբ իրականացված համակարգային որոնման հիման վրա: Որոնման ժամանակահատվածը 2007-ից 2016թթ.-ն է: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ուղեցույցների ապացուցողական բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն և ցանկացած խորհրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն), ազգային կամ համաշխարհային ամփոփումների կարգավիճակ, աղբյուրների անգլերենով նշում: Տեղայնացման կամ ադապտատացիայի սկզբնաղբյուրներ է հանդիսացել <<Journal of Hepatology>> ամսագրում Լյարդի ուսումնասիրման եվրոպական ասոցիացիայի (European Association for the Study of the Liver - EASL) կողմից 2016 թ.-ին հրապարակված «2016 թ. հեպատիտ C-ի բուժման վերաբերյալ EASL խորհուրդներ»-ը (EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016): Սկզբնաղբյուր հանդիսացող փաստաթղթում ապացուցողական և խորհրդատվական մակարդակը գնահատվել է GRADE համակարգով (Խորհրդատվությունների գնահատման, մշակման և վերահսկման դասակարգ) [7]: Ապացույցների որակը Խորհուրդներում դասակարգվում է երեք մակարդակներից մեկում՝ բարձր (A), չափավոր (B) կամ ցածր (C): Այսպիսով, GRADE համակարգն առաջարկում է երկու գնահատական՝ ուժեղ (1) կամ թույլ (2) (տե՛ս Աղյուսակ): Ուստի խորհուրդներում հաշվի են առնվում ապացույցի որակը. որքան բարձր է դրանց որակը, այնքան ավելի հավանական է դառնում ուժեղ Խորհուրդների երաշխիքը: Որքան մեծ է արժեքների և նախասիրությունների տարբերությունը կամ անորոշությունը, այնքան ավելի հավանական է թույլ Խորհուրդների երաշխիքը: Այս Խորհուրդներն անհրաժեշտ են վերջերս արտոնագրված դեղամիջոցների կիրառման համար:

Տեղայնացման կամ ադապտացիայի աշխատանքները իրականացվել են՝ ըստ ADAPTE մեթոդաբանության՝ միջմասնագիտական աշխատանքային խմբի անդամների հանդիպումների և հեռահար շփումների միջոցով: Ուղեցույցի դրույթների վերաբերյալ ապահովվել է աշխատանքային խմբի բոլոր անդամների կոնսենսուս: Սույն Ուղեցույցը ենթակա է պարբերական թարմացումների և խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Սահմանումներ

HCV վարակը չափազանց բազմազան է՝ սկսած նվազագույն հիստոլոգիական փոփոխություններից, որոնք տատանվում են մինչև ուժգին ֆիբրոզը և ցիռոզը հեպատոբջջային կարցինոմայով (HCC) կամ առանց դրա:

Որպես HCV-ի թերապիայի բուժման ելք՝ կայունացված հարուցչաբանական արձագանքը (SVR) սահմանվում է չնհայտնաբերված HCV RNA 12 կամ 24 շաբաթ բուժման ավարտից հետո:

Համաճարակաբանություն

Քրոնիկ վարակակիր հիվանդների թիվը ողջ աշխարհում հաշվարկվել է 180 միլիոն [2], բայց մեծամասնությունը անտեղյակ է վարակված լինելուց: Վարակը բուժվում է հիվանդների ավելի քան 99% -ի մոտ, ովքեր հասնում են SVR: Ըստ վերջին տվյալների՝ ենթադրվում է, որ HCC-ի ռիսկը և բոլոր պատճառներով մահացության դեպքերը նվազել են, բայց չեն վերացել ցիռոզով հիվանդների մոտ: Նրանք ուղղակի մաքրվել են HCV-ից՝ չբուժված հիվանդների և անկայուն հարուցչաբանական արձագանքողների համեմատ [3–5]:

Սուր և քրոնիկ հեպատիտ C-ի ախտորոշումը

Սուր և քրոնիկ HCV վարակը հիմնված է զգայուն մոլեկուլային մեթոդի միջոցով HCVRNA-ի հայտնաբերման վրա (հայտնաբերման նվազագույն սահմանը՝ 615 միջազգային միավոր է (IU]/ml): HCV վարակով հիվանդների մեծ թվի մոտ հակա-HCV հակամարմինները բացահայտվել են ֆերմենտային իմունային անալիզի միջոցով (EIA), սակայն EIA արդյունքները կարող են բացասական լինել վաղ, սուր հեպատիտ C-ով և խորը իմունաընկճված հիվանդների մոտ: Հետևելով ինքնաբուխ կամ բուժման հետևանքով առաջացած հարուցչի մաքրմանը՝ որոշ անձանց մոտ HCV RNA-ի բացակայության դեպքում հակա-HCV հակամարմինները մնում են, սակայն կարող են անկում ունենալ և ի վերջո անհետանալ [8,9]: Սուր հեպատիտ C կարելի է վստահաբար ախտորոշել, եթե հակա-HCV հակամարմինների շիճափոխակերպումը հնարավոր լինի գրանցել, քանի որ գոյություն չունի ոչ մի շճաբանական մարկեր, որն ի զորու լինի ապացուցել, որ նոր ձեռքբերված HCV վարակը սուր փուլում է գտնվում: Ախտորոշման պահին սուր հեպատիտ C-ով վարակված ոչ բոլոր հիվանդների մոտ է հաստատվում հակա-HCV-ն: Այսպիսի դեպքերում սուր հեպատիտ C կարելի է կասկածել, եթե կլինիկական նշանները և ախտանիշները համատեղելի լինեն սուր հեպատիտի (ալանին ամինոտրանսֆերազ [ALT] >10 անգամ նորմալի վերին սահմանը և դեղնախտը), քրոնիկ լյարդային հիվանդության կամ սուր հեպատիտի այլ պատճառների բացակայության դեպքում, կամ եթե հավանական վերջին փոխանցման աղբյուրը անհայտ է:

Բոլոր դեպքերում HCV RNA-ն կարող է հայտնաբերվել սուր շրջանում՝ չնայած որ կարող են տեղի ունենալ չբացահայտված HCV RNA-ի կարճ ընդմիջումներ:

HCV-ի երկրորդական վարակումը նկարագրված է ինքնաբուխ կամ բուժմամբ պայմանավորված HCV-ի մաքրումից հետո, հիմնականում՝ վարակի հանդեպ բարձր ռիսկային հիվանդների մոտ: Վերավարակումը որոշվում է HCV RNA-ի կրկնակի առաջացմամբ՝ առնվազն SVR-ից 6 ամիս անց, և ցուցադրմամբ, որ վարակը առաջացել է այլ HCV լարվածության շնորհիվ (տարբեր գենոտիպի պատճառով, կամ չնչին կապ ունենալով լարվածության հետ՝ ֆիլոգենետիկ անալիզի միջոցով, եթե գենոտիպը նույնն է):

Քրոնիկ հեպատիտ C-ի ախտորոշումը հիմնված է թե՛ հակա-HCV հակամարմինների հայտնաբերման և թե՛ HCV RNA քրոնիկ հեպատիտի կենսաբանական կամ հիստոլոգիական նշանների առկայության վրա:

Քանի որ նոր ձեռք բերված HCV վարակի դեպքում ինքնաբուխ վիրուսային մաքրումը շատ հազվադեպ է տեղի ունենում 4-6 ամիս տևողությամբ վարակից հետո [10], քրոնիկ հեպատիտ C-ի ախտորոշումը կարող է կատարվել այդ ժամանակահատվածից հետո:

HCV հիմնական հակամարմինը HCV վերարտադրության փոխանորդ մարկերն է: Հիմնական հակածնի հայտնաբերումը կարող է օգտագործվել HCV RNA-ի բացահայտման փոխարեն սուր կամ քրոնիկ HCV վարակը ախտոռշելու համար: HCV հիմնական հակածնի անալիզները պակաս զգայուն են, քան HCV RNA-ի անալիզները (հայտնաբերման ստորին սահմանը համարժեք է մոտավորապես 500-ից մինչև 3000 HCV RNA IU/ml՝ կախված HCV-ի գենոտիպից [11,12]): Որպես արդյունք՝ HCV հիմնական հակածինը սուր հեպատիտ C-ով հիվանդների մոտ հնարավոր է դառնում բացահայտել պերիֆերիկ արյան մեջ HCV RNA-ից օրեր անց: Հազվադեպ էպատահում, որ հիմնական հակածինը հնարավոր չէ բացահայտել HCV RNA-ի առկայության դեպքում:

Խորհուրդներ

- Հակա-HCV հակամարմինները առաջին գծի ախտորոշման փորձարկումն է HCV վարակի վերաբերյալ (A1):
- Կասկածվող սուր հեպատիտ C-ի կամ իմունոդեֆիցիտով հիվանդների դեպքում HCV RNA-ի փորձարկումը պետք է կազմի նախնական գնահատման մի մասը (A1):
- Եթե հակա-HCV հակամարմինները հայտնաբերվեն, HCV RNA-ն պետք է որոշվի զգայուն մոլեկուլային մեթոդի միջոցով (A1):
- Հակա-HCV դրական, HCV RNA բացասական ունեցող հիվանդները պետք է կրկին ստուգվեն HCV RNA-ից 3 ամիս անց՝ մաքրումը վերջնականապես հաստատելու համար (A1):
- HCV հիմնական հակածինը HCV վերարտադրության փոխանորդ մարկերն է և կարող է օգտագործվել HCV RNA-ի փոխարեն սուր կամ քրոնիկ վարակը ախտորոշելու նպատակով, երբ HCV RNA անալիզները հասանելի կամ մաըտչելի չեն (հիմնական հակածնի անալիզները մի փոքր ավելի քիչ զգայուն են, քան հարուցչային վերարտադրությունը հայտնաբերելու համար իրականացվող HCV RNA անալիզները) (A1):

Քրոնիկ հեպատիտ C-ի սքրինինգը

HCV-ի վերացման հիմնական խոչընդոտը դեռևս պայմանավորված է այն փաստով, որ տարբեր տարածաշրջաններում և երկրներում քրոնիկ հեպատիտ C-ով հիվանդների մի զգալի մասը տեղյակ չէ վարակված լինելուց: Դրանից բացի HCV ճշգրիտ տարածվածությունը և հիվանդացության տվյալներն անհրաժեշտ են համաճարակի մագնիտուդը տարբեր շրջաններում վերլուծելու և հանրային առողջապահական միջամտությունները նախագծելու համար: Այսպիսով, հեպատիտ C-ի ստուգման համար պահանջվում է բացահայտել վարակված անձանց և նրանց ներգրավել խնամքի և բուժման գործընթացում, ինչպես նաև պարտադիր իրականացնել HCV վարակի մարկերների սքրինինգ:

Սքրինինգի տարաբնույթ ռազմավարություն է իրականացվել տարբեր շրջաններում՝ հիմնվելով տեղական համաճարակաբանության վրա: HCV վարակի բարձր ռիսկի խմբերը կարելի է նույնականացնել և իրականացնել անհրաժեշտ փորձարկում: Այն շրջաններում, որտեղ հիվանդների մեծամասնությունը պատկանում է միևնույն տարիքային խմբերին, ծննդյան խմբերի փորձարկումը՝ որոշ սահմանափակումներով, ապացուցել է իր արդյունավետությունը [13,14]:

Տարբեր երկրներում համակարգված միանվագ փորձարկումն առաջարկվել է բարձր համաճարակայնությամբ դեպքերում՝ դրանց ամբողջական վերացման նպատակով: Սակայն տարածաշրջանային կամ ազգային արդյունավետ սքրինինգային մոտեցումները պետք է որոշված լինեն: HCV վարակի սքինինգը հիմնված է հակա -HCV հակամարմինների հայտնաբերման վրա: Ի լրումն EIAs-ի՝ արագ ախտորոշիչ փորձարկումները (RDTs) կարող են օգտագործվել հակա- HCV հակամարմինների սքինինգի նպատակով: RDT օգտագործում են տարբեր մատրիցներ, այդ թվում ՝շիճուկ, պլազմա, ինչպես նաև մատի մազանոթային արյուն կամ բերանային (լնդակոսային) հեղուկ՝ հեշտացնելով առանց երակային միջամտության անհրաժեշտության, անոթային ցենտրիֆուգացման կամ կենտրոնախուսման, սառեցման և հմուտ աշխատուժի սքրինինգի իրականացումը:

RDT-ները հեշտությամբ կատարվում են սենյակային ջերմաստիճանի պայմաններում՝ առանց յուրահատուկ գործիքների կամ ծավալուն ուսուցման [15-17]: Չորացրած արյան բծերը նույնպես կարող են օգտագործվել՝ ամբողջական արյան նմուշները հավաքելու, հակա-HCV հակամարմինների EIA-ի հայտնաբերումը կենտրոնական լաբորատորիայում իրականացնելու նպատակով [18-20]:

Խորհուրդներ

• HCV վարակի սքրինինգի ռազմավարությունը պետք է սահմանվի՝ ըստ HCV վարակի տեղական համաճարակաբանության, կատարյալ տարբերակի դեպքում՝ ազգային նախագծերի շրջանակներում (A1):

• HCV վարակի սքրինինգը ներկայումս հիմնված է հակա-HCV հակամարմինների հայտնաբերման վրա (A1):

• Չոր արյան բծերից վերցված ամբողջական արյան նմուշները կարող են օգտագործվել որպես շիճուկի կամ պլազմայի այլընտրանք, որը ձեռք է բերվել ներերակային միջամտության միջոցով (A1):

• Շիճուկի, պլազմայի, մատից վերցված ամբողջական արյան կամ լնդային ակոսի հեղուկի՝ թքի՝ որպես մատրից օգտագործմամբ արագացված ախտորոշիչ փորձարկումները կարող են օգտագործվել դասական իմունային անալիզների փոխարեն հակա-HCV հակամարմինների սքրինինգի և խնամքի հասանելիության բարելավմանը նպաստելու նպատակով (A1):

• Եթե հակա-HCV հակամարմինները հայտնաբերվում են HCV ՌՆԹ-ում կամ որպես այլընտրանքային HCV հիմնական հակամարմին, եթե HCV RNA անալիզները հասանելի կամ մատչելի չեն, պետք է որոշում կայացվի բացահայտել շարունակական վարակով հիվանդներին (A1):

HCV թերապիայի նպատակներն ու վերջնակետերը

Թերապիայի նպատակն է բուժել HCV վարակը, կանխարգելել HCC-ի հետ կապված լյարդային և արտահեպատիկ հիվանդությունների բարդությունները՝ ներառյալ հեպատիկ նեկրոբորբոքումները, ֆիբրոզը, ցիռոզը, ցիռոզի չհամակշռվածությունը, HCC-ն, ծանր արտահեպատիկ դրսևորումները և մահացությունը:

Թերապիայի վերջնակետը SVR-ն է, որը որոշվել է արյան մեջ չհայտնաբերվող HCV 12 (SVR12) կամ 24 շաբաթ (SVR24)՝ բուժման ավարտից անց, ինչպես գնահատվել է զգայուն մոլեկուլյար անալիզի մեթոդով, որի հայտնաբերման ստորին շեմը ≤15 IU/ml է: Թե՛ SVR12-ը և թե՛ SVR24-ն ընդունվել են որպես թերապիայի վերջնակետ ԱՄՆ և եվրոպական կանոնակարգողների կողմից՝ հաշվի առնելով, որ նրանց համապատասխանությունը >99% է[21]: Երկարաժամկետ դիտարկումները ցույց են տվել, որ դեպքերի ավելի քան 99%-ում SVR-ն համապատասխանում է HCV վարակի վերջնական բուժմանը [22]:

Չհայտնաբերված HCV հիմնական հակածինը թերապիայի ավարտից 12 կամ 24 շաբաթ անց կարող է օգտագործվել որպես այլընտրանք HCV ՌՆԹ ստուգում՝ նախքան բուժումը հայտնաբերվող հիմնական հակածնով հիվանդների մոտ SVR12-ը կամ SVR24-ը գնահատելու նպատակով, համապատասխանաբար [11,12,23,24]:

Խորհուրդներ

• Թերապիայի նպատակն է բուժել HCV վարակը, կանխարգելել հեպատիկ ցիռոզը, ցիռոզի անհամակշռությունը, HCC, ծանր արտահեպատիկ դրսևորումները և մահացությունը (**A1**):

• Թերապիայի վերջնակետը չհայտնաբերված HCV RNA-ն է արյան մեջ զգայուն անալիզի միջոցով (ստորին հայտնաբերման շեմը ≤15 IU/ml) 12 (SVR12) կամ 24 (SVR24) շաբաթ անց՝ բուժման ավարտից հետո (A1):

• Չհայտնաբերվող HCV հիմնական հակամարմինը 12 (SVR12) կամ 24 (SVR24) շաբաթ բուժման ավարտից անց հանդիսանում է թերապիայի այլընտրանքային վերջնակետը, հայտնաբերվող HCV-ի հիմնական հակածնով հիվանդների մոտ՝ թերապիայից առաջ, եթե HCV RNA-ի անալիզները հասանելի կամ ֆինանսապես մատչելի չեն (A1):

• Զարգացած ֆիբրոզով և ցիռոզով հիվանդների մոտ HCV ոչնչացումը նվազեցնում է անհամակշռման աստիճանը, չնայած չի վերացնում HCC-ի ռիսկը: Այդ հիվանդների մոտ HCC-ի հանդեպ հսկողությունը անհրաժեշտ է շարունակել (A1):

Նախաթերապևտիկ գնահատումը

HCV վարակի և լյարդային հիվանդության սովորական հարաբերությունը պետք է հաստատվի, լյարդային հիվանդության ծանրության աստիճանը պետք է գնահատվի և հիմնական հարուցչաբանական չափանիշները, որոնք օգտակար կլինեն թերապիան համապատասխանեցնելու գործում, պետք է որոշվեն:

Լյարդային հիվանդության այլ պատճառների որոնումը

Քրոնիկ լյարդային հիվանդության այլ պատճառները կամ գործոնները, որոնք հավանաբար ազդում են բնական պատմության կամ լյարդային հիվանդության և թերապևտիկ ընտրությունների առաջընթացի վրա, պետք է պարբերաբար ուսումնասիրվեն: Բոլոր հիվանդները պետք է փորձարկում անցնեն այլ հեպատոտրոպիկ վարակների, մասնավորապես՝ հեպատիտ B վարակի (HBV), և մարդու իմունոդեֆիցիտի հարուցչի (HIV) վերաբերյալ: Ալկոհոլի օգտագործումը պետք է գնահատվի և հաշվարկվի, անհրաժեշտության դեպքում այն դադարեցնելու յուրօրինակ խորհուրդ տրվի: Անհրաժեշտ է գնահատել նաև հնարավոր ուղեկցող հիվանդությունները՝ ներառյալ ալկոհոլիզմը, սրտային հիվանդությունները, երիկամային խանգարումները, ավտոիմունիտետը, գենետիկ կամ մետաբոլիկ լյարդային հիվանդությունները (օրինակ՝ գենետիկական հեմոքրոմատոզը, շաքարային դիաբետը կամ ճարպակալումը) և դեղորայքից առաջացած հեպատոտոքսիսիթի հնարավորությունը:

Լյարդային հիվանդության ծանրության գնահատումը

Լյարդային հիվանդության ծանրության գնահատումը առաջարկվում է թերապիայից առաջ: Հատկապես կարևոր է ցիռոզով կամ զարգացած ֆիբրոզով (bridging) հիվանդների նույնականացնումը, քանի որ բուժման ռեժիմի և հետբուժական կանխատեսումը կախված է ֆիբրոզի փուլից:

Ֆիբրոզի փուլի գնահատում չի պահանջվում կլինիկական ապացույցներով ցիռոզով հիվանդների համար: Այդ հիվանդները դրունքային հիպերտենզիայի, ներառյալ կերակրափողի երակների վարիկոզը, գնահատման կարիք ունեն: Զարգացած ֆիբրոզով (METAVIR միավորը F3), ինչպես նաև ցիռոզով հիվանդները կարիք ունեն HCC –ի շարունակական հսկողության՝ ամեն վեց ամիսը մեկ անգամ: Քանի որ նշանակալի ֆիբրոզը կարող է առկա լինել կրկնվող նորմալ ALT-ով հիվանդների մոտ, հիվանդության ծանրության գնահատումը պետք է իրականացվի՝ անկախ ALT-ի մակարդակից: Քրոնիկ հեպատիտի դեպքում մեծաթիվ ապացույցները ենթադրում են, որ ոչ ինվազիվ մեթոդները կարող են կիրառվել լյարդի բիոպսիայի փոխարեն՝ գնահատելու համար լյարդային հիվանդության ծանրության աստիճանը կանխատեսելիության անվտանգ մակարդակի վրա:

Լյարդի կարծրության չափումները կարող են օգտագործվել դրունքային հիպերտենզիայի առկայությամբ քրոնիկ հեպատիտ C-ով հիվանդների համար՝ պայմանով, որ ուշադրության կարժանանան լյարդի գործունեության վրա անբարենպաստ ազդեցություն ունեցող այնպիսի գործոններ, ինչպիսին է ճարպակալումը:

Լավ հաստատված ֆիբրոզի կենսամարկերների վերահսկումը նույնպես կարող է կիրառվել: Թե՛ լյարդի կարծրության չափումները և թե՛ կենսամարկերները լավ են դրսևորվում ցիռոզի կամ ֆիբրոզի բացակայությունը նույնականացնելու գործընթացում, բայց նրանք ավելի վատ են դրսևորվում ֆիբրոզի միջանկյալ աստիճանը որոշելիս [25]: [26,27]:

Անորոշությունը հստակեցնելու նպատակով արյան կենսամարկերների կամ լյարդի կարծրության չափումների համակցությունը արյան անալիզի հետ բարձրացնում են ճշգրտության աստիճանը և նվազեցնում լյարդի բիոպսիայի անհրաժեշտությունը [26,27]: Այս փորձարկումները կարևորվում են հատկապես կոագուլյացիոն խանգարումներով հիվանդների համար, չնայած անդրպարանոցային լյարդի բիոպսիան կարող է նաև անվտանգ կիրառվել այնպիսի իրավիճակներում, ինչպիսին է բարձր դրունքային ճնշման գնահատումը: Հակասական արդյունքների դեպքում կարող է նշանակվել լյարդի՝ ոչ ինվազիվ մարկերներով բիոպսիա: Հիստոլոգիան կարող է պահանջվել հայտնի կամ կասկածելի խառը էթիոլոգիաների դեպքում (օր.՝ HCV վարակը՝ HBV համավարակվածությամբ, նյութափոխանակության համախտանիշը, ալկոհոլիզմը կամ ավտոիմունայնությունը):

Խորհուրդներ

- HCV վարակի և լյարդային հիվանդության սովորական հարաբերությունը պետք է հաստատագրվի (A1):
- Համահիվանդացության պայմանների ներդրումը լյարդային հիվանդության զարգացման մեջ պետք է գնահատվի, և բարելավման համապատասխան միջոցներ պետք է ձեռնարկվեն (A1):
- Լյարդային հիվանդության ծանրությունը պետք է գնահատվի թերապիայից առաջ: Ցիռոզով հիվանդների նույնականացումը չափազանց կարևոր է, քանի որ նրանց բուժման ռեժիմը և բուժումից հետո հսկողությունը պետք է հարմարեցվի (A1):
- Ֆիբրոզի փուլը կարող է գնահատվել ոչ ինվազիվ մեթոդներով՝ առաջին հերթին՝ լյարդի բիոպսիայի միջոցով, որը կիրառելի է այն դեպքերի համար, երբ առկա են անորոշություն կամ հավելյալ էթիոլոգիաներ (A1):
- Սրտային և երիկամային ֆունկցիաները պետք է հաստատվեն (A1):

HCV RNA կամ HCV միջուկային հակածնի հայտնաբերումը կամ քանակական անալիզը

HCV RNA-ի հայտնաբերումը՝ քանակական անալիզը, նույնականացվում է այն հիվանդների համար, ովքեր հավանաբար կենթարկվեն հակահարուցչային բուժման: HCV RNA-ի քանակական անալիզը պետք է իրականացվի հուսալի զգայուն անալիզի միջոցով, իսկ HCV RNA-ի մակարդակները պետք է ատահայտված լինեն U/ml-ով: HCV հիմնական հակածնի հայտնաբերումը՝ քանակական անալիզը, EIA-ի միջոցով կարելի է իրականացնել, երբ HCV RNA-ի ստուգումները հասանելի կամ մատչելի չեն: HCV հիմնական հակածնի քանակական անալիզը պետք է կատարվի հուսալի անալիզի միջոցով, իսկ հիմնական հակածինը պետք է արտահատված լինի fmol/L-ով:

HCV գենոտիպի որոշումը

HCV գենոտիպը, գենոտիպ 1 ենթատիպերը (1a կամ 1b) ներառյալ, պետք է գնահատվի բուժման մեկնարկից առաջ: Գենոտիպավորումը կամ ենթատիպավորումը պետք է իրականացվի անալիզի միջոցով, որը ճշգրտորեն կտարբերի 1a ենթատիպը 1b-ից, ավելի ստույգ՝ կիրականացվի անալիզ, որում կօգտագործվեն մոտ 50 չարտահայտված տարածաշրջաններ՝ ավելացրած մեկ այլ գենոմային տարածաշրջանը, ընդհանրապես հիմնական կոդավորման կամ NS5B կոդավորվող շրջանները [28]:

HCV դիմադրողականության ստուգումը

Գոյություն չունի որևէ հաստատագրված չափորոշիչ թեստ՝ որպես հաստատագրված դեղամիջոցների հավաքածու՝ HCV-ի հանդեպ դիմադրողականությունը ստուգելու համար: Դիմադրողականության ստուգումը իրականացվում է նաև տնային պայմաններում կիրառվող միջոցներով, ինչպիսիք են ազգաբնակչության դասակարգումը (Սանգերի հաջորդականացում) կամ խորին հաջորդականացումը [29]: Եվրոպայում և այլ երկրներում գործող սահմանափակ քանակությամբ լաբորատորիաներում մատչելի են դարձրել այդպիսի փորձերը: HCV-ի դիմադրողականության փորձարկումը կարող է տեխնիկապես դժվար լինել հատկապես 1 և 4 –ից բացի գենոտիպերի համար, որոնց դեպքում տանը կատարվող անալիզները ևս զգալիորեն տարբերվել են: Այսպիսով, HCV-ի դիմադրողականության փորձարկման հասանելիությունը մնում է սահմանափակ, ինչի հետևանքով գոյություն չունի այդ փորձարկումների տեխնոլոգիայի վերաբերյալ փոխհամաձայնություն կամ մեկնաբանություն և զեկուցման միասնական ձև, և HCV-ի դիմադրողականության պարբերաբար փորձարկումնեի անցկացումը բուժումից առաջ խորհուրդ չի տրվում [30]: Իրո՛ք, պարբերական փորձարկումը լրջորեն կսահմանափակի խնամքի հասանելիությունը, մինչդեռ բուժումը կարող է արդյունավետ լինել հիվանդների այն խմբի համար, որը ռիսկային է, քանի որ դիմադրողականության հետ կապված փոխարինումների ներկայությունը (RASs) իր հիմնագծում նվազեցնում է թերապիայի հանդեպ արձագանքը:

Թերապևտները, ովքեր հեշտ հասանելիություն ունեն հուսալի դիմադրողականության ստուգումներին, կարող են օգտագործել այդ արդյունքները իրենց որոշումները հստակեցնելու համար: Միայն NS5A տարածաշրջանը և NS5A ինգիբիտորների թիրախները պետք է անալիզի ենթարկվեն: Փորձարկումը պետք է հիմնվի բնակչության սեկվենավորման (զեկուցելով RAS-ը՝ որպես <<ներկա>> կամ <<բացակա>>) կամ խորին հաջորդականացման վրա՝ 15%-ի կրճատումով (միայն RAS-ները, որոնք առկա են ստեղծված հաջորդականացումների ավելի քան 15% -ում, կլինիկան առումով կարևոր են և պետք է ուսումնասիրվեն): Փորձարկումը պետք է կարողանա հուսալիորեն որոշել տարածաշրջանի հաջորդականության spanning NS5A ամինաթթուները 24-ից մինչև 93-ը: Փորձարկման գենոտիպի յուրօրինակությունը պետք է ակնհայտ լինի: Աղյուսակ 2-ում ներկայացված են RAS-ները, որոնք կլինիկապես անհրաժեշտ են, այսինքն՝ դրանց առկայությունը հնարավոր է ազդի բուժման ռեժիմի վերաբերյալ որոշման վրա, եթե կատարվում է դիմադրողականության փորձարկում:

Խորհուրդներ.

- HCV RNA-ի հայտնաբերումը՝ քանակական անալիզը, պետք է կատարվի զգայուն անալիզի միջոցով, որի հայտնաբերման ստորին շեմը ≤15 IU/ml է (**A1**):
- Եթե HCV ՌՆԹ-ի ստուգումը առկա կամ մատչելի չէ, HCV-ի հիմնական հակածնի հայտնաբերումը կամ քանակական անալիզը EIA-ի միջոցով կարող է օգտագործվել որպես HCV վերարտադրման փոխանորդ մարկեր (**A1**):
- HCV գենոտիպը և գենոտիպ 1 ենթատիպը (1a կամ 1b) պետք է գնահատվեն բուժման մեկնարկից առաջ, ինչն էլ որոշիչ կդառնա թերապիայի ընտրության համար (**A1**):
- HCV դիմադրողականության պարբերաբար փորձարկումը բուժումից առաջ խորհուրդ չի տրվում: Այն կարող է լրջորեն սահմանափակել խնամքի հասանելիությունը, իսկ բուժման ռեժիմները կարող են կրճատվել՝ առանց տեղեկատվության հիմնավորվածության (**B1**):
- Թերապևտները, ովքեր հեշտ հասանելիություն ունեն HCV-ի կողմից NS5A ինգիբիտորների հանդեպ (ամինաթթուների կենտրոնախուսումը 24-ից մինչև 93-ը), դիմադրողականության հուսալի գնահատման ժամանակ կարող են օգտագործել այդ արդյունքները՝ ճշգրտելու համար իրենց որոշումները, ինչպես ցուցված է այս Խորհուրդներում (B1):

Փորձարկումը պետք է հիմնված լինի բնակչության քանակական անալիզի (զեկուցելով RASs՝ որպես <<ներկա>> կամ <<բացակա>>) կամ խոր քանակական անալիզի վրա, որ ունի 15% տարբերություն (միայն RAS-ները, որոնք ներկա են քանակական անալիզի 15% -ից առավել դեպքերում, պետք է ուսումնասիրվեն):

Թերապիայի հակացուցումները

Գործող հակավարակների վերաբերյալ գոյություն ունեցող գիտատեղեկատվության վերավերյալ ոչ մի հակացուցում չի գրանցվել, որը (DAAs) կարձանագրվեր Եվրամիության տարածաշրջանում 2016թ.-ին:

Սոֆոսբուվիրը /Sofosbuvir/ ծանր երիկամային խանգարումներով հիվանդների կողմից պետք է օգտագործվի զգուշավորությամբ (հաշվարկված գլոմելուրար ֆիլտրացիայի նորմը՝ [eGFR] <30 ml/min/1.73 m2)՝ առանց բուժման այլ տարբերակների, ինչպիսիք են դեղակինետիկան և սոֆոսբուվիրի ածանցյալ մետաբոլիտները ծանր երիկամային դիսֆունկցիաներով հիվանդների մոտ, որոնք դեռևս հաստատագրվում են: Սոֆոսբուվիրը հակացուցված է այն հիվանդներին, ովքեր ստանում են ամիոդարոն և չեն կարող անցնել այլ թերապիայի:

NS3-4A պրոտեազ ինգիբիտոր պարունակող բուժման ռեժիմները, ինչպիսիք են սիմեպրևիրը, ռիտոնավիրով խթանված՝ պարիտապրևիրը կամ գրազոպրևիրը, չպետք է կիրառվեն **Child-Pugh B**-ով, չհամակշռված կամ համակշռված ցիռոզով տառապող, բայց նախկինում չհամակշռված դրվագներով հիվանդների դեպքում, ինչպես նաև հակացուցված են Child-Pugh C չհամակշռված ցիռոզով հիվանդներին՝ նրանց մոտ զգալիորեն առավել բարձր ինգիբիտորների խտացումների պատճառով:

Բուժման վերաբերյալ ցուցումները. Ում պետք է բուժել

Հաջողության հասնելու նպատակով HCV-ի չեզոքացումը կպահանջի կանխատեսված բյուջետավորմամբ ազգային ծրագրեր, որոնք կնպաստեն բուժման մասսայական հասանելիությանը:

Աղյուսակ 2: Կլինիկապես համապատասխանող դիմադրողականության հետ կապված նյութերը (RASs), այսինքն՝ RAS-երը, որոնք երբ հայտնաբերվում են հիմնագծի կամ բնակչության մոտ կամ էլ խորը հաջորդականացման միջոցով՝ 15% **տարբերությամբ**, կարող են ազդեցություն ունենալ առաջնահերթ բուժման ռեժիմի ընտրության վրա:

Բոլոր բուժում անցած, HCV-ի հետ կապված համակշռված և չհամակշռված քրոնիկ լյարդային հիվանդությամբ տառապող հիվանդները, որոնք պատրաստ են բուժում ստանալ և չունեն բուժվելու հակացուցումներ, պետք է հետազոտվեն թերապիայի համար:

Բուժման ընթացքում պետք է անհապաղ հետազոտել ծանր ֆիբրոզով (METAVIR միավորը F2 կամ F3) կամ ցիռոզով (METAVIR միավորը F4)՝ ներառյալ չհամակշռված ցիռոզով, կլինիկապես ակնհայտ արտահեպատիկ դրսևորումներով հիվանդներին (օր՝ սիմպտոմատիկ վազկուլիտը՝ կապված HCV-ին վերաբերվող խառը կրիոգլոբուլինեմիան, HCV իմունային համակարգի հետ կապված՝ նեֆրոպատիան և Հոչկինի B բջջային լիմֆոման), HCV-ի ռեցիդիվը՝ լյարդի փոխպատվաստումից հետո, համընթաց հիվանդացության հետևանքով լյարդային հիվանդության արագ զարգանալու վտանգով հիվանդները (ոչ լյարդային սոլիդ օրգան կամ ցողունային բջիջ փոխպատվաստված ռեցիպիենտները, դիաբետով հիվանդները), HCV-ի փոխանցման համար ռիսկային անձինք (ակտիվ թմրամոլները՝ ներարկիչի միջոցով, տղամարդու հետ սեռական հարաբերություն և բարձր ռիսկային փորձ ունեցող տղամարդիկ, հղիանալու ցանկությամբ վերարտադրողական տարիքի կանայք, հեմոդիալիզի հիվանդները և ազատազրկված անձինք): Ներարկիչով թմրանյութ օգտագործողներին և տղամարդկանց, ովքեր սեռական կապի մեջ են բարձր ռիսկային սեռական փորձ ունեցող տղամարդկանց հետ, պետք է իրազեկել կրկնավարակվածության մասին, և անհրաժեշտ է կանխարգելիչ միջոցներ ձեռնարկել նույնիսկ հաջող բուժումից հետո:

Չհամակշռված ցիռոզով տառապող և լյարդի փոխպատվաստման ցուցում ստացած հիվանդները, որոնց MELD միավորը P18–20 է, անշուշտ, կշահեն փոխպատվաստումից և դրան հաջորդող հակահարուցչային բուժումից, քանի որ լյարդի ֆունկցիայի զգալի բարելավման և ապացուցողական հավանականությունը ցածր է:

Այնուամենայնիվ, P18–20 MELD միավորով հիվանդները, ովքեր սպասում են փոխպատվաստման վեց ամսից ավելի, կարող են բուժվել HCV վարակի դեմ:

Բուժումը խորհուրդ չի տրվում կյանքի սահմանափակ տևողությամբ, լյարդին չվերաբերվող համահիվանդացությամբ հիվանդներին:

Խորհուրդներ

- Բուժումն անցած, HCV-ի պատճառով համակշռված կամ չհամակշռված քրոնիկ լյարդային հիվանդությամբ տառապող բոլոր հիվանդները պետք է հետազոտվեն թերապիայի համար (**A1**):
- Բուժումը պետք է առանց հետաձգման իրականացվի զգալի ֆիբրոզով կամ ցիռոզով հիվանդների համար (METAVIR score F2, F3 կամ F4)՝ ներառյալ չհամակշռված (Child-Pugh B կամ C) ցիռոզը՝ կլինիկապես ակներև արտահեպատիկ դրսևորումներով (օր.՝ սիմպտոմատիկ վազկուլիտը, HCV-ին վերաբերվող խառը կրիոգլոբուլինեմիան, HCV իմունային համակարգի հետ կապված՝ նեֆրոպատիան և Հոչկինի B բջջային լիմֆոման), լյարդի փոխպատվաստումից հետո HCV ռեցիդիվով հիվանդների, նաև HCV-ի փոխանցման ռիսկային անձանց համար (ներարկիչի միջոցով ակտիվ թմրադեղ օգտագործողները, տղամարդու հետ սեռական հարաբերություն և բարձր ռիսկային փորձ ունեցող տղամարդիկ, վերարտադրողական տարիքի կանայք, ովքեր հղիանալու ցանկություն ունեն, հեմոդիալիզի հիվանդներ և ազատազրկված անձինք) (**A1**):
- Չհամակշռված ցիռոզով հիվանդները, որոնց ցուցված է լյարդի փոխպատվաստում ≥18-20 MELD միավորով, պետք է փոխպատվաստվեն առաջին հերթին և բուժվեն փոխպատվաստումից հետո: Եթե սպասելու ժամկետը 6 ամսից առավել է, այդ հիվանդներին կարելի է բուժել մինչև փոխպատվաստումը (**B1**):
- Բուժումը խորհուրդ չի տրվում կյանքի սահմանափակ տևողության ակնկալիքով, լյարդին չվերաբերվող համահիվանդացությամբ հիվանդներին (**B2**):

• Ըստ վարակի չեզոքացման ազգային ծրագրերի՝ պահանջվում է մշակել տնտեսական ընկերակցություն և պլանավորում՝ բուժման մասսայական հասանելիությունը ապահովելու նկատառումով (**B1**):

Եվրոպայում մատչելի դեղամիջոցները 2016-ին

HCV-ի դեղամիջոցները, որոնք մատչելի են Եվրոպայում, ցուցակագրված են սույն պարբերությունում և **Աղյուսակ 3**-ում: Ներկայացված են նրանց հայտնի դեղակինետիկ նկարագրությունները, դրանց ներգործությունն ու միմյանց վրա ունեցած փոխազդեցությունները:

Սոֆոսբուվիր

Սոֆոսբուվիրը պետք է նշանակվի 400 մգ չափաբաժնով (մեկ դեղահաբ)՝ օրական մեկ անգամ՝ ուտելու ընթացքում կամ առանց սննդի: Սոֆոսբուվիրի մոտավորապես 80%-ը արտազատվում է երիկամների միջոցով, իսկ 15%-ը արտազատվում է կղանքի հետ:

Սոֆոսբուվիրի չափաբաժնի մեծ մասը, որը վերականգնվել է մեզի մեջ, դեֆոսֆորիլյացիայից առաջացած նյուկլեոսայդ մետաբոլիտ GS-331007 է (78%), մինչդեռ 3.5% վերականգնված է որպես սոֆոսբուվիր: Երիկամային մաքրումը հանդիսանում է GS-331007–ի համար հիմնական ոչնչացման ուղի: Այդ պատճառով ներկայումս սոֆոսբուվիրի ոչ մի չափաբաժին չի առաջարկվում ծանր երիկամային խանգարումով (eGFR <30 մլ/րոպ/1.73 մ2) կամ երիկամային հիվանդության վերջին փուլում գտնվող (ESRD) հիվանդներին, քանի որ այդ դեպքերում արվում են GS-331007-ի ավելի բարձր նշանակումներ (մինչև 20-ապատիկ):

Սոֆոսբուվիրի նշանակումը զգալիորեն չի փոխվում մեղմ լյարդային խանգարումներով հիվանդների համար, սակայն բարձրացվում է 2-3 անգամ՝ միջին լյարդային խանգարումներով անձանց համար:

Սոֆոսբուվիրիը լավ է յուրացվում նշանակման 12-ից մինչև 24 շաբաթվա ընթացքում:

Ամենատարածված անբարենպաստ դեպքերն են (P20%) հանդիսանում դիտարկված ռիբավիրինի, հոգնածության և գլխացավի հետ համակցված իրավիճակները: Ամենատարածված անբարենպաստ վիճակները (P20%), որոնք նկատվել են պեգիլացված IFN-ի և ռիբավիրինի համակցությամբ, եղել են հոգնածությունը, գլխացավը, սրտխառնոցը, անքնությունը և անեմիան: Կրեատինինի կինազի, ամիլազի և լիպազի չնչին բարձրացումները, առանց կլինիկական ազդեցության, նույնպես արձանագրվել են:

Սոֆոսբուվիրը չի նյութափոխանակվում ցիտոխրոմ P450-ի կողմից, բայց փոխադրվում է P-gp-ի կողմից: Դեղորայքը, որ potent P-gp-ի առաջացնողն է, զգալիորեն նվազեցնում է սոֆոսբուվիր պլազմայի խտացումները, և կարող է հանգեցնել թերապևտիկ ազդեցության նվազման: Այսպիսով, սոֆոսբուվիրը չպետք է նշանակվի հայտնի P-gp առաջացնող միջոցների հետ, ինչպիսիք են ռիֆամպինը, կառբամազեպինը, ֆենիտոինը կամ սրոհունդ խոտաբույսը:

Այլ հնարավոր փոխազդեցություններ ևս կարող են տեղի ունենալ ռիֆաբուտինի, ռիֆապենտինի, մոդաֆինիլի դեպքում: Դեղամիջոցների՝ միմյանց վրա ունեցած փոխազդեցությունների վերաբերյալ ոչ մի ակնառու դեպք չի գրանցվել. հակառետռոհարուցչային դեղամիջոցների՝ էմտրիցիտաբինի, տենոֆոբիրի, ռիլպիվիրինի, էֆավիրենզի, դառունավիրի/ռիտոնավիրի, ռալտեգրավիրի ուսումնասիրություններում փոխազդեցության ոչ մի նշանակալի դեպք չի հայտնաբերվել, ինչպես նաև փոխազդեցություն չի արձանագրվել հակառետրոհարուցիչների հետ կապված:

Սոֆոսբուվիրի հենքի վրա հիմնված ռեժիմները հակացուցված են հակաբիոտիկային ամիոդարոնով բուժվող հիվանդներին՝ կյանքին սպառնացող առիթմիայի ռիսկի առաջացման պատճառով: Իրո՛ք, բրադիկարդիան հայտնաբերվել է DAA- ի սկսելուց ժամեր անց կամ մի քանի օրվա ընթացքում, սակայն դիտվել են դեպքեր՝ մինչև HCV –ի բուժման սկսվելուց 2 շաբաթ անց: Փոխազդեցության մեխանիզմը, ինչպես նաև այլ բուժումների դերը (օրինակ, բ-բլոկլերներ) դեռևս պարզ չէ, թեև առաջարկվել են մի շարք հնարավոր մեխանիզմներ, որոնք ներառում են P-gp-ի ինգիբիտորները, սպիտակուցները կապող տեղաշարժը և սոֆոսբուվիրի կամ այլ DAA-ները սրտանոթային կամ իոնային ալիքների վրա անմիջական ազդեցությունները: Դա, ամենայն հավանականությամբ, կլինի այդ ազդեցությունների համադրությունը: Ամիոդարոնի երկար ազդեցության ժամկետի պատճառով նույնիսկ դադարեցումից հետո դեռ մի քանի ամիս հնարավոր է փոխազդեցություն: Եթե հիվանդը տեղում չունի սրտամկանի խթանիչ, ապա խորհուրդ է տրվում սպասել երեք ամիս՝ սոֆոսբուվիրրի հիման վրա ռեժիմի սկսելուն պես դադարեցնելով ամիոդարոնը:

Սոֆոսբուվիր պարունակող ռեժիմները ամիոդարոնի բացակայության պայմաններում հայտնվել են նաև սրտի տոքսիկության մեջ, որը սակայն ապացուցման կարիք ունի դեռ: Դեղամիջոցների միմյանց վրա ունեցած փոխազդեցությունների վերաբերյալ անհրաժեշտ տվյալների բացակայության դեպքում պետք է զգուշավորություն ցուցաբերվի ամիոդարոնից բացի հակաառիթմիկ միջոցների կիրառման հարցում:

Սոֆոսբուվիր և լեդիպասվիր

Սոֆոսբուվիրը և լեդիպասվիրը մատչելի են երկու դեղահաբ դեղաչափով՝ 400 մգ սֆոսբուվիր և 90 մգ իդեպափիրիր պարունակող համակցությամբ՝ մեկ դեղահաբում: Համակցության առաջարկվող դեղաչափը օրական մեկ անգամ ներքերանային սննդի հետ կամ առանց դրա է:

Անփոփոխ լեդիպասվիրը լեղու արտազատման հիմնական ուղին է, մինչդեռ երիկամային արտազատումը ավելի փոքր ուղին է (մոտավորապես 1%), իսկ սոֆոսբուվիրը հիմնականում արտազատվում է երիկամների միջոցով, ինչպես վերը նշվեց: Սոֆոսբուվիրի ազդեցության միջին տևողությունը հեպատիկ ընդունման փոխադրիչների համար է, մինչդեռ GS-331007-ը երիկամային փոխադրիչների համար չէ: Լեդիպասվիրի պլազմային ազդեցությունը (AUC) ծանր բորբոքային խանգարումներով և վերահսկող նորմալ լյարդային ֆունկցիանով հիվանդներ մոտ նման է:

Բնակչության դեղակինետիկ անալիզը HCV- ով վարակված հիվանդների շրջանում ցույց տվեց, որ ցիռոզը (այդ թվում՝ չհամակշռված) չի ունեցել կլինիկական համապատասխան ներգործություն լեդիպասվիրի ազդեցության վրա:

Սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի չափաբաժնի համապատասխանեցում չի պահանջվում մեղմ կամ միջին չափի երիկամային անբավարարությամբ տառապող հիվանդների համար: Սակայն սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի համակցության անվտանգությունը չի գնահատվել ծանր երիկամային խանգարում ունեցող հիվանդների համար (eGFR < 30 ml /min / 1.73 մ 2) կամ հեմոդիալիզ պահանջող ESRD դեպքերում: Նորմալ երիկամային ֆունկցիայով հիվանդների համեմատությամբ (eGFR >80 ml/min/1.73 m2), սոֆոսբուվիր AUC կազմում էր 61%, 107% և 171% - ով ավելի բարձր՝ մեղմ, չափավոր և ծանր երիկամային խանգարումով դեպքերում, մինչդեռ GS-331007 AUC-ը կազմել է 55%, 88% և 451% ավելի բարձր, համապատասխանաբար:

Այսպիսով, չափաբաժնի որևէ համապատասխանեցում չի պահանջվում մեղմ կամ չափավոր երիկամային անբավարարությամբ հիվանդներին, սակայն ներկայումս չափաբաժնի ոչ մի առաջարկություն հնարավոր չէ անել ծանր երիկամային անբավարարությամբ (eGFR <30 մլ /րոպե /1.73 մ 2) կամ ESRD- ով հիվանդների համար:

Սույն համակցության վերաբերյալ հաղորդված ամենաակնառու անբարենպաստ ռեակցիաներն են եղել հոգնածությունը և գլխացավը: Քանի որ համակցությունը պարունակում է սոֆոսբուվիր և լեդիպասվիր, յուրաքանչյուր փոխազդեցություն, որը նույնականացված է անհատական դեղամիջոցներիի հետ, պայմանավորված կլինի նշված համակցությամբ: Սոֆոսբուվիր դեղամիջոցի հնարավոր փոխազդեցությունները նախապես ուրվագծվել են:

Քանի որ և՛ սոֆոսբուվիրը, և՛ լեդիպասվիրը փոխանցվում են աղիքային P-gp և կրծքագեղձի քաղցկեղի միջոցով, դիմադրողականության սպիտակուց (BCRP), ցանկացած զուգահեռաբար նշանակված դեղամիջոց, որ հնարավոր P-gp առաջացնողներ են, կնվազեցնեն ոչ միայն սոֆոսբուվիրի, այլ նաև լեդիպասվիրի պլազմայի խտացումները, ինչը կհանգեցնի թերապևտիկ ազդեցության նվազեցմանը:

P-gp-ի կամ BCRP- ի կանխարգելիչ դեղերի հետ միասնական նշանակումը կարող է բարձրացնել սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի ազդեցությունը, իսկ կլինիկական հետևանքները քիչ հավանական են: Այսպիսով, զգուշությունը երաշխավորվում է լավ ուսումնասիրված P-gp նյութերով, ինչպիսիք են դիգոքսինը և դաբիգատրանը, նաև հնարավոր այլ դեղամիջոցներ, որոնք մասամբ տեղափոխվում են այդ սպիտակուցների միջոցով (օրինակ, aliskiren, amlodipine, buprenorphine, carvedilol, cyclosporine): Ամիոդարոնի և սոֆոսբուվիր/լեդիպասվիրի համատեղ նշանակումը հակացուցված է ախտանշային կամ նույնիսկ մահացու բրադիկարդիայի կամ ասիստոլի լուրջ ռիսկի պատճառով (տե՛ս վերևում, փոխազդեցության մեխանիզմը անհայտ է): Փոխազդեցություններից ուշադրության արժանի է P-gp-ի կամ BCRP- ի արգելակումը, որի միջոցով լեդիպասվիրը կարող է մեծացնել համակցված դեղերի աղիքային կլանումը:

Ռոզուվաստաթինի օգտագործումը նույնպես չի առաջարկվում (լեդիպասվիրի կողմից լյարդային օրգանական անիոնների փոխադրման սպիտակուցի [OATP] արգելման պատճառով), ինչպես նաև այլ ստատինների հետ փոխազդեցությունը ևս չի կարելի բացառել: Անհրաժեշտ է լուրջ մշտադիտարկման ենթարկել ստատինի անբարենպաստ ռեակցիաները: Քանի որ լեդիպասվիրի լուծողականությունը նվազում է pH-ի աճի հետևանքով, դեղամիջոցները, որոնք բարձրացնում են ստամոքսային pH-ը (antacids, H2-receptor antagonists, պրոտոնային պոմպի կանխարգելիչները), ամենայն հավանականությամբ, կնվազեցնեն լեդիպասվիրի խտացումները:

H2 ռեցեպտոր անտագոնիստը կարելի է նշանակել միաժամանակ կամ 12 ժամ անց չափաբաժնով, որը չպետք է գերազանցի ֆեմոտիդինի համարժեք 40 մգ-ն և պրոտոնային պոմպի կանխարգելիչներին՝ միաժամանակ օմեպրազոլի 20 մգ համեմատելի չափաբաժնով: Համաշխարհային գործող տվյալները ենթադրում են SVR-ի փոքր-ինչ նվազած ցուցանիշներ այն հիվանդների դեպքում, որոնք ստանում են բարձր չափաբաժնով պրոտոնային պոմպի կանխարգելիչ միջոցներ՝ բարձրացնելով զգուշավորությունը հիվանդների շրջանում, որոնք բուժում են անցնում սոֆոսբուվիրով և լեդիպասվիրով [31]:

Սոֆոսբուվիր/լեդիպասվիրը կարող է տրվել բոլոր հակառետրոհարուցչայինների հետ: Այնուամենայնիվ, տենոֆովիրի խտացումների բարձրացման հետևանքով, երբ դեղակինետիկ խթանիչները՝ ռիտոնավիրը կամ կոբիկիստատը, առկա են հակառետրոհարուցչային ռեժիմում, այդ համակցությունները, այսինքն՝ ատազանավիրը և ռիտոնավիրը, դառունավիրը և ռիտոնավիրը, լոպինավիրը և ռիտոնավիրը, էլվիտեգրավիրը և կոբիցիստատը, ատազանավիրը և կոբիցիստատը, դարունավիրը և կոբիցիստատը, բոլորը համակցված տենոֆովիր դիզոպրոքսիլային ֆումարատի և էմտրիցիտաբինի հետ, պետք է օգտագործվեն զգուշությամբ, հաճախակի իրականացվող երիկամային մոնիտորինգին զուգահեռ, եթե այլընտրանքներ չկան: Փոխազդեցությունը չի մեղմացվում 12 ժամվա ընթացքում կողմնորոշված նշանակման միջոցով: Տենոֆովիրը նույնպես ավելանում է էֆավիրենզ պարունակող ռեժիմներում, ինչը զգուշավոր կիրառում է պահանջվում: Վերջերս հավանության արժանացած տենոֆովիր ալաֆենամիդը / tenofovir alafenamid/ (TAF), որը պլազմային տենոֆովիրի շատ ավելի քիչ ազդեցություն է թողնում, ավելի պակաս մտահոգություն է առաջացնում տենոֆովիրի ազդեցությանը հանգեցնող փոխազդեցության վերաբերյալ:

Սոֆոսբուվիր և վելպատասվիր

Սոֆոսբուվիրը և վելպատասվիրը առկա են երկու դեղամիջոցների հաստատված չափաբաժնով համակցությամբ, որը պարունակում է 400 մգ սոֆոսբուվիրի և 100 մգ վելպատասվիրի միասնական հաբ: Համակցության երաշխավորված չափաբաժինը մեկ հաբ է, որը ընդունում են օրական միայն մեկ անգամ՝ սննդի հետ կամ առանց դրա:

Վելպատասվիրը նյութափոխանակվում է լաբորատոր պայմաններում CYP2B6, CYP2C8 և CYP3A4-ով: Այնուամենայնիվ, շնորհիվ դանդաղ շրջանառության՝ դեղահաբի մեծ մասը պլազմայում հանդիսանում է սկզբնաղբյուրի դեղամիջոց: Վելպատասվիրը փոխանցվում է P-gp-ով և BCRP-ով, սահմանափակ չափով՝ OATP1B1-ով: Լեղու արտազատումը սկզբնաղբյուրի դեղահաբում հեռացման հիմնական ուղին է: Վելպատասվիրի ազդեցության միջին տևողությունը, որն հաջորդում է սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի նշանակմանը, մոտավորապես 15 ժամ է:

Վելպատասվիրի պլազմայի ազդեցությունը (AUC) նման է չափավոր և ծանր լյարդային անբավարարությամբ և նորմալ լյարդի ֆունկցիայով հիվանդներինի մոտ: Ազգաբնակչության անալիզի դեպքում ցիռոզը, այդ թվում և չհամակշռված, չունի վելպատասվիրի՝ համապատասխան կլինիկական ազդեցություն HCV-ով վարակված անձանց վրա: Վելպատասվիրի դեղակինետիկան ուսումնասիրվել է HCV–ն բացասական, ծանր երիկամային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ(eGFR <30 ml/min/1.73 m2): Նորմալ երիկամային ֆունկցիայով անձանց համեմատ՝ վելպատասվիրի AUC-ը 50% -ով ավելի բարձր էր, ինչը կլինիկապես համապատասխան չէր կարող համարվել:

Սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի անվտանգության գնահատումը իրականացվել է 3–րդ փուլում հավաքագրված տվյալների հիման վրա: Գլխացավը, հոգնածությունը և սրտխառնոցը արձանագրվածներից ամենաշատ հանդիպող վիճակներն էին, որոնք նույն հաճախականությունն ունեին պլացեբո բուժվող հիվանդների մոտ: Վելպատասվիրի նախատրամադրվածության պատճառով գոյություն ունեն մի շարք հակացուցումներ այլ դեղամիջոցների հետ զուգակցման առումով: Դեղամիջոցները հնարավոր P-gp կամ CYP առաջացնողներն են (օր.՝ ռիֆամպիցին, ռիֆաբուտին, կարբամազեպին, պենոբարբիտալ, պենիտոին, սրոհունդը), հակացուցված են սոֆոսբուվիրի կամ վելպատասվիրի ազդեցության նվազեցման կամ արդյունավետության հնարավոր կորստի պատճառով: Սակայն, գոյություն ունեն նաև դեղամիջոցներ, որոնք չափավոր P-gp կամ CYP առաջացնողներ են, ինչպիսին է մոդաֆինիլը /modafinil/, և կարող են կրճատել վելպատասվիրի ազդեցությունը: Ներկայումս նշված համակցությունը միժամանակ չի առաջարկվի այս դեղամիջոցների հետ: Ինչպես լեդիսպավիրի, այնպես էլ վելպատասվիրի կողմից P-gp-ի կամ BCRP-ի արգելակման վերաբերյալ մտահոգություն կա, որ կգրանցվի համադեղորայքային ազդեցության բարձրացում, որը հանդիսանում է հարմար միջավայր այդ փոխադրիչների համար: Ներկայում գործող կարծիքն այն է, որ սոֆոսբուվիրը և վելպատասվիրը կարող են նշանակվել P-gp, BCRP, OATP և CYP ինգիբիտորների հետ միասին, բայց անհրաժեշտ է որոշակի զգուշավորություն այն համադեղամիջոցների հանդեպ, որոնք ունեն նեղ թերապևտիկ նշանակություն, և որոնցում դեղամիջոցի ազդեցության աճը կարող է առաջացնել հնարավոր կլինիկական հետևանքներ: Սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի գունային կոդավորումը արտահայտվում է Աղյուսակ 4A-ից մինչև 4F-ը, օր.՝ դիգոքսինը, դաբիգատրանը, տիցագելորը, ցավեդիլոլը, ամլոդիպինը, դիլտիազեմը, ալիսկիրեն: Լեդիպասվիրի նման, վելպատասվիրի լուծելիությունը նվազում է, երբ բաձանում է pH-ի մակարդակը: Հետևաբար, կարևոր է տեղյակ լինել անտացիդների, H2 ռեցեպտորների և պրոտոնային պոմպի ինգիբիտորների համանշանակումների վերաբերյալ առաջակություններին: Հիվանդների մեծամասնության դեպքում հարկ է խուսափել պրոտոնային պոմպի ինգիբիտորներից սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի համակցությամբ բուժման ժամանակ: Եթե անհաժեշտ համարվի, սոֆոսբուվիրը և վելպատասվիրը պետք է տրվեն սննդի հետ, իսկ ընդունումը պետք է կատարել պրոտոնային պոմպի ինգիբիտորներից 4 ժամ առաջ (առավելագույն չափաբաժնով՝ 20մգ օմեպրազոլի համեմատ):

HIV-HCV-ով համավարակված հիվանդներին սոֆոսբուվիր և վելպատասվիր կարելի է նշանակել հակառետրոհարուցիչների մեծամասնության հետ՝ էֆավերինզի, էթրավիրինի և նևիրապինի բացառմամբ: Էֆավիրենզն առաջացնում է վելպատասվիրի ազդեցության 50% անկում:

Սոֆոսբուվիրը և վելպատասվիրը բարձրացնում է նաև տենոֆովիրի ազդեցությունը P-gp-ի արգելակման հետևանքով: Դա նշանակում է, որ տենոֆովիր դիզոպրոքսիլ ֆումարատ /tenofovir disoproxil fumarate/ պարունակող ռեժիմներով բուժվող հիվանդները երիկամային անբարենպաստ դեպքերի համար կարիք կունենան մշտադիտարկվելու:

Ռիտոնավիրով խթանված պարիտապրևիրը, օմբիտասվիրը և դազաբուվիրը

Պարիտապրեվիրը NS3-4A պրոտեազ ինգիբիտոր է, որը նյութափոխանակվում է առաջին հերթին CYP3A4-ով և տրվում է CYP3A ինգիբիտոր ռիտոնավիրի ցածր չափաբաժնով՝ որպես դեղակինետիկ ուժեղացուցիչ կամ խթանիչ: Սա հնարավորություն է տալիս կատարել օրական մեկ անգամյա նշանակում՝ ավելի ցածր չափաբաժնով, քան անհրաժեշտ կլինի առանց ռիտոնավիրի: Օմբիտասվիրը NS5A ինգիբիտոր է, որը նշանակվում է հաստատուն չափաբաժնով պարիտապրևիր և ռիտոնավիր /paritaprevir/ritonavir/ համակցությամբ:

Այս համակցության առաջարկվող չափաբաժինը 2 հաբ է՝ ռիտոնավիր, պարիտապրևիր և օմբիտասվիր (յուրաքանչյուր հաբը 50 մգ, 75 մգ, 12.5 մգ), որը պետք է ընդունել ներբեանային եղանակով օրը մեկ անգամ՝ սննդի հետ:

Դասաբուվիրը ոչ նյուկլեոզիդ ինգիբիտոր է՝ HCV RNA-ից կախված RNA պոլիմերազ 250 մգ հաբ, որը նշանակվում է օրական երկու անգամ ռիտոնավիր,պարիտապրևիր և օմբիտասվիր /ritonavir/paritaprevir/ombitasvir/ համակցությամբ՝ գենոտիպ 1-ով հիվանդներին: Պարիտապրևիրը արտազատվում է հիմնականում կղանքում: Օմբիտասվիրը ցուցաբերում է գծային կինետիկա և հիմնականում հեռացվում է կղանքի միոցով: Դասաբուվիրը նյութափոխանակվում է լյարդում և հիմնական նյութափոխանակողն է, որը գլխավորապես մաքրվում է լեղային արտազատմամբ և կղանքային հեռացմամբ՝ նվազագույն երիկամային մաքրմամբ: Լյարդային անբավարարության դեղակինետիկ ուսումնասիրությունների արդյունքները ցույց են տվել, որ ծանր լյարդային խանգարումներով (Child-Pugh C) հիվանդների մոտ պարիտապրևիրի AUC-ը 9.5 անգամ բարձրացել էր, մինչդեռ օմիտասվիրը նվազել էր 54%-ով, իսկ դասաբուվիրը՝ 3.3 անգամ: Child-Pugh B-ում գրանցվել է պարիտապրևիրի ազդեցության աճ 62%-ով, իսկ օմբիտասվիրի՝ 30%-ով նվազում: Այսպիսով, ոչ մի չափաբաժնի համապատասխանեցում չի պահանջվում մեղմ լյարդային անբավարարությամբ (Child-Pugh A) հիվանդների համար, բայց ռիտոնավիրով խթանված պարիտապրևիրի և օմբիտասվիրի համակցությունը դասաբուվիրի հետ կամ առանց դրա չի առաջարկվում չափավոր լյարդային անբավարարությամբ (Child-Pugh B) հիվանդներին և հակացուցված է ծանր լյարդային անբավարարությամբ (Child-Pugh A) հիվանդների համար: Պարիտապրևիրի AUC-ը բարձրացել էր 45%-ով ծանր երիկամային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ (կրեատինինի մաքրումը 15–29 մլ/րոպե), ռիտոնավիրինը՝ 114%-ով և դասաբուվիրինը՝ 50%-ով: Ներկայումս, չափաբաժնի որևէ համապատասխանեցում հարկավոր չէ մեղմ, չափավոր կամ ծանր երիկամային անբավարարվածությամբ հիվանդների համար: Թե արդյոք պարիտապրևիրը, օմբիտասվիրը և դազաբուվիրը մասամբ հեռացվում են դիալիզի միջոցով, դեռևս անհայտ է:

Ռիտոնավիրով խթանված պարիտապրևիրի, օմբիտասվիրի և դակլատասվիրի համակցության վերաբերյալ արձանագրված ամենատարածված կողմնակի ազդեցություններն էին հոգնածությունն ու սրտխառնոցը:

Պարիտապրևիրը հիմնականում նյութափոխանակվում է CYP3A4-ով, մինչդեռ դասաբրուվիրը հիմնականում նյութափոխանակվում է CYP2C8-ով, իսկ օմբիտասվիրը ենթարկվում է հիդրոլիզի: Այնուամենայնիվ, և՛ օմբիտասվիրը, և՛ դասաբուվիրը կարող են նյութափոխանակվել CYP3A4-ով: Փոխադրիչները, թվում է, կարևոր դեր են խաղում այս դեղամիջոցների համար, ընդ որում՝ պարիտապրևիրը արգելակում է OATP1B1/B3, P-gp և BCRP-ին: Դասաբուվիրն ու ռիտոնավիրը նույնպես կարող են արգելակել P-gp և BCRP-ին: Հաշվի առնելով դեղորայքի նյութափոխանակության ուղղվածությունները՝ ռիտոնավիրի ներկայությունը ստեղծում է հնարավորություն բազմաթիվ դեղամիջոցների փոխազդեցության համար: Դեղամիջոցների փոխազդեցության համափարպակ ծրագիրը նախաձեռնվել է՝ հիմնվելով թե՛ Եվրոպական բժշկական գործակալության, թե՛ ԱՄՆ-ի սննդի և դեղորայքի գործակալության կանոնակարգային ուղեցույցների վրա: Կարևոր է ուսումնասիրել միացությունների փոխազդեցության ուղղվածությունները՝ որպես համակցություն (կա՛մ միասին, կա՛մ առանց դասաբուվիրի), քանի որ դեղամիջոցները միմյանց վրա ունեն փոխադարձ ազդեցություն:

Ռիտոնավիրը հզոր CYP3A4-ի ինգիբիտոր է, այսպիսով՝ այս ֆերմենտով նյութափոխանակված դեղորայքի միաժամանակ նշանակումը հնարավոր է հանգեցնի պլազմային խտացումների զգալի աճի:

Մի շարք դեղամիջոցներ հակացուցված են, քանի որ բարձրացված պլազմայի ազդեցությունը կհանգեցնի լուրջ անբարենպաստ հետևանքների՝ ներառյալ ալֆուզոսին, ամիոդարոն, աստեմիզոլ, տերֆենադին, ցիսապիդ, եռգոտ ածանցյալներ, լովաստատին, սիմվաստատին, աթորավաստատին, օրալ միդազոլամ, թրիազոլամ, քուեթիապին, քուինիդին, սալմեթերոլ, սիլդենաֆիլ, երբ օգտագործվում է թոքային երակի հիպերտենզիայի դեմ: Նաև հակացուցված են ֆերմենտների ինգիբիտորները, որոնք կարող են փոխհատուցել հարուցչաբանական արդյունավետությունը, օր.՝ կարբոմազեպինը, ֆենիտոին, ֆենոբարբիտալ, ռիպամֆիցին, էնզալիտամիդ, և ֆերմենտների ինգիբիտորները, որոնք կարող են բարձրացնել

պարիտապրևիրի ազդեցությունը, օր.՝ ազոլ հակասնկայինները, որոշ մակրոլիդ հակաբիոտիկները:
Ի լրումն հակացուցումների՝ գոյություն ունեն որոշ այլ դեղամիջոցներ, որոնց կիրառման համար զգուշություն է պետք ցուցաբերել, քանի որ հնարավոր է չափաբաժնի հարմարեցման, նշանակման փոփոխական ժամանակացույցի կամ լրացուցիչ մշտադիտարկման պահանջ առաջանա: Դեղամիջոցների փոխազդեցություններն անհրաժեշտ է ուշադիր ուսումնասիրել HIV համավարակը սահմանելիս: Ատազանավիրը և դարունավիրը պետք է ընդունել առանց ռիտոնավիրի, իսկ այլ պրոտեազների ինգիբիտորները հակացուցված են: Էֆավիրենզը, էտավիրինը և նևիրապինը հակացուցված են, իսկ ռիլպիվիրինը հարկ է զգուշավորությամբ օգտագործել՝ էֆավիրենզի պարբերաբար ECG դիտարկմամբ: Ռալտեգրավիրի և դոլուտեգրավիրի ազդեցությունը կարող է մեծանալ, բայց դա կապված չէ անվտանգության խնդիրների հետ: Կոբիցիստատ պարունակող ռեժիմները չպետք է օգտագործվեն լրացուցիչ խթանող ազդեցության համար:

Գրազոպրևիր և էլբասվիր

Գրազոպրևիրը և էլբասվիրը առկա են երկու հաբերից հաստատված չափաբաժինների համակցությամբ, որը պարունակում է 100 մգ գազոպրևիր և 50 մգ էլբասվիր՝ միասնական հաբով: Առաջարկվող չափաբաժինը ընդունում են ներբերանային եղանակով՝ սննդի հետ կամ առանց դրա: Գրազոպրևիրը և էլբասվիրը մասնակիորեն նյութափոխանակվում են CYP3A-ով, բայց ոչ մի շրջանավորվող մետաբոլիտ պլազմայում չի հայտնաբերվել: Հեռացման գլխավոր ուղին լեղային և կղանքային են, <1%-ը վերականգնվում են մեզի մեջ:
Գազոպրևիրը փոխադրվում է P-gp և OATP1B1-ով, մինչդեռ էլբասվիրը հանդիսանում է P-gp համար սուբստրատ: Ե՛վ էլբասվիրը (>99.9%), և՛ գրազոպրևիրը (98.8%) տարածուն ձևով կապված են պլազմայի սպիտակուցների հետ: Վերջնական դանդաղ քայքայման արժեքները կազմել են մոտավորապես 24 և 31 ժամ: Հետևաբար լյարդային անբավարարության վերաբերյալ դեղակինետիկ տվյալները ոչ HCV-ով վարակված անձանց մոտ էլբասվիր AUC-ի անկում են ցուցաբերել՝ Child-Pugh՝ 40%, Child-Pugh՝ 28% և Child-Pugh՝ 12%: Դրան հակառակ՝ գրազոպրևիրի ազդեցությունը ուժեղացել է Child-Pugh A-ում (70%-ով), Child-Pugh B-ում (5 անգամ) և Child-Pugh C-ում (12 անգամ): Հիմնվելով այդ տվյալների վրա՝ գոյություն ունի էլբասվիրի և գրազոպրևիրի հակացուցում՝ չափավոր (Child-Pugh B-ով) կամ ծանր (Child-Pugh C-ով) լյարդային անբավարարությամբ հիվանդների համար:

Չափաբաժնի ոչ մի համապատասխանեցում չի պահանջվում մեղմ, չափավոր և ծանր երիկամային անբավարարությամբ հիվանդների համար (հեմոդիալիզի կամ պերիտոնիալ դիալիզով հիվանդներին ներառյալ): Գոյություն ունի էլբասվիրի (65%) և գազոպրևիրի (86%) ազդեցություն ոչ HCV-ով վարակված անձանց մոտ, ում eGFR <30 մլ/րոպե/1.73 m2 է, որը, սակայն, կլինիկապես կարևոր չի համարվում:

Էլբասվիրի և գազոպրևիրի ապահովությունը հիմնված է II և III փուլերի կլինիկական ուսումնասիրությունների վրա՝ ի հայտ եկած ամենատարածված անբարենպաստ ռեակցիաներով՝ հոգնածությամբ և գլխացավով: Հազվադեպ (0.8%) գրանցվել են ALT-ի մակարդակի բարձրացումներ հատկապես կանաց, ասիացի և տարեց հիվանդների մոտ: Էլբասվիրով և գրազոպրևիրով, ռիբավիրինով կամ առանց դրա բուժվող անձանց 1%-ից էլ քիչ հիվանդներ դադարեցրել են բուժումը անբարենպաստ վիճակների պատճառով: Քանի որ էլբասվիրն ու գազոպրևիրը հանդիսանում են CYP3-ի և Pgp-ի սուբստրատներ, այդ պրոտեինների ինգիբիտորները (էֆավիրենզ, էթրավիրին, պենիտոին, կարբամազեպին, բոսենտան, մոդաֆինիլ և սրոհունդ՝ զվերաբոյ) կարող են առաջացնել երկու DAA-ների պլազմային ազդեցության նկատելի նվազում, այդ իսկ պատճառով դրանք միմյանց հակացուցված են: CYP3A-ի հզոր ինգիբիտորները (օր. խթանված պրոտեազ ինգիբիտորները, ազոլ հակասնկայինները), որոնք կարող են զգալիորեն բարձրացնել պլազմայի խտացումները, կա՛մ հակացուցվում են, կա՛մ էլ նպաստում CYP3A-ի արգելակմանը, որի հետևանքով գազոպրևիրի պլազմային խտացումները նույնպես կարող են զգալիորեն բարձրանալ OATP1B1-ի ինգիբիտորներով (ներառյալ կոբիցիստատը /cobicistat/, ցիկլոսպորին /cyclosporine/, միասնական չափաբաժնով ռիֆամպիցինը /rifampicin/). Այնուամենայնիվ, DAA-ի կլանման վրա գոյություն չունի թթվայնությունը նվազեցնող դեղամիջոցների ազդեցություն:

Գազոպրևիր և էլբասվիրի /grazoprevir/elbasvir/ հնարավոր ազդեցությունը այլ դեղորայքի վրա համեմատաբար ցածր է, չնայած գրազոպրեվիրը CYP3A-ի (միդազոլամի /midazolam/ ազդեցության մոտավորապես 30% աճ), իսկ էլբասվիրը P-gp-ի թույլ ինգիբիտորներ են: Անհրաժեշտ է ցուցաբերել որոշ զգուշավորություն CYP3A և P-gp դեղամիջոցները միասին նշանակելիս (օր.՝ տակոլիմուս, որոշ ստատիններ, դաբիգատրայմ, տիկագրելոր): Հիմնվելով վերը նշված հայտնագործությունների վրա՝ արվում են սահմանափակումներ, և հակառետրոհարուցիչները կարող են միասին նշանակվել՝ էլբասվիր և գազոպրևիր:

Ժամանակակից հակառետրոհարուցիչները, որոնք կարելի է օգտագործել, նուկլեոտիդներն են՝ հակառակ տրանսկրիպտազի ինգիբիտորների /reverse transcriptase inhibitors/՝ աբացավիրի, լամիվուդինի, տենոֆովիրի (կամ որպես տենոֆովիր՝ դիզոպրոքսիլի ֆյումարատի / tenofovir disoproxil fumarate/, կամ որպես տենոֆովիր՝ ալաֆենամիդը /tenofovir alafenamide/), էնտրիցիտաբինը, ռիլպիվիրինը, ռալտեգրավիրը, դոլուտեգրավիրը և մառավիրոկը /emtricitabine, rilpivirine, raltegravir, dolutegravir and Maraviroc/ (Աղյուսակ 4A).

Դակլատասվիր

Դակլատասվիրը պետք է նշանակել 60 մգ (մեկ դեղահաբ), կամ 30 մգ (մեկ դեղահաբ), երբ անհրաժեշտ է նվազեցնել չափաբաժինը, օրական մեկ անգամ սննդով կամ առանց սննդի: Դակլատասվիրի մոտավորապես 90% -ը հեռացվում է կղանքի հետ (կեսը՝ որպես անփոփոխ դեղ), իսկ 10%-ից պակասը արտազատվում է մեզի միջոցով (հիմնականում՝ որպես անփոփոխ դեղ):

Դակլատասվերի դեղակինետիկան ոչ HCV-ով վարակված անձանց դեպքում՝ մեղմ (Child-Pugh A), չափավոր (Child-Pugh B) և ծանր (Child-Pugh C), ցույց է տալիս, որ դակլատասվիրի ամբողջական ազդեցությունը՝ որպես ազատ և սպիտակուցային դեղամիջոցի, ցածր է լյարդի անբավարարությամբ տառապող անձանց մոտ: Այնուամենայնիվ, լյարդի անբավարարությունը կլինիկապես նշանակալի ազդեցություն չունի դակլատասվիրի ազատ դեղամիջոցի խտությունների վրա: Այսպիսով, մեղմ (Child-Pugh A), չափավոր (Child-Pugh B) կամ ծանր (Child-Pugh C) լյարդային հիվանդությամբ հիվանդների համար անհրաժեշտ չէ չափաբաժնի համապատասխանեցում:

Դակլատասվիրի դեղակինետիկան մեկ 60 մգ հաբի ներբերանային չափաբաժնի ընդունումից հետո ուսումնասիրվել է ոչ HCV-ով վարակված, երիկամային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ:

Դակլատասվիրի ազատ և չկապակցված AUC-ը հաշվարկվել է 18%, 39% և 51%, ավելի բարձր կրեատինինի մաքրման ենթակա անձանց համար արժեքները 60, 30 և 15 մլ/րոպե են, համապատասխանաբար՝ նորմալ երիկամային գործառույթով հիվանդների նկատմամբ: Հեմոդիալիզ պահանջող անձինք ունեցել են դակլատասվիր AUC- ի 27% և AUC-ի 20% աճը՝ համեմատած նորմալ երիկամների ֆունկցիա ունեցող հիվանդների: Այսպիսով, դակլատասվիրի չափաբաժնի ոչ մի համապատասխանեցում չի պահանջվում ցանկացած աստիճանի երիկամային անբավարարությամբ հիվանդների համար:

Դակլատասվիրի ամենահաճախ հանդիպող կողմնակի ազդեցություններից են՝ հոգնածությունը, գլխացավը և սրտխառնոցը: Դակլատասվիրը CYP34A-ի սուբստրատը և P-gp-ի ինգիբիտորն է: Բացի այդ, դա OATP1B1-ի և BCRP-ի ինգիբիտորն է: Դակլատասվիրի միաժամանակ նշանակումը այն դեղերի հետ, որոնք առաջացնում են ուժեղ CYP3A4 և P-gp- ը՝ նվազեցնելով դակլատասվիրի ազդեցությունը, հակացուցված է: Այդ դեղերի թվին են պատկանում հակաջղաձգողները (կարբամազեպին, պենիտոին, օքսկարբազեպին, պենոբարբիտալ), հականկային բակտերիալները (ռիֆամպիցին, ռիֆաբուտին, ռիֆապենտին), սիստեմայով նշանակվող դեքսամետազոնը և սրոհունդը: CYP3A4-ի հզոր ինգիբիտորները բարձրացնում են դակլատասվիրի պլազմային մակարդակները, հետևաբար խորհուրդ է տրվում համապատասխանեցնել դակլատասվիրի չափաբաժնը: Այն պետք է նվազեցվի 30 մգ՝ օրական մեկ անգամ ատազանավիր, ռիտոնավիր և կոբիցիստատ պարունակությամբ հակառետրոհարուցչային ռեժիմներ իրականացնելով:

Վերջին տվյալները, դրան հակառակ, ենթադրում են, որ որևէ չափաբաժնի համապատասխանեցում անհրաժեշտ չէ դարունավիր/ռիտոնավիր, դարունավիր/կոբիցիստատ կամ լոպինավիր/ռիտոնավիր համակցություններին: ALLY-2 ուսումնասիրության մեջ HIV-ով համավարակված հիվանդներին, որոնք ստացել են սոֆոսբուվիր և դակլատասվիր, դարունավիրի վրա հիմնված ռեժիմով բուժվող հիվանդները, որոնց դակլատասվիրի չափաբաժինը նվազեցվել էր մինչև 30 մգ (հիմնված բուն՝ ատազանավիրի և ռիտոնավիրի ուսումնասիրության տվյալների վրա) ունեցել են նվազեցված SVR12, մասնավորապես՝ 8 շաբաթյա բուժում՝ հաստատելով դակլատասարվիրի ստանդարտ չափաբաժնի անհրաժեշտությունը խթանվող պրոտեազի ինգիբիտորը ստացող հիվանդների համար: Էֆավիրենզի հետ (ֆերմենտ առաջացնող) խորհուրդ է տրվում դակլատասվիրի չափաբաժինը ավելացնել մինչև 90 մգ: Տվյալների բացակայության պատճառով նույնը չի առաջարկվում էտրավիրինի և նևիրապինի դեպքում, որոնք երկուսն էլ ֆերմենտներ առաջացնողներ են: Գոյություն չունի որևէ դեղամիջոցի փոխազդեցության հակացուցում տենոֆովիրի, էմտրիցիտաբինի, աբացավիրի, լամիվուդինի, զիդովուդինի, ստավուդինի, ռիլպիվիրինի, ռալտեգրավիրի, դոլուտեգրավիրի կամ մարավիրոկի հետ (tenofovir, emtricitabine, abacavir, lamivudine, zidovudine, stavudine, rilpivirine, raltegravir, dolutegravir or maraviroc):

Դակլատասվիրի չափաբաժինը նույնպես պետք է նվազեցնել մինչև 30 մգ՝ հակաբակտերիալների՝ կլարիտրոմիցինի, տելիտրոմիցինի, էրիտրոմիցինի և հականկայինների ՝ կետոկանազոլի, իտրակոնազոլի, պոսակոնազոլի և վորիկոնազոլի հետ գործածության ժամանակ: Հետազոտություններ են կատարվել թթվայինությունը նվազեցնող դեղամիջոցների վերաբերյալ (famotidine, omeprazole)՝ էսցիտալոպրամի և հակաբեղմնավորիչ դեղահաբերի վրա առանց դակլատասվիրի և համադեղամիջոցների չափաբաժնի համապատասխանեցման: Սակայն, դակլատասվիրի արգելակման պատճառով պահանջվում է որոշ փոխադրող սպիտակուցների՝ դաբիգատրանի, դիգոքսինի և այլ P-gp նյութերի մշտադիտարկում:

Սիմեպրևիր

Սիմեպրիրը պետք է նշանակել 50 մգ (մեկ դեղապատիճ)՝ օրական մեկ անգամ, սննդով: Սիմեպրևիրը ամուր կապված է պլազմային սպիտակուցներին (>99.9%), գլխավորապես՝ ալբումինին: Սիմեպրևիրը հիմնականում ենթարկվում է օքսիդատիվ նյութափոխանակության լյարդային CYP3A համակարգով: Հեռացումը տեղի է ունենում լեղու արտազատման միջոցով, մինչդեռ երիկամային արտազատումը չնչին է: Միջին կայուն վիճակի սիմեպրևիրի AUC-ը 2.4 անգամ ավելի բարձր է HCV-ով չվարակված, չափավոր լյարդային խանգարմամբ (Child-Pugh B) և 5.2 անգամ ավելի բարձր HCV-ով չվարակված, ծանր լյարդային խանգարմամբ (Child-Pugh C) հիվանդների մոտ: Չափաբաժնի համապատասխանեցման որևէ կարիք չկա մեղմ լյարդային խանգարմամբ (Child-Pugh A) անձանց դեպքում, բայց սիմեպրևիրը խորհուրդ չի տրվում չափավոր լյարդային խանգարմամբ (Child-Pugh B) հիվանդներին, ինչպես նաև հակացուցված է ծանր լյարդային խանգարմամբ (Child-Pugh C) անձանց համար: Չափաբաժնի համապատասխանեցման կարիք չկա նաև մեղմ չափավոր և ծանր երիկամային անբավարարությամբ հիվանդների դեպքում: Սիմեպրևիրի անվտանգությունն ու արդյունավետությունն ուսումնասիրվել է կրեատինինի մաքրման 30 մլ/րոպ կամ ESRD-ով հիվանդների շրջանում՝ դիալիզի հիվանդները ներառյալ: Այնուամենայնիվ, քանի որ սիմեպրևիրը բարձր սպիտակուցային կապվածություն ունի, դիալիզի միջոցով սիմեպրևիրի հեռացումն անհնարին է: Անբարենպաստ արձագանքներն առնվազն 3% ավելի բարձր հաճախականություն ունեն այն հիվանդների մոտ, ովքեր ստանում են սիմեպրևիրը՝ պեգիլացված IFN-a-ի և ռիբավիրինի համակցությամբ. դրսևորվել են ցանի (ֆոտոզգայունությունը ներառյալ), քորի և սրտխառնոցի ձևով: Քանի որ սիմեպրևիրը լյարդային փողադրիչների ինգիբիտորն է՝ OATP1B1 և MRP2 [32], նկատվել է մեղմ, անցողիկ հիպերբիլիռուբինեմիա՝ առանց այլ լյարդային պարամետրերի փոփոխությունների դեպքերի մոտավորապես 10% -ում:

Քանի որ սիմեպրևիրի նյութափոխանակության մեջ ներգրավված գլխավոր ֆերմենտը CYP3A4-ն է, սիմեպրևիրի միաժամանակ նշանակումը չափավոր կամ ուժեղ CYP3A4-առաջացնող կամ արգելակող նյութերի հետ չի երաշխավորվում: Դա կարող է հանգեցնել սիմեպրևիրի՝ զգալիորեն ավելի ցածր կամ ավելի բարձր ազդեցության: Մի շարք միացություններ հակացուցված են սիմեպրևիրին՝ ներառյալ հակաջղաձգողները (կարբամազեպին, օքսիկարբազեպին, պենոբարբիտալ, պենիտոյին), հակաբիոտիկները (էրիտրոմիցին, կլարիտրոմիցին, տելիտրոմիցին), հակասնկային բակտերիալները՝ (ռիֆամպին, ռիֆաբուտին, ռիֆապենտին), սիստեմայով նշանակվող հակասնկայինները՝ (իտրակոնազոլ, կետոկոնազոլ, պոսակոնազոլ, ֆլյուկոնազոլ, վորիկոնազոլ), սիստեմայով նշանակվող դեքսամետազոնը, ցիսապրիդը, խոտաբույսերը՝ սրոհունդը (զվերաբոյ) և մի շարք հակառետրոհարուցչային դեղամիջոցները, ինչպես նաև կոբիցիստատի վրա հիմնված ռեժիմները՝ էֆավիրենզ, էթրավիրին, նևիրապին, ռիտոնավիր և ցանկացած պրոտեազի ինգիբիտոր, որը խթանված է կամ ոչ ռիտոնավիրով:

Ռալտեգրավիրը, մարավիրոկը, ռիլպիվիրինը, տենոֆովիրը, էմտրիցիտաբինը, լամիվուդինը և աբացավիրը չունեն փոխազդեցություն սիմենևիրի հետ, ուստի և կարող են անվտանգ օգտագործվել այդ դեղամիջոցը ստացող հիվանդների կողմից: Չափաբաժնի համապատասխանեցումը կարող է անհրաժեշտ լինել որոշ հակաառիթմիկ դեղերի՝ վարֆարինի, կալցիում ուղի խցանիչների /calcium channel blockers/, HMG Co-A ռեդուկցիոն ինգիբիտորների և հանգստացնող հոգեմետ միջոցների հետ (sedative/anxiolytics):

Չափաբաժնի փոփոխության որևէ կարիք չկա իմունաընկճողների հետ՝ տակրոլիմուս և սիրոլիմուս համակցություններն օգտագործելիս, չնայած նրան, որ իմունաընկճողների սովորական արյան խտության մշտադիտարկումը ցանկալի է: Դրան հակառակ, սիմեպրևիրի օգտագործումը ցիկլոսպորինի /cyclosporine/ հետ զգալիորեն բարձրացնում է սիմեպրևիրի պլազմային խտությունը (լյարդային կլանման փոխադրիչի արգելակման շնորհիվ), այնպես որ այդ դեղամիջոցները միաժամանակ նշանակել խորհուրդ չի տրվում:

Ռիբավիրին

Ռիբավիրինի չափաբաժինը պետք է լինի 1000 կամ 1200 մգ/օր՝ կախված մարմնի քաշից (<75 կգ. կամ P75 կգ, համապատասխանաբար), տրոհված երկու նշանակումների:

Ռիբավիրինի նշանակման հետ կապված՝ հիմնական կողմնակի ազդեցություններ են ցանը, հազը և հեմոլիտիկ սակավարյունությունը, որոնք կարելի է վերահսկել չափաբաժնի մաս-մաս կրճատման միջոցով: Ռիբավիրինն ունի ցածր հնարավոր դեղափոխազդեցություն, ուստի անհրաժեշտ է չափաբաժնի համապատասխանեցում ծանր երիկամային անբավարարությամբ կամ ESRD-ով տառապող հիվանդների համար, որոնք ռիբավիրինի կարիք ունեն:

Խորհուրդներ

• Բազմաթիվ և բարդ դեղամիջոցների փոխազդեցությունները հնարավոր են՝ HCV DAA-ների հետ կապված: Հետևաբար դեղամիջոցների փոխազդեցություն հնարավորությունը պետք է ուսումնասիրվի բոլոր DAA-ով բուժվող հիվանդների մոտ: Դա պահանջում է դեղամիջոցների փոխազդեցության ռիսկի գնահատում՝ նախքան թերապիայի սկսելը և այլ դեղամիջոցներ ընդունելը (**A1**):

- Դուրս գրման վերաբերյալ տեղեկատվությունը յուրաքանչյուր DAA-ի համար պարունակում է կարևոր տեղեկություն դեղամիջոցների փոխազդեցության վերաբերյալ: Առանցքային փոխազդեցության վերաբերյալ հակիրճ տվյալները կարելի է գտնել փաստաթղթում՝ Աղյուսակներ 4A-յից մինչև 4F-ը: Կարևոր համացանցային ռեսուրսը www.hep-druginteractions.org կայքէջն է, որտեղ Խորհուրդները պարբերաբար թարմացվում են (**A1**):
- Դեղամիջոցների փոխազդեցությունը հիմնական ուսումնասիրությունն է HIV-HCV համավարակվածությամբ հիվանդներին բուժելիս, և հակա-HIV դեղամիջոցերին հատուկ ուշադրություն դարձնելը կենսական կարևորություն ունի: Դրանք կարող են լինել հակացուցված են, և չափաբաժնի համապատասխանեցում հատուկ DAA ռեժիմների հետ (**A1**) կարող է խորհուրդ չտրվել:
- Հիվանդներին անհրաժեշտ է իրազեկելել թերապիան ընդունելու կարևորության, չափաբաժիններին հետևելու և ոչ դեղատներից ձեռք բերված դեղերի օգտագործման, համացանցի միջոցով գնված դեղերի, նաև խնջույքներին կամ հանգստավայրում օգտագործվող դեղամիջոցների վերաբերյալ (**B1**):

Քրոնիկ հեպատիտ C բուժումը՝ ներառյալ առանց ցիռոզի հիվանդներին, նաև համակշռված ցիռոզով (Child-Pugh A) հիվանդներին

2016թ. ի վեր առանց IFN-ի ռեժիմները հանդիսանում են լավագույն տարբերակը բուժում չստացող և բուժման փորձառնություն ունեցող, DAA չստացող, համակշռված և չհամակշռված լյարդային հիվանդությամբ հիվանդների համար՝ իրենց հարուցչաբանական արդյունավետության, օգտագործման և տանելիության հեշտության պատճառով: Ցուցումները կախված են HCV գենոտիպ կամ ենթատիպերից, լյարդային հիվանդություն ծանրությունից կամ նախկինում անցած թերապիայի արդյունքներից:

Բուժման ցուցումները HCV-ով մոնովարակված և HIV-ով համավարակված հիվանդների համար նույնն են: Այնուամենայնիվ, բուժման փոփոխությունները կամ չափաբաժնի համապատասխանեցումը կարող է անհրաժեշտ լինել վերջինիս դեպքում դեղամիջոցների փոխազդեցության պաճառով (տե՛ս Աղյուսակ 4**A**):

Փորձագիտական խումբը ճանաչում է հետերոգոնությունը կամ ոչ-միատարրությունը, մեկ շնչին ընկած եկամուտները և առողջապահական ապահովագրության համակարգերը ամբողջ Եվրոպայում և այլ տարածաշրջաններում, հետևաբար հանձնարարված է շարունակել պեգիլացված IFN-a և ռիբավիրինի ռեժիմների օգտագործումը DAA-ներով կամ առանց դրանց, ինչպիսիք են տելապրևիր, բոցեպրևիր, սիմեպրևիր կամ սոֆոսբուվիր: Այնուամենայնիվ նոր DAA-ների մուտքը ենթադրում է, որ այդ ռեժիմները չեն երաշխավորվում 2016թ.-ին: Հուսանք, որ արդիականացված Խորհուրդների հրապարակումը կնպաստի դեղամիջոցների գների փոխհատուցմանը, որպեսզի տարբեր երկրներում և տարածաշրջաններում բուժումները շատ չտարբերվեն:

Խորհուրդներ

- Ցուցումները **HCV**-ի բուժման համար **HCV/HIV**-ով համավարակված անձանց և HCV մոնովարակվածությամբ հիվանդների մոտ նույնն են (**A1**):
- Առանց IFN-ի ռեժիմները իրենց տանելիությամբ լավագույն տարբերակն են **HCV**-մոնովարակով և **HIV**-համավարակված, առանց ցիռոզի կամ համակշռված ցիռոզով հիվանդների համար(**A1**):
- Նույն՝ առանց IFN-ի բուժման ռեժիմները կարող են օգտագործվել **HIV**-ով համավարակված, ինչպես նաև առանց **HIV** վարակի հիվանդների համար, քանի որ թերապիայի արդյունքները նույնն են: Բուժման փոփոխությունները կամ չափաբաժնի համապատասխանեցումները կարող են անհրաժեշտ լինել հակառետրոհարուցչային դեղամիջոցների հետ փոխազդեցության դեպքում (**A1**):

Աղյուսակ 5-ում ցուցադրված են առանց IFN-ի համակցության ռեժիմները, որոնք ներկայացնում են ռեժիմների արժեքավոր տարբերակներ յուրաքանչյուր գենոտիպի համար:
Յուրաքանչյուր գենոտիպի համար առկա տարբերակները նկարագրված են ստորև, որոնց հաջորդում է տվյալ տարբերակի համար առկա տվյալների համառոտագիրը, որն ամփոփված է աղյուսակ 6-ում և 7-ում՝ առանց ցիռոզով և համակշռված (Child-Pugh A) ցիռոզով հիվանդների, համապատասխանաբար:
Այս տարբերակները համարվում են համարժեք տվյալ գենոտիպին, և դրանց ներկայացման կարգը չի մատնանշում որևէ նախապատվության առավելություն: Ըստ արձանագրության՝ ցուցակագրված համակցությունների ռեժիմները սկսում են հաստատագրված չափաբաժիններով, միասնական հաբով՝ սոֆոսբուվիրի հիման վրա, որին հաջորդում է առանց

սոֆոսբուվիրի համակցությունը, հաջորդիվ տրվում է սոֆոսբուվիրի և առանձին հաբով մեկ այլ դեղամիջոցի համակցությունը:

HCV գենոտիպ 1 վարակի բուժումը

2016թ.-ից հասանելի են բուժման հինգ տարբերակներ *HCV գենոտիպ 1 վարակված հիվանդների համար* (Աղյուսակ 5): Ըստ ուսումնասիրությունների արդյունքների՝ սոֆոսբուվիրի և սիմեպրևիրի համակցությունը ցուցաբերել է SVR12-ի ավելի ցածր մակարդակ, քան DAA-ների այլ համակցությունները և, հետևաբար, խորհուրդ չի տրվում դրանց կիրառությունը [33–36]: Այնուամենայնիվ, բոլոր այն վայրերում, որտեղ դա միակ մատչելի, առանց IFN-ի տարբերակն է, ռիբավիրինով կամ առանց դրա, սոֆոսբուվիրի և սիմեպրևիրի համակցությունը կարելի է օգտագործել գենոտիպ 1 վարակի դեպքում՝ ըստ նախորդ Խորհուրդների [37]:

Այն շրջաններում, որտեղ առաջարկվող IFN- ի տարբերակներից ոչ մեկը հասանելի չէ, պեգիլացված IFN-a-ի և ռիբավիրինի կրկնակի համակցությությունը, կամ պեգիլացված IFN-a-ի, ռիբավիրինի և տելապրևիրի եռակի համակցությությունը, բոցեպրևիրը, սիմեպրևիրը կամ սոֆոսբուվիրը մնում են ընդունելի է այն հիվանդների համար, ովքեր կարող են արձագանքել այդ ռեժիմներին, մինչև նոր DAA-ները դառնան մատչելի և հասանելի (տե՛ս նախնական EASL կլինիկական օրգան, Պրակտիկայի ուղեցույցներ) [37-39]:

Գենոտիպ 1, Տարբերակ 1: Սոֆոսբուվիր և լեդիպասվիր

- HCV գենոտիպ 1-ով վարակված հիվանդները կարող են բուժվել սոֆոսբուվիրի (400 մգ) և լեդիպասվիրի (90 մգ) համակցության հաստատված չափաբաժնով՝ միասնական հաբով, որը նշանակվում է օրական մեկ անգամ (A1):
- Բուժում չստացած, համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի համակցության հաստատված չափաբաժնով 12 շաբաթվա ընթացքում՝ առանց ռիբավիրինի (A1):
- Բուժումը կարելի է կրճատել մինչև 8 շաբաթ՝ առանց ցիռոզի, բուժում չստացած հիվանդների դեպքում, եթե հիմնագծի HCV RNA մակարդակը 6 միլիոնից ցածր է (6.8 Log) IU/ml: Դա պետք է կատարվի զգուշավորությամբ F3 ֆիբրոզով հիվանդների մոտ(B1):
- Բուժման փորձառություն ունեցող, DAA չստացած և գենոտիպ 1b-ով, համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա վարակված հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի համակցության հաստատված չափաբաժնով 12 շաբաթվա ընթացքում՝ առանց ռիբավիրինի (A1):

• Բուժման փորձառություն ունեցող, համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա, գենոտիպ 1a-ով վարակված և DAA չստացած հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի համակցության հաստատված չափաբաժնով 12 շաբաթ, հիվանդների քաշով պայմանավորված՝ ռիբավիրինի օրական չափաբաժնն է 1000 կամ 1200 մգ (<75 կգ կամ ≥75 կգ, համապատասխանաբար) (**A1**)։

• Եթե NS5A դիմադրողականության հուսալի փորձարկումը կատարվի, բուժման փորձառությամբ, DAA չստացած գենոտիպ 1a համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդները, ովքեր ունեն NS5A RAS-ները և ցուցաբերում են լեդիպասվիրի հանդեպ բարձր դիմադրողականություն (M28A/G/T, Q30E/G/H/K/R, L31M/V, P32L/S, H58D կամ Y93C/H/N/S) հայտնաբերված հիմնագծում, պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի համակցության հաստատված չափաբաժնով 12 շաբաթվա ընթացքում՝ ռիբավիրինով, մինչդեռ առանց լեդիպասվիրի RAS-ները հիմնագծում կարող են բուժվել սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի համակցության հաստատված չափաբաժնով 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (**B1**)։

• Բուժման փորձառություն ունեցող, գենոտիպ 1a-ով վարակված և DAA չստացած, ռիբավիրինի օգտագործման հակացուցումներով կամ ռիբավիրինի հանդեպ թույլ տանելիությամբ հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի համակցության հաստատված չափաբաժնով 24 շաբաթվա ընթացքում՝ առանց ռիբավիրինի (**B1**)։

Մեկնաբանություններ

Այս առաջարկությունը հիմնված է III փուլի չորս փորձարկումների՝ ION-1, ION-2, ION-3 և ION-4 արդյունքների [40-43], ինչպես նաև II և III փուլերի կլինիկական փորձարկումներից հավաքագված տվյալների մի քանի ռետրոսպեկտիվ /post-hoc/ անալիզների վրա։

ION-1-ում բուժում չստացած, այդ թվում՝ 16% համակշռված ցիռոզով, հիվանդները հասել են SVR12 99% (211/214) և 97% (211/217) դեպքերում 12 շաբաթ անց՝ արձանագրված չափաբաժնով՝ սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի ռիբավիրինով կամ առանց դրա համակցությամբ, համապատասխանաբար։

SVR12 նորմերը 98% (212/217) և 99% (215/217) էին 24 շաբաթ անց նույն համակցությամբ՝ առանց ռիբավիրինի [40]։ ION-3-ում առանց ցիռոզի, բուժում չստացած հիվանդների մոտ (F3 Ֆիբրոզը առկա էր լյարդի բիոպսիայի ենթակված հիվանդների միայն 13% -ի մոտ, SVR12- ի ցուցանիշները կազմում էին 94% (202/215)՝ առանց ռիբավիրինի, 8 շաբաթվա ընթացքում, 93% (201/216)՝ ռիբավիրինով, 8 շաբաթ և 95% (205/216)՝ առանց ռիբավիինի, 12 շաբաթվա ընթացքում։ Ռետրոսպեկտիվ անալիզը ցույց է տվել, որ 8 շաբաթյա բուժումը տվել է SVR12-ի

97% ցուցանիշ (119/123)՝ HCV RNA մակարդակով հիմնագծում <6 մլն(6.8 լոգ) IU / ml -ով հիվանդների մոտ [42,44]:
Այս արդյունքները հաստատվել են Եվրոպայում և ԱՄՆ-ում նույնատիպ ախտանիշներով հիվանդների իրական հետազոտությունների արդյունքում, ցուցադրելով համեմատաբար բարձր SVR12 ցուցանիշներ՝ 95% (251/263) TRIO, 97% (150/154) HCV թիախային, 97% (155/159) GECCO, 99% (127/128) IFI և 98% (47/48) VA-Ohio հիվանդների խմբերում[44]: Քանի որ HCV RNA մակարդակի որոշումը և ոչ ինվազիվ ֆիբրոզի գնահատումը կարող են ճշգրիտ չլինել՝ նշված արժեքների տատանման պատճառով, ներկայումս հասանելի HCV RNA-ի անալիզներում անհստակություն կա, թե արդյո՞ք F3 ֆիբրոզով հիվանդները և HCV RNA մակարդակ <6 մլն (6.8 Log) IU / ml հիմնագծում պետք է բուժվեն 8 կամ 12 շաբաթվա ընթացքում [45]: ION-2 ում բուժման փորձ ունեցող հիվանդների (նախկինում բուժված, ինչպես նաև պեգիլացված IFN-a և ռիբավիրինով կամ պեգիլացված IFN-a, ռիբավիրին, տելապևիր կամ բոցեպևիր, այդ թվում՝ 20% ցիրկը) SVR12 ցուցանիշները կազմել են 94% (102/109) և 96% (107 /111) առանց ռիբավիրինի: 24 շաբաթ անց թերապիայի դեպքում SVR-ի ցուցանիշները կազմել են 99% (108/109) և 99% (110/111), համապատասխանաբար [46]:
ION-4-ում անցկացվել է բաց ցուցակի ուսումնասիրություն տասոֆովիրի և էմտրիցիտաբինի հակառետրոհարուցչային ռեժիմը ստացող՝ էֆավիրենզի, ռիլպիվիրինի կամ ռալտեգրավիրի հետ (20%-ը՝ ցիռոզով, 45%-ը՝ բուժում չստացած, 55%-ը՝ բուժման փորձառությամբ, որոնցից 36%-ը ստացել է նախորդ HCV DAA), HIV-ով համավարակված հիվանդների շրջանում, որոնց SVR12 մակարդակը կազմել է 96% (314 /327): Այդ ցուցանիշը համընկնում էր գենոտիպով 1a-ով և 1 բ-ով վարակված հիվանդների տվյալներին[43]:
1566 հիվանդների վերաբերյալ հավաքագրված տվյալների վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ ովքեր ստացել էին ժամանակակից EASL կամ AASLD/IDSA ուղեցույցներով առաջարկված սոֆոսբուվիր՝ ավելացրած լեդիպասվիր, ռեժիմները Փուլ II և III կլինիկական փորձարկումներում, նրանց մոտ NS5A RASs առկայությունը հիմնագծում ներգործություն չի ունեցել SVR12–ի վրա՝ անկախ ցիռոզի առկայությունից: Իսկապես, SVR12-ին հասել է բուժում չստացած՝ NS5A-ով կամ առանց դրա, հիմնագծում RASs դասի հիվանդների 99%-ը (187/189) և 99%-ը (504/509), համապատասխանաբար, նաև 96%-ը (26/27) և 96%-ը (65/68) բուժում չստացած NS5A-ով կամ առանց դրա, հիմնագծում RASs դասի քրոնիկական հիվանդները [49]: Այնուամենայնիվ, RASs ներկայությունը, որ հիմնագծում ցուցաբերում է բարձր մակարդակի դիմադրողականություն լեդիպասվիրի հանդեպ (>100-ապատիկ աճում է EC50 կրկնողության դեպքում, M28A/G/T, Q30E/G/H/K/R, L31M/V, P32L/S, H58D, կամ Y93C/H/N/S), կապված է եղել

SVR12- ի ցածր ցուցանիշի հետ բուժում անցած, առանց ցիռոզի հիվանդների դեպքում, որոնք բուժվել են 12 շաբաթվա ընթացքում՝ առանց ռիբավիրինի: Գրանցվել են հետևյալ ցուցանիշները՝ 90%-ի (79/88) դեմ 99% (298/300) NS5A-ով կամ առանց դրա հիմնագծում RASs դասի հիվանդների դեպքում [49]:
Սոֆոսբուվիրով և լեդիպասվիրով Փուլ II և III կլինիկական փորձարկումներով հավաքագրված մեկ ուրիշ տվյալների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ RASs-ի առկայությունը, ցուցաբերելով բուժման հիմնագծում բարձր մակարդակի դիմադրողականություն լեդիպասվիրի հանդեպ, ոչ մի էական ազդեցություն չի ունեցել SVR12 վրա՝ HCV գենոտիպ 1a-ով վարակված հիվանդների մոտ, իսկ ոչ գենոտիպ 1b-ով վարակվածների մոտ՝ հակառակը [49,50]: Ռիբավիրինի ավելացումը կանխարգելել է նախկինում գոյություն ունեցող NS5A RASs-ի ազդեցությունը SVR12-ի ցուցանիշի վրա. SVR ցուցանիշի վրա՝ 88%-ը (23/26) առանց ռիբավիրինի, ընդդեմ՝ 94%-ը (32/34) ռիբավիրինով, նկատվել են ցիռոզով հիվանդների դեպքում, որոնց մոտ NS5A RASs-ն բուժվել է 12 շաբաթ, SVR ցուցանիշները՝ 85% (17/20), ընդդեմ՝ 100% (14/14), դիտարկվել են 24 շաբաթ անց, առանց ռիբավիրինի և ռիբավիրինով բուժվողների մոտ [50]:
SVR12 ցուցանիշները նույն հերթականությամբ, ինչպիսին էր կլինիկական փորձարկումների ժամանակ, նկատվել են տարբեր մայրցամաքներում անցկացված իրական ուսումնասիրությունների արդյունքում:

Գենոտիպ 1, Տարբերակ 2: Սոֆոսբուվիր և վելպատասվիր

- HCV գենոտիպ 1 վարակված հիվանդներին կարելի է բուժել սոֆոսբուվիրի (400 մգ) և վելպատասվիրի (100 մգ) համակցության հաստատված չափաբաժնով՝ միասնական հաբով՝ նշանակված օրական մեկ անգամ (A1):
- Բուժմում չստացած և բուժման փորձառություն ունեցող, համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի համակցության հաստատված չափաբաժնով 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (A1):

Մեկնաբանություններ

Այս առաջակությունը հիմնված է ASTRAL-1 փորձի III-րդ փուլի արդյունքների վրա, HCV գենոտիպ 1 վարակով հիվանդների շրջանում (22%-ը՝ ցիռոզով, 66%-ը՝ բուժում չստացած, 34%-ը՝ բուժման փոծառությամբ, որոնցից 44%-ը՝ նախկին DAA ազդեցության էին ենթակվել), որոնց բուժել են սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի համակցությամբ 12 շաբաթվա ընթացքում առանց ռիբավիրինի, SVR12-ը դիտարկվել է 98% (323/328) հիվանդների մոտ՝ ներառելով 98%

(206/210) գենոտիպ 1-ով վարակվածներին և 99% (117/118) նանց, ովքեր վարակվել էին գենոտիպ 1b-ով [51]: ASTRAL-5 փորձում HIV-ով համավարակված հիվանդների շրջանում SVR12 ցուցանիշները նույն ռեժիմներով եղել էին 95% (62/65) և 92% (11/12)՝ բուժում չստացած կամ փորձառությամբ, ցիռոզով կամ առանց դրա, ովքեր վարակվել են գենոտիպ 1a-ով կամ 1b-ով [52]:

Գենոտիպ 1, Տարբերակ 3: Ռիտոնավիրով խթանված պարիտապրևիր, օմբիտասվիր և դազաբուվիր

- HCV գենոտիպ 1-ով վարակված հիվանդները կարող են բուժվել հաստատված չափաբաժնով՝ օմբիտասվիրով (12.5 մգ), պարիտապրևիրով (75 մգ) և ռիտոնավիրով (50 մգ)՝ մեկ դեղահաբով (երկու հաբ՝ օրական, սննդի հետ), ինչպես նաև դազաբուվիրով (250 մգ) (մեկ դեղահաբ՝ օրական երկու անգամ) (A1):
- Ենթատիպ 1b-ով վարակված համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդները պետք է ստանան օմբիտասվիր, պարիտապրևիր և ռիտոնավիր՝ ավելացրած դազաբուվիր, համակցությունը 12 շաբաթվա ընթացքում՝ առանց ռիբավիրինի (A1):
- Ենթատիպ 1a-ով վարակված, առանց ցիռոզի հիվանդները պետք է ստանան օմբիտասվիր, պարիտապրրիր և ռիտոնավիր՝ ավելացրած դազաբուվիր, համակցությունը 12 շաբաթ՝ ամենօրյա քաշի վրա հիմնված՝ ռիբավիրին (1000 կամ 1200 մգ հիվանդները <75 կգ կամ ≥75 կգ, համապատասխանաբար) (A1):
- Բուժում չստացած ենթատիպ 1b-ով վարակված, առանց ցիռոզի հիվանդները կարող են ստանալ օմբիտասվիր, պարիտապրևիր և ռիտոնավիր՝ ավելացրած դազաբուվիր, համակցությունը 8 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի կիրառման, զգուշավորությամբ՝ հատկապես F3 ֆիբրոզով տառապող հիվանդների դեպքում (B1).
- Ենթատիպ 1a-ով վարակված, համակշռված ցիռոզով հիվանդնեը պետք է ստանան օմբիտասվիր, պարիտապևիր և ռիտոնավիր՝ ավելացրած դազաբուվիր, համակցությունը 24 շաբաթ՝ ամենօրյա քաշի հիման վրա հիմնված՝ ռիբավիրինի գործածմամբ (1000 կամ 1200 մգ հիվանդների մոտ <75 կգ կամ ≥75 կգ, համապատասխանաբար) (A1):

Մեկնաբանություններ

Սույն առաջարկությունը հիմնված է տասը Փուլ III փորձարկումների արդյունքների վրա: SAPPHIRE-1-ում առանց ցիռոզի, բուժում չստացած հիվանդներին, որոնց բուժել են ռիտոնավիրով խթանված պարիտապրևիրով, օմբիտասվիրով և դազաբուվիրով /ritonavirboosted paritaprevir,ombitasvir and dasabuvir/՝ ռիբավիրինի համակցությամբ, 12 շաբաթ, SVR12 ցուցանիշները կազմել են 95% (307/322) ենթատիպ 1a-ով և 98% (148/151) ենթատիպ 1b-ով հիվանդների մոտ [53]: PEARL-4 ուսումնասիրությունում SVR12 ցուցանիշները կազմել են 90% (185/205) և 97% (97/100)՝ առանց ռիբավիրինի և ռեբավիրինի հետ՝ համապատասխանաբար, ենթատիպ 1a-ով վարակված, առանց ցիռոզի, բուժում չստացած հիվանդների մոտ: PEARL-3-ում, SVR12 ցուցանիշները եղել են 99% (207/209) և 99% (209/210)՝ առանց ռիբավիրինի և ռիբավիրինի հետ՝ համապատասխանաբար, ենթատիպ 1b-ով վարակված, առանց ցիռոզի, բուժում չստացած հիվանդների մոտ [54]: MALACHITE-1 ուսումնասիրության մեջ SVR12 ցուցանիշները առանց ցիռոզի, բուժում չստացած հիվանդների մոտ կազմել են 97% (67/69)՝ ռիբավիրինով, 12 շաբաթ՝ գենոտիպ 1a-ով վարակվածների մոտ, և 98% (81/83)՝ առանց ռիբավիրինի, 12 շաբաթ՝ գենոտիպ 1b-ով վարակվածների մոտ [55]: TURQUOISE-1 ուսումնասիրության մեջ HIV-1-ով համավարակված, առանց ցիռոզի, բուժում չստացած հիվանդների մոտ, որոնք ստանում էին ատազանավիր կամ ռալտեգրավիր /atazanavir or raltegravir/ պարունակող կայուն հակառետրոհարուցչային բուժում, SVR12 ցուցանիշները կազմել են 93% (29/31) և 91% (29/32) բուժման 12 կամ 24 շաբաթներից անց: SVR12 հասել էր 91%-ի (51/56) ենթատիպ 1a-ով և 100%-ի (7/7) ենթատիպ 1b-ով հիվանդների մոտ [56]:

GARNET ուսումնասիրության մեջ SVR12 մակարդակը եղել է 97% (161/166) գենոտիպ 1b վարակով և ոչ ցեռոտիկ հիվանդների մոտ (METAVIR միավորը F0-ից մինչև F3) օմբիտասվիրով, պարիտապրևիրով և ռիտոնավիրով՝ ավելացրած դազավուբիրը, առանց ռիբավիրինի, բուժման 8 շաբաթից հետո: Սույն ուսումնասիրության մեջ ներառված F3 ֆիբրոզով 15 հիվանդներից 13-ը հասել էր SVR12 (տվյալները փորձագիտական խմբին տրամադրվել են Abbvie կողմից՝ խնդրանքի համաձայն):

Առանց ցիռոզի բուժման, փորձառությամբ հիվանդների մոտ (պեգիլացված IFN-a և ռիբավիրինի ձախողումները) ռիբավիրինի այս համակցություններով 12 շաբաթ բուժվելուց հետո SAPPHIRE-2-ի հետազոտման մեջ SVR12 ցուցանիշները կազմել են 96% (166/173)՝ ենթատիպ 1a, և 97% (119/123)՝ ենթատիպ 1b: Overall, SVR12 մակարդակները 95% (82/86) են կազմում, նախորդ ռեցիդիվների 100%-ը (65/65) նախկին մասնակի արձագանքողներն են և 95%-ը (139/146)՝ նախկին աննշան աձագանքողները [57]: SVR12 հասանելի էր 100% (91/91) դեպքերի համար՝ առանց ռիբավիրինի, և 97% (85/88)՝ ռիբավիրինով ենթատիպ 1b-ով վարակված հիվանդների մոտ, ովքեր ստանում են այս համակցությունը PEARL-2 փորձարկման մեջ [58]: MALACHITE-2 փորձարկման մեջ բուժման փորձառությամբ, առանց ցիռոզի, գենոտիպ 1a-ով (19%) կամ 1b-ով

(81%) հիվանդները, որոնք ստանում են ռիբավիրինով այս համակցությունը 12 շաբաթ, SVR12 ցուցանիշը եղել է 99% (100/101) [55]:

Բուժում ստացած և բուժման փորձառությամբ, համակշռված ցիռոզով հիվանդների մոտ SVR-ի ցուցանիշները կազմել էին 92% (191/208) 12 շաբաթ և 96% (165/172) 24 շաբաթ անց՝ ռիտոնավիրով խթանված պարիտապրևիրի, օմբիտասվիրի և դազաբուվիրի ավելացմամբ ռիտոնավիրով համակցության կրիառման դեպքում: TURQUOISE-2 փորձարկման մեջ SVR12 հասանելի էր գենոտիպ 1a-ով հիվանդների 92%-ին (239/261) և գենոտիպ 1b-ով հիվանդների 99%-ին (118/119) [59]: Հիվանդների մոտ a-fetoprotein մակարդակով <20 մգ/մլ, platelet հաշվով P90 _ 109/L և ալբումինի մակարդակով P35 g/L նախքան բուժումը, ռեցիդիվի դեպքերի գործակիցն էր 1% (1/87) և 0% (0/68) 12 կամ 24 շաբաթվա բուժումից անց, a-fetoprotein հիվանդների մոտ մակարդակը P20 ng/ml կամ platelet հաշիվը <90 _ 109/L կամ ալբումինի մակարդակը <35 g/L էր՝ նախքան բուժումը. դրանք եղել էին 21% (10/48) և 2% (1/45) բուժման 12 կամ 24 շաբաթներից հետո [59]: Բուժում չստացած և բուժում անցած համակշռված ցիռոզով, գենոտիպ 1b-ով վարակված հիվանդների մոտ SVR ցուցանիշը 100% է (60/60) 12 շաբաթ անց՝ առանց ռիբավիրինի TURQUOISE-3 փորձում[60]:

SVR12 ցուցանիշները նույն հերթականությամբ, ինչպես որ կլինիկական փորձարկումներում էին, արձանագրվել են տարբեր մայրցամաքներում անցկացված իրական ուսումնասիրությունների արդյունքում:

Գենոտիպ 1, Տարբերակ 4: Գրազապրևիր և էլբասվիր

• HCV գենոտիպ 1-ով վարակված հիվանդները կարող են բուժվել հաստատված չափաբաժնով՝ գրազոպևիր (100 մգ) և էլբասվիր (50 մգ) համակցության մեկ հաբով, որը նշանակվում է օրական մեկ անգամ (**A1**):

• Ենթատիպ 1b-ով վարակված, համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդները պետք է ստանան գրազոպրևիր և էլբասվիր համակցությունը 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (A1):

• Եթե NS5A դիմադրողականության փորձարկումը իրականացվի, բուժում չստացած և բուժման փորձառությամբ ենթատիպ 1a-ով վարակված համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդները HCV RNA մակարդակի վրա > 800,000 IU / մլ (5.9 LOG10 IU/մլ) հիմնակետին պետք է ստանան գրազոպրևիրի և էլբասվիրի համակցություն 16 շաբաթ՝ օրական քաշի հիման վրա՝ ռիբավիրի համակցմամբ (1000 կամ 1200 մգ հիվանդների <75 կգ կամ ≥75 կգ, համապատասխանաբար): Ենթատիպ 1a-ով վարակված, համակշռված ցիռոզով կամ առանց ցիռոզի հիվանդները HCV RNA մակարդակի վրա ≤800,000 IU / մլ (5.9 LOG10 IU/մլ) հիմնակետում պետք է ստանան գրազոպրևիր և էլբասվիր համակցությունը 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (B1).

• Եթե NS5A դիմադրողականության հուսալի փորձարկումը կատարվի, բուժում չստացած և բուժման փորձառությամբ ենթատիպ 1a-ով վարակված, համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդները պետք է ստանան գրազոպրևիր և էլբասվիր համակցությունը 16 շաբաթ՝ ամենօրյա քաշի հիման վրա՝ ռիբավիրի ավելացմամբ (1000 կամ 1200 մգ հիվանդների <75 կգ կամ ≥75 կգ, համապատասխանաբար)։ Եթե նրանց HCV RNA մակարդակն է > 800,000 IU / մլ և NS5A Rass, ապա դա հաստատում է էլբասվիրի հանդեպ դիմադրողականությունը (M28A/G/T, Q30D/E/G/H/K/L/R, L31F/M/V, H58D կամ Y93C/H/N/S) ներկա հիմնագծում։ Ենթատիպ 1a-ով վարակված, համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդները, որոնց HCV RNA մակարդակը ≤800,000 IU/մլ է, նաև նրանք, ում HCV RNA մակարդակը >800,000 IU/մլ է՝ առանց էլբասվիրի, NS5A RASs հիմնագծում պետք է ստանան գրազոպրևիր և էլբասվիր համակցությունը 12 շաբաթ ՝առանց ռիբավիինի (B1)։

Մեկնաբանություններ

Սույն առաջարկը հիմնված է երեք Փուլ III փորձարկումների արդյունքների և հաջորդող Փուլ II և III կլինիկական փորձարկումների հավաքագրված տվյալների ռետրոսպեկտիվ վերլուծության վրա։ C-EDGE-TN փորձարկման մեջ բուժում չստացած, գենոտիպ 1a-ով կամ 1b-ով վարակված հիվանդները, որոնք ստանում են գազոպրևիր և էլբասվիր 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի, SVR12 ցուցանիշները եղել էին 92% (144/ 157) գենոտիպ 1a-ով և 99% (129/131) գենոտիպ 1b-ով վարակված հիվանդների մոտ։ Համակշռված ցիռոզի առկայությամբ հիվանդների 23%-ը ազդեցություն չուներ SVR12 վրա։ Բաց պիտակով C-EDGE-COINFECTION փորձարկում, բուժում չստացած, HIV-ով համավարակված, համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդները բուժվել էին գրազոպրևիրով և էլբասվիրով 12 շաբաթվա ընթացքում։ SVR12-ի ցուցանիշները կազմել են 97% (139/144) գենոտիպ 1a-ով և 95% (42/44) գենոտիպ 1b-ով վարակված հիվանդների մոտ [61]։ HCV-ին ուսումնասիրելիս RNA մակարդակը և հիմնագծում RASs-ի ներկայությունը եղել է էլբասվիրի դիմադրողականության փորձարկումը (էլբասվիրի արդյունավետության >5-ապատիկ կորուստը լաբորատոր անոթներում՝ ներառյալ M28A/G/T, Q30D/E/G/H/K/L/R, L31F/M/V, H58D կամ Y93C/H/N/S)։ Բնակչության շրջանում առավելագույն արդյունավետության են հասել գենոտիպ 1a վարակով, Փուլ II և III փորձարկումներից բուժում չստացած հիվանդները, որոնց բուժել են ռիբավիրինով 12 շաբաթ, իսկ նրանց SVR12-ի ցուցանիշը եղել է 99% (118/119)՝ HCV հիվանդների մոտ, RNA մակարդակով 6800,000 IU/ml՝

առանց էլբասվիրի RASs-ն, 100% (3/3)՝ HCV-ով հիվանդների մոտ, RNA մակարդակով 6800,000 IU/ml էլբասվիրով RASs, 97% (265/273)՝ HCV հիվանդները RNA մակարդակով >800,000 IU/ml՝ առանց էլբասվիր NS5A RASs, և 52% (11/21)՝ HCV հիվանդների մոտ RNA մակարդակով >800,000 IU/ml էլբասվիրով NS5A RASs առկա հիմնագծում (հետազոտող խմբին տվյալները տրամադրվել են Merck-ի կողմից՝ խնդրանքի համաձայն) [62]:

C-EDGE-TE–ում Փուլ III փորձաքննության մեջ ներառված բուժման փորձառությամբ հիվանդների՝ ներառյալ 34% համակշռված ցիռոզով հիվանդներին, SVR12 ցուցանիշները 1a-ով և 1b-ով հիվանդների մոտ համապատասխանաբար եղել են 92% (55/60) և 100% (34/34) 12 շաբաթ, գրազոպրովիր և էլբասվիր համակցության կիրառմամբ՝ առանց ռիբավիրինի, 93% (56/60) և 97% (28/29) 12 շաբաթ անց՝ ռիբավիրինով, 94% (45/48) և 98% (46/47) 16 շաբաթ անց՝ առանց ռիբավիրինի, և 100% (55/55) և 100% (37/37) 16 շաբաթ անց՝ ռիբավիրինով [63]: Բուժման փորձառությամբ, գենոտիպ 1a-ով Փուլ II և III փորձարկումների հիվանդների մոտ, ովքեր բուժել են ռիբավիրինով 12 շաբաթ, հավաքագրված ազդեցության համակեցության SVR12-ի ցուցանիշը կազմել է 100% (14/14), HCV-ով հիվանդների մոտ RNA մակարդակը 6800,000 IU/ml՝ առանց էլբասվիրի RASs, 97% (67/69) HCV-ով RNA մակարդակը >800,000 IU/ml՝ առանց էլբասվիրի NS5A RASs, և 29% (2/7) HCV-ով հիվանդների մոտ RNA մակարդակը >800,000 IU/ml՝ էլբասվիրով NS5A RASs առկա հիմնագծում (HCV-ով ոչ մի հիվանդի RNA մակարդակը 6800,000 IU/ml չուներ էլբասվիրի RASs) (տվյալները տրամադրվել են հետազոտող խմբին Merck-ի կողմից, խնդրանքի համաձայն):

Գենոտիպ 1, Տարբերակ 5: Սոֆոսբուվիր և դակլատասվիր

- HCV գենոտիպ 1-ով վարակված հիվանդները կարող են բուժվել սոֆոսբուվիրի (400 մգ) և դակլատասվիրի (60 մգ) մեկական հաբերի համակցությամբ, որը նշանակված է օրական մեկ անգամ (A1):
- Դակլատասվիրի չափաբաժինը պետք է համապատասխանեցվի 30 մգ HIV-ով համավարակված հիվանդների մոտ, ովքեր ստանում են ռիտոնավիր կամ կոբիցիստատով խթանված ատազանավիր կամ կոբիցիստատով խթանված էլվիտեգրավիր, և մինչև 90 մգ՝ HIV համավարակված հիվանդներին, ովքեր ստանում են էֆավիրենզ (B1):
- Բուժում չստացած, համակշռաված ցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցությամբ 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (A1):

• Բուժման փորձառությամբ, DAA չստացած, գենետիպ 1b-ով վարակված, համակշռավածցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցությամբ 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (**A1**):

• Տվյալների հիման վրա՝ սոֆոսբուվիրով և լեդիպասվիրով համակցությունը, ավելացրած ամենօրյա քաշի վրա հիմնված ռիբավիրինը (1000 կամ 1200 մգ <75 կգ կամ ≥75 կգ հիվանդների մոտ, համապատասխանաբար), խորհուրդ է տրվում բուժման փորձառությամբ, DAA չստացած, գենոտիպ 1a-ով վարակված, համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդներին, որոնք ստանում են սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցություն 12 շաբաթ (C2):

• Եթե NS5A դիմադրողականության հուսալի փորձարկումը կատարվի, բուժման փորձառությամբ, DAA չստացած, գենոտիպ 1a-ով վարակված, համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդներին NS5A կարգի Rass հայտնաբերման հիմնակետում պետք է բուժել սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցությամբ 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (**C2**):

• Բուժման փորձառությամբ, DAA չստացած ռիբավիրինի օգտագործման հակացուցումներով կամ ռիբավիրինի վատ տանելիությամբ հիվանդները բուժման ընթացքում պետք է ստանան սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցությունը 24 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (B1):

Մեկնաբանություններ

Փուլ II-ի արդյունքները հրապարակվել են սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցությամբ ցիռոզով հիվանդների վերաբերյալ [64]: 24 շաբաթ տևողությամբ թերապիայի ժամանակ SVR-ի ցուցանիշները կազմել են 100% (14/14 և 15/15)՝ առանց ռիբավիրինի և ռիբավիրինով, բուժում չստացած հիվանդների մոտ՝ 100% (21/21) և 95% (19/21) այն հիվանդների մոտ, ովքեր չեն արձագանքել պեգիլացված IFN-a-ին, ռիբավիրինին, տելապրևիրին կամ բոցեպրևիրին: 12 շաբաթյա թերապիայի կիրառումից հետո SVR-ին հասել է բուժում ստացած հիվանդների 98% (40/41)՝ առանց ռիբավիրինի (մնացած հիվանդները դուրս են մնացել հետագա դիտակումներից) [64]:

ALLY-2 հետազոտության ընթացքում HIV-HCV -ով վարակված հիվանդներին բուժում էին սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի՝ առանց ռիբավիրինի համակցությամբ, 12 շաբաթ: Դակլատասվիրի չափաբաժինը համապատասխանեցվել է 30 մգ հիվանդների մոտ, ովքեր ստանում էին ռիտոնավիրով խթանված HIV պրոտեազ արգելակիչը: SVR12 ցուցանիշները 96% (100/104) էին գենոտիպի 1a-ով և 100% (23/23) գենոտիպ 1b-ով վարակված հիվանդների մոտ: Նմանապես բարձր էին բուժում չստացած և բուժման փորձառությամբ հիվանդների մոտ (ընդհանուր 97% [96 /99] և 98% [51/52], համապատասխանաբար) [65]: The Ally-1- ի ուսումնասիրության մեջ համակշռված ցիռոզով հիվանդների 91% (10/11) հասել է SVR12-ի [66]:

HCV գենոտիպ 2 վարակի բուժումը

Երկու առաջնահերթ բուժման տարբերակ է հասանելի HCV գենոտիպ 2-ով վարակված հիվանդնեին՝ սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի կամ սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցությունը (Աղյուսակ 5): Կլինիկական փորձարկումներում իրական ուսումնասիրությունների արդյունքում պարզվել է, որ սոֆոսբուվիրի և ռիբավիրինի համակցությունը արդյունավետ չէ: Այն վայրերում, որտեղ նշված տարբերակներն առկա չեն, պեգիլացված IFN-a-ի և ռիբավիրինի կամ էլ սոֆոսբուվիրի և ռիբավիրինի համակցությունները մնում են ընդունելի՝ համաձայն նախկինում հրապարակված EASL Կլինիկական պրակտիկ ուղեցույցների [38]:

Գենոտիպ 2, Տարբերակ 1՝ Սոֆոսբուվիր և վելպատասվիր

• HCV գենոտիպ 2-ով վարակված հիվանդները կարող են բուժվել հաստատված չափաբաժնով՝ սոֆոսբուվիրի (400 մգ) ու վելպատասվիրի (100 մգ) համակցությամբ միասնական հաբով, որը նշանակվում է օրական մեկ անգամ (**A1**):

• Բուժում ստացած և բուժման փորձառությամբ համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդները պետք է բուժվեն հաստատված չափաբաժնով՝ սոֆոսբուվիր և վելպատասվիր համակցությամբ, 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (**A1**):

Մեկնաբանություններ

Այս առաջարկությունը հիմնված է Փուլ III ASTRAL-2 փորձարկման արդյունքների վրա՝ HCV գենոտիպ 2-ով վարակված հիվանդների հետազոտմամբ (14%՝ համակշռված ցիռոզով, 86%՝ բուժում չստացած, 14%՝ բուժման փորձառությամբ), որոնց բուժել էին սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի համակցությամբ հաստատված չափափաբաժնով 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի՝ ցուցաբերելով SVR12 99% (133/134) հիվանդների մոտ [67]:

ASTRAL-5 փորձարկման մեջ HIV համավարակված հիվանդների մոտ SVR12 ցուցանիշը նույն ռեժիմի դեպքում կազմել է 100% (11/11) [52]:

Գենոտիպ 2, Տարբերակ2: Սոֆոսբուվիր և դակլատասվիր

• HCV գենոտիպ 2-ով վարակված հիվանդները կարող են բուժվել օրական չափաբաժնով՝ սոֆոսբուվիրի (400 մգ) և դակլատասվիրի (60մգ) համակցությամբ (**B1**):

• Բուժում չստացած և բուժման փորձառությամբ համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցությամբ 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (**B1**):

Մեկնաբանություններ

Դակլատասվիրն ակտիվ է լաբորատոր պայմաններում HCV գենոտիպի 2-ի հանդեպ: Այդ իսկ պատճառով, չնայած շատ քիչ տվյալներ են առկա այս գենոտիպի վերաբերյալ, սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի համակցությունից ստացված արդյունքների նման սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցությունը թվում է խելամիտ տարբերակ գենոտիպ 2-ով վարակված հիրվանդների բուժման համար:

HCV գենոտիպ 3 վարակի բուժումը

HCV գենոտիպ 3-ով վարակված հիվանդների համար սոֆոսբուվիրի և ռիբավիրինի համակցությունը արդյունավետ չէ և չպետք է կիրառել: Հաստատված չափաբաժնով սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի կամ սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցությունը՝ ռիբավիրինով կամ առանց դրա, հանդիսանում են ամենաարդյունավետ տարբերակները HCV գենոտիպ 3-ով վարակված հիվանդների բուժման համար (Աղյուսակ 5).

Այն վայրերը, որտեղ այս տարբերակներից ոչ մեկը հասանելի չէ, պեգիլացված IFN-a–ի և ռիբավիրինի կրկնակի համակցությունը և պեգիլացված IFN-a –ի, ռիբավիրինի և սոֆոսբուվիրի եռակի համակցությունը մնում են ընդունելի՝ համաձայն նախորդ EASL Կլինիկական պրակտիկ ուղեցույցիների [38]: Քանի որ լեդիպասվիրը զգալիորեն պակաս արդյունավետություն ունի գենոտիպ 3-ի հանդեպ, քան վելպատասվիրն ու դակլատասվիրը, սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի համակցությունը խուրհուրդ չի տրվում օգտագործել HCV գենոտիպ 3-ով վարակված հիվանդների համար:

Գենոփիպ 3, Տարբերակ 1: Սոֆոսբուվիր և վելպապասվիր

• HCV գենոտիպ 3-ով վարակված հիվանդները կարող են բուժվել հաստատված չափաբաժնով՝ սոֆոսբուվիր (400 մգ) և վելպատասսվիր (100մգ) համակցությամբ միասնական դեղահաբով, որը պետք է ընդունել օրական մեկ անգամ՝ ռիբավիրինով կամ առանց դրա (A1):

• Բուժում չստացած, առանց ցիռոզի հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիր և վելպատասվիր համակցությամբ 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (A1):

• Եթե ոչ մի NS5A դիմադրողականության փորձարկումներ չիրականացվեն, բուժում ստացած, առանց ցիռոզի, ինպես նաև բուժում չստացած և բուժման փորձառությամբ հիվանդները պետք է բուժվեն հաստատված չափաբաժնով՝ սոֆոսբուվիր և վելպատասվիր համակցությամբ, 12 շաբաթ, օրական քաշի հիման վրա՝ ռիբավիրինով (1000 կամ 1200 մգ՝ հիվանդների <75 կգ կամ ≥75 կգ, համապատասխանաբար) (A1):

• Եթե իրականացվի հուսալի դիմադրողական փորձարկում բուժման փորձառություն ունեցող, առանց ցիռոզի, ինչպես նաև բուժում չստացած և բուժման փորձառությամբ, համակշռված ցիռոզով հիվանդները, որոնց NS5A RAS Y93H–ը հայտնաբերելի են հիմնագծում, պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի համակցությամբ 12 շաբաթ, օրական քաշի հիման վրա՝ ռիբավիրինով (1000 կամ 1200 մգ.՝ հիվանդների <75 կգ կամ ≥75 կգ, համապատասխանաբար): NS5A RAS-ի հիվանդներին բուժում են սոֆոսբուվիրով և վելպատասվիով 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (A1):

• NS5A-ի HCV գենոտիպ 3-ի դիմադրողականության փորձարկումները կարող են լինել տեխնիկապես ռիսկային, այնպես որ հուսալի արդյունքներ չեն կարող երաշխավորված լինել բոլոր դեպքերում (B2):

• Ռիբավիրինի օգտագործման հակացուցումներով կամ ռիբավիրինի վատ տանելիությամբ հիվանդները պետք է ստանան սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի համակցություն 24 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (C1):

Մեկնաբանություններ

Այս առաջարկությունը հիմնված է Փուլ III ASTRAL-3 փորձարկման արդյունքների վրա HCV գենոտիպ 3-ով վարակված հիվանդների հետազոտմամբ (29%-ը՝ համակշռված ցիռոզով, 74%-ը՝ բուժում չստացած, 26%-ը՝ բուժման փորձառությամբ), որոնց բուժել էին արձանագրված չափաբաժնով՝ սոֆոսբուվիրի և վելպասվիրի համակցությամբ, 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի: SVR12 ցուցանիշները կազմել են 98% (160/163) բուժում չստացած, առանց ցիռոզի, 93% (40/43) բուժում չստացած, համակշռված ցիռոզով, 91% (31/34) բուժման փորձառությամբ, առանց ցիռոզի և 89% (33/37) բուժման փորձառությամբ համակշռված ցիռոզով հիվանդների մոտ [67]:

ASTRAL-3-ում SVR12-ի ցուցանիշը հիվանդների մոտ 97% էր (225/231) հիմնագծում՝ առանց NS5A RASs-ի, 88% (38/43) հիմնագծում՝ առանց դակլատասվիրի, NS5A RASs հիվանդների համեմատ (առկա էր դեպքերի 16% -ում) [67]: ASTRAL-5 փորձարկումը HIV համավարակված հիվանդների մոտ նույն ռեժիմով տվել է SVR12 ցուցանիշի հետևյալ արդյունքը՝ 92% (11/12) [52]:

Գենոտիպ 3, Տարբերակ 2: Սոֆոսբուվիր և դակլատասվիր

- HCV գենոտիպ 3-ով վարակված հիվանդները կարող են բուժվել սոֆոսբուվիրի (400 մգ) և դակլատասվիրի (60 մգ) օրական համակցությամբ (**A1**).
- Բուժում չստացած HCV գենոտիպ 3-ով վարակված, առանց ցիռոզի հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցությամբ 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (B1):
- Եթե NS5A դիմադրողականության փորձարկումներ չիրականացվեն, բուժման փորձառությամբ, HCV գենոտիպ 3-ով վարակված, առանց ցիռոզի հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիր և դակլատասվիր համակցությամբ 12 շաբաթ, օրական քաշի հիման վրա հիմնված՝ ռիբավիրինով (1000 կամ 1200 մգ՝ հիվանդների <75 կգ կամ ≥75 կգ, համապատասխանաբար) (B1).
- Եթե NS5A հուսալի դիմադրողականության փորձարկումները իրականացվեն բուժման փորձառությամբ, առանց ցիռոզի, ինչպես նաև բուժում չստացած, հիմնագծում հայտնաբերելի NS5A RAS Y93H-ով հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրով և դակլատասվիրով 12 շաբաթ, օրական քաշի հիման վրա՝ ռիբավիրինով (1000 կամ 1200 մգ՝ հիվանդների <75 կգ or ≥75 կգ, համապատասխանաբար): Առանց NS5A RASs Y93H-ի հիվանդները հիմնագծում պետք է ստանան սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիր համակցությունը 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (**B1**):
- Բուժում չստացած և բուժման փորձառությամբ HCV գենոտիպ 3-ով վարակված, ցիռոզով հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիր և դակլատասվիր համակցությամբ 24 շաբաթ, ամենօրյա քաշի հիման վրա՝ ռիբավիրինով (1000 կամ 1200 մգ՝ <75 կգ կամ ≥75 կգ քաշով հիվանդների դեպքում) (C1):
- Ռիբավիրին օգտագործելու հակացուցումներով կամ ռիբավիրինի հանդեպ վատ տանելիությամբ հիվանդները բուժման ընթացքում պետք է ստանան սոֆոսբուվիրով և դակլատասվիրով համակցություն 24 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (C1):

Մեկնաբանություններ

Փուլ III-ում փորձարկված այս համակցությամբ 24 շաբաթյա [64] արդյունքների հիման վրա՝ SVR ցուցանիշը կազմել է 89% (16/18) բուժում չստացած, առանց ցիռոզի, HCV գենոտիպ 3-ով հիվանդների դեպքում: ALLY-3 Փուլ III փորձարկման մեջ ընդգրկված հիվանդները բուժվել են 12 շաբաթ սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցությամբ՝ առանց ռիբավիրինի: SVR12 ցուցանիշները 97% (73/75) և 58% (11/19) է եղել բուժում չստացած, առանց ցիռոզի և ցիռոզով հիվանդների, և համապատասխանաբար՝ 94% (32/34) և 69% (9/13)՝ բուժման փորձառությամբ, առանց ցիռոզի և ցիռոզով հիվանդների մոտ[68]:

ALLY-3 փորձարկման մեջ SVR12 ցուցանիշները զարգացած ֆիբրոզով հիվանդների մոտ (METAVIR միավորը F3) եղել են 100% (6/6)՝ սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցության կիրառման դեպքում, 12 շաբաթ անց՝ ռիբավիրինով, և 100% (8/8)՝ նույն ռեժիմներով՝ 16 շաբաթ անց: Ցիռոզով հիվանդների մոտ SVR12 ցուցանիշները եղել են 83% (15/18)՝ սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցությամբ, 12 շաբաթ անց՝ ռիբավիրինով, և 89% (16/18)՝ նույն ռեժիմներով՝ 16 շաբաթ անց: SVR12 ցուցանիշները եղել են 88% (14/16) և 86% (12/14), համապատասխանաբար, բուժման փորձառությամբ, ցիռոզով հիվանդների մոտ [69]: Կլինիկական փորձարկման որևէ տվյալ առկա չէ սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի՝ ռիբավիրինով համակցվածությամբ ցիռոտիկ հիվանդների բուժման 24 շաբաթական կուրսի վերաբերյալ:

HCV գենոտիպ 4 վարակը

2016 թ.-ից գոյություն ունեն բուժման վեց տարբերակներ HCV գենոտիպ 4-ով վարակված հիվանդների համար (Աղյուսակ 5): Բոլոր այն վայրերում, որտեղ առաջարկված տարբերակներից որևէ մեկն առկա չէ, պեգիլացված IFN-a–ի և ռիբավիրինի կրկնակի համակցությունը և պեգիլացված IFN-a–ի, ռիբավիրինի և սիմեպրևիրի եռակի համակցությունը կամ պեգիլացված IFN-a–ի, ռիբավիրինի և սոֆոսբուվիրի եռակի համակցությունը մնում են ընդունելի:

HCV գենոտիպ 4 վարակի բուժումը:

Գենոտիպ 4, Տարբերակ 1: Սոֆոսբուվիր և լեդիպասվիր

• HCV գենոտիպ 4-ով վարակված հիվանդները կարող են բուժվել սոֆոսբուվիր (400 մգ) և լեդիպասվիր (90 մգ) համակցությամբ միասնական հաբով՝ նշանակված օրական մեկ անգամ (A1):

• Բուժում չստացած, համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդները պետք է բուժվեն հաստատված չափաբաժնով՝ սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի համակցությամբ, 12 շաբաթ առանց ռիբավիրի (A1):

• Բուժման փորձառությամբ, համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդները պետք է բուժվեն հաստատված չափաբաժնով՝ սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի համակցությամբ, 12 շաբաթ, օրական քաշի հիման վրա՝ ռիբավիրինով (1000 կամ 1200 մգ <75 կգ ≥75 կգ հիվանդների քաշի դեպքում, համապատասխանաբար)(**B1**):

• Բուժման փորձառությամբ, համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա, ռիբավիրինի օգտագործման հանդեպ հակացուցումներով կամ ռիբավիրինի վատ տանելիությամբ հիվանդները բուժման ընթացքում պետք է ստանան հաստատված չափաբաժնով սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի համակցություն 24 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (**B1**):

Մեկնաբանություններ

SYNERGY փորձարկումը գնահատել է սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի համակցության առանց ռիբավիրինի արդյունավետությունն ու անվտանգությունը HCV գենոտիպ 4-ով վարակված հիվանդների մոտ: Թերապիայից 12 շաբաթ անց նրանց 95% (20/21) հասել էր SVR (մնացած հիվանդները հետ վերծրին համաձայնությունը 4 շաբաթ անց) [70]: Փուլ II-ի մեկ այլ փորձարկման մեջ հիվանդներին բուժել էին սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի համակցությամբ, 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի: SVR12 ցուցանիշները կազմել են 96% (21/22) բուժում չստացած և 91% (20/22) բուժման փորձառությամբ անձանց մոտ. ճեղքվածքը կազմել է 91% (31/34) առանց ցիռոզի և 100% (10/10) ցիռոզով հիվանդների մոտ: [71]

Գենոտիպ 4, Տարբերակ 2: Սոֆոսբուվիր և վելպատասվիր

• HCV գենոտիպ 4 վարակով հիվանդները կարող են բուժվել սոֆոսբուվիրի (400 մգ) և վելպատասվիրի համակցությամբ (100 մգ)՝ նշանակված միասնական հաբով, օրական մեկ անգամ (**A1**):

• Բուժում չստացած և բուժման փորձառությամբ համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդները պետք է բուժվեն հաստատված չափաբաժնով՝ սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի համակցությամբ, 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (**A1**):

Մեկնաբանություններ

Այս առաջարկությունը հիմնված է Փուլ III ASTRAL-1՝ HCV գենոտիպ 4-ով վարակված հիվանդների փորձարկման արդյունքների վրա (23%-ը՝ ցիռոզով, 55%-ը՝ բուժում չստացած, 45%-ը՝ բուժման փորձառությամբ), որոնց բուժել էին հաստատագրված չափաբաժնով՝ սոֆոսբուվիրի և վելպասվիրի համակցությամբ, 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի: SVR12 ցուցանիշները հիվանդների մոտ կազմել են 100% (116/116) [51]: ASTRAL-5 փորձարկման արդյունքում նույն բուժման ռեժիմները ստացող HIV-ով համավարակված հիվանդների մոտ SVR12 ցուցանիշը եղել է 100% (4/4) [52].

Գենոտիպ 4, Տարբերակ 3: Օմբիտասվիր/պարիտապրևիր/ռիտոնավիր

• HCV գենոտիպ 4-ով վարակված հիվանդները պետք է բուժվեն հաստատված չափաբաժնով՝ օմբիտասվիրի (12.5 մգ), պարիտապրևիրի (75 մգ) և ռիտոնավիրի (50 մգ) համակցությամբ, մեկ միասնական հաբով (երկու դեղահաբ՝ օրական մեկ անգամ՝ սննդի հետ)՝ առանց դասավուբիրի (**A1**):

• HCV գենոտիպ 4-ով վարակված, համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդները պետք է բուժվեն հաստատված չափաբաժնով՝ օմբիտասվիրի, պարիտապրևիրի և ռիտոնավիրի համակցությամբ, 12 շաբաթ, օրական քաշի հիման վրա՝ ռիբավիրինով (1000 կամ 1200 մգ՝ <75 կգ. կամ ≥75 կգ քաշով հիվանդների դեպքում՝ համապատասխանաբար) (**A1**):

Մեկնաբնություններ

Այս առաջարկությունները հիմնված են PEARL-1 և AGATE-1 փորձարկումների արդյունքների վրա: PEARL-1-ում բուժում չստացած և բուժման փորձառությամբ գենոտիպ 4-ով վարակված հիվանդները, որոնց բուժել են 12 շաբաթ՝ օմբիտասվիրի և ռիտոնավիրով խթանված պարիտապրևիրի համակցությամբ, հասել են SVR12 -ի դեպքերի 100%-ի (42/42) և 100 %-ում (49/49)՝ համապատասխանաբար [72]: AGATE-1-ում, որն ընդգրկել էր 51% բուժում չստացած և 49% բուժման փորձառությամբ, համակշռված ցիռոզով հիվանդների, 12 շաբաթ օմբիտասվիրի և ռիտոնավիրով խթանված պարիտապրևիրի համակցությամբ, ռիտոնավիրի հետ, SVR12 ցուցանիշը եղել էր 97% (57/59) [73]:

Գենոտիպ 4, Տարբերակ 4: Գրազոպրևիր և էլբասվիր

• HCV գենոտիպ 4-ով վարակված հիվանդները կարող են բուժվել գրազոպրևիրի (100 մգ) և էլբասվիրի (50 մգ) համակցությամբ՝ նշանակված միասնական հաբով, օրական մեկ անգամ (**A1**):

• Բուժում չստացած, գենոտիպ 4-ով վարակված, համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդները պետք է ստանան գրազոպևիրի և էլբասվիրի համակցությունը 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (**A1**):

• Գենոտիպ 1a-ով հիվանդների նման, բուժման փորձառությամբ, գենոտգիպ 4-ով վարակված, համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդները, որոնց HCV RNA-ի մակարդակը հիմնագծում եղել է >800,000 IU/ml, պետք է ստանան գրազոպրևիրի և էլբասվիրի համակցություն 16 շաբաթ, օրական քաշի հիման վրա՝ ռիբավիրինով (1000 կամ 1200 մգ՝ <75 կգ կամ ≥75 կգ քաշով հիվանդների դեպքում՝ համապատասխանաբար) (**B2**):

Մեկնաբնություններ:

Այս առաջարկությունը հիմնված է Փուլ III փորձարկման արդյունքների վրա՝ ներառյալ HCV գենոտիպ 4-ով վարակված հիվանդներին: C-EDGE-TN փորձարկման մեջ SVR12 մակարդակը կազմել էր 100% (18/18) բուժում չստացած, գենոտիպ 4-ով վարակված հիվանդների մոտ, ովքեր ստացել էին գրազոպրևիրի և էլբասվիրի համակցություն 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի՝ ներառյալ 12% ցիռոզով հիվանդներին) [74]: Բաց պիտակով CEDGE-COINFECTION փորձարկման արդյունքում բուժում չստացած, HCV գենոտիպ 4-ով վարակված, ցիռոզով կամ ցիռոզի հիվանդները բուժվել էին գրազոպրևիրի և էլբասվիրի համակցությամբ 12 շաբաթ: SVR12 մակարդակը կազմել էր 96% (27/28) [61]: C-EDGE-TN III փուլի փորձարկման մեջ ընդգրկված, բուժման փորձառությամբ, ներառյալ 46% ցիռոզով հիվանդներին, SVR12 ցուցանիշը եղել է 87% (7/8)՝ գրազոպրևիրի և էլբասվիրի համակցությամբ՝ առանց ռիբավիրինի, 12 շաբաթ բուժման կուրսից հետո, 93% (14/15)՝ գրազոպրևիրի և էլբասվիրի՝ ռիբավիրինով 12 շաբաթ բուժումից հետո, 60% (3/5)՝ գրազոպրևիրի և էլբասվիրի՝ առանց ռիբավիրինի 16 շաբաթ բուժումից հետո և 100% (8/8)՝ գրազոպրիրի և էլբասվիրի՝ ռիբավիրինով 16 շաբաթ բուժումից հետո [63]: Հիվանդների սակավաթիվ լինելը հնարավորություն չտվեց գնահատել HCV RNA-ի մակարդակի ազդեցությունը և էլբասվիրի յուրօրինակ RASs առկայությունը SVR12-ի հիմնագծում:

Գենոտիպ 4, Տարբերակ 5: Սոֆոսբուվիր և դակլատասվիր

• HCV գենոտիպ 4-ով վարակված հիվանդները պետք է բուժվեն՝ օրական ընդունելով սոֆոսբուվիրի (400 մգ) և դակլատասվիրի (60մգ) համակցություն (**B2**).

• Բուժում չստացած, ցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցությամբ 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (**B2**):

• Այլ համակցությունների տվյալների հիման վրա՝ բուժման փորձառությամբ, ցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիր և դակլատասվիր համակցությամբ 12 շաբաթ, օրական քաշի հիման վրա՝ ռիբավիրինով (1000 կամ 1200 մգ <75 կգ կամ ≥75 կգ քաշով հիվանդների դեպքում, համապատասխանաբար) (B2):

• Բուժման փորձառությամբ, համակշռված ցիռոզով կամ առանց ցիռոզի, ռիբավիրինի հանդեպ հակացուցումներով հիվանդները բուժման՝ մինչև 24 շաբաթ երկարաձգման դեպքում պետք է հետազոտվեն (B2):

Մեկնաբանություններ

Այս համակցությամբ HCV գենոտիպ 4-ով վարակված հիվանդների տվյալները շատ չեն (չորս հիվանդ ընդգրկվել են ALLY-1, իսկ երեքը՝ ALLY-2 փորձարկումների մեջ, ովքեր հասել են SVR-ի):

Այնուամենայնիվ, հաշվի առնելով թե՛ սոֆոսբուվիրի, թե՛ դակլատասվիրի արդյունավետությունը այս գենոտիպի դեմ՝ լաբորատոր պայմաններում, հավանական է, որ գենոտիպ 1-ով վարակված հիվանդների արդյունքները կարող են հիմնավորվել:

Գենոտիպ 4, Տարբերակ 6: Սոֆոսբուվիր և սիմեպրևիր

• HCV գենոտիպ 4-ով վարակված հիվանդները կարող են բուժվել օրական չափաբաժնով՝ սոֆոսբուվիրի (400 մգ) և սիմեպրևիրի (150 մգ) համակցությամբ (A1):

• Բուժում չստացած, ցիռոզով կամ առանց ցիռոզի հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրի և սիմեպրեվիրի համակցությամբ 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (A1):

• Հիմնվելով այլ համակցությունների տվյալների վրա՝ բուժման փորձառությամբ, համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիր և սիմեպրևիր համակցությամբ 12 շաբաթ, օրական քաշի հիման վրա՝ ռիբավիրինով (1000 կամ 1200 մգ՝ <75 կգ կամ ≥75 կգ քաշով հիվանդների դեպքում, համապատասխանաբար) (B1):

• Բուժման փորձառությամբ, համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա, ռիբավիրինի օգտագործման հակացուցումներով հիվանդները մինչև 24 շաբաթ երկարաձգված բուժման դեպքում պետք է հետազոտվեն (C1):

Մեկնաբանություններ

Այս առաջարկությունը հիմնված է գենոտիպ 4-ով վարակված 40 հիվանդների մոտ PLUTO բաց պիտակով Փուլ III կլինիկական փորձարկման արդյունքների վրա՝ ներառյալ 18%-ը՝ ցիռոզով, 32%-ը՝ բուժում չստացած և 68%-ը՝ բուժման փորձառություն ունեցող հիվանդներին [75]:

HCV գենոփիպ 5 կամ 6 վարակը

Գենոփիպ 5 կամ 6, Տարբերակ 1: Սոֆոսբուվիր և լեդիպասվիր

• HCV *գենոփիպ 5-ով կամ 6-ով* վարակված հիվանդները կարող են բուժվել հաստատված չափաբաժնով՝ սոֆոսբուվիրի (400 մգ) և լեդիպասվիրի (90 մգ) համակցությամբ, միասնական հաբով՝ նշանակված օրական մեկ անգամ (A1):

• Բուժում չստացած, համակշռված ցիռոզով հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի համակցությամբ 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (B1):

• HCV գենոտիպ 1-ով վարակված հիվանդների տվյալների հիման վրա՝ բուժման փորձառությամբ, համակշռված ցիռոզով կամ առանց ցիռոզի հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի համակցությամբ 12 շաբաթ, օրական քաշի հիման վրա՝

ռիբավիրինով (1000 կամ 1200 մգ <75 կգ կամ ≥75 կգ քաշով հիվանդների դեպքում՝ համապատասխանաբար) (B1):

• Բուժման փորձառությամբ, համակշռված ցիռոզով, ռիբավիրինի օգտագործման հանդեպ հակացուցումներով կամ ռիբավիրինի վատ տանելիությամբ հիվանդները բուժման ընթացքում պետք է ստանան հաստատված չափաբաժնով սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի համակցություն 24 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (B1):

Մեկնաբանություններ

Փուլ II փորձարկման մեջ ընդգրկված էին բուժում չստացած և բուժման փորձառությամբ, HCV գենոտիպ 5-ով վարակված 41 հիվանդներ, ընդ որում՝ համակշռված ցիռոզով 9 հիվանդներ բուժվել էին սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի համակցությամբ՝ առանց ռիբավիրինի, 12 շաբաթ: 95%-ը (39/41) հասել էր SVR12-ի [76]: Սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի համակցությունը, նշանակված 12 շաբաթ բուժում չստացած և բուժման փորձառությամբ, HCV գենոտիպ 6-ով վարակված հիվանդների համար ցուցաբերեցին SVR ցուցանիշը 96% (24/25) [77].

Գենոտիպ 5 կամ 6, Տարբերակ 2: Սոֆոսբուվիր և վելպատասվիր

• HCV *գենոտիպ 5-ով կամ 6-ով* վարակված հիվանդները կարող են բուժվել հաստատված չափաբաժնով՝ սոֆոսբուվիրի (400 մգ) և վելպատասվիրի (100մգ) համակցությամբ, միասնական հաբով՝ նշանակված օրական մեկ անգամ (A1):

• Բուժում չստացած և բուժման փորձառությամբ, համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդները պետք է բուժվեն հաստատված չափաբաժնով՝ սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի համակցությամբ 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (A1):

Մեկնաբանություններ

Այս առաջարկությունը հիմնված է Փուլ III ASTRAL-1-ում HCV գենոտիպ 5-ով վարակված հիվանդների հետազոտման արդյունքների վրա (14%-ը՝ ցիռոզով, 69%-ը՝ բուժում չստացած, 31%-ը՝ բուժման փորձառությամբ), կամ գենոտիպ 6-ով (15%-ը՝ ցիռոզով, 93%-ը՝ բուժում չստացած, 17%-ը՝ բուժման փորձառությամբ), որոնց բուժել էին հաստատված չափաբաժնով՝ սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի համակցությամբ 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի՝ ցուցաբերելով SVR12 97% (34/35) և 100% (41/41) հիվանդների մոտ [51].:

Գենոտիպ 5 կամ 6, Տարբերակ 3: Սոֆոսբուվիր և դակլատասվիր

• HCV գենոտիպ 5-ով կամ 6–ով վարակված հիվանդները կարող են բուժվել օրական չափաբաժնով՝ սոֆոսբուվիրի (400 մգ) և դակլատասվիրի (60 մգ) համակցությամբ (B1):
• Բուժում չստացած, ցիռոզով կամ առանց դրա հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցությամբ 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (B2):
• Հիմնվելով այլ համակցությունների կիրառման տվյալների վրա՝ բուժման փորձառությամբ, համակշռված ցիռոզով կամ առանց ցիռոզի հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցությամբ 12 շաբաթ, քաշի հիման վրա՝ ռիբավիրինով (1000 կամ 1200 մգ <75 կգ կամ ≥75 կգ քաշով հիվանդների դեպքում, համապատասխանաբար) (B2):
• Բուժման փորձառությամբ, համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա, ռիբավիրինի հանդեպ հակացուցումներով հիվանդները բուժման երկարաձգված տևողության դեպքում՝՝ մինչև 24 շաբաթ, պետք է հետազոտվեն (B2):

Մեկնաբանություններ:
Դակլատասվիրն ակտիվ է լաբորատոր պայմաններում գենոտիպ 5-ի և 6-ի հանդեպ: Այս հազվագյուտ գենոտիպերի վերաբերյալ կլինիկական փորձարկումներից որևէ տվյալ գոյություն չունի:

Ծանր լյարդային հիվանդությամբ տառապող հիվանդների բուժումը, լյարդի փոխպատվաստման հակացուցումներով կամ առանց դրանց և լյարդի փոխպատվաստմանը հաջորդող շրջանի հիվանդների կարգավորումը

Չհամակշռված լյարդային հիվանդությամբ հիվանդները լյարդի փոխպատվաստմանը հաջորդող կարգավորումներում IFN-վրա հիմնված ռեժիմների օգտագործման համար հակացուցումներ բացարձակ չունեն: IFN-ի վրա հիմնված թերապիաները կարող էին օգտագործվել, բայց դրանք հարուցում էին մի շարք, հաճախ ծանր, կողմնակի ազդեցություններ, որոնց արդյունքները հուսադրող չէին: Առանց IFN-ի, DAA-ի հիման վրա ռեժիմները այժմ համարվում են ամենահարմար տարբերակները այն հիվանդների համար, ովքեր անհապաղ բուժման կարիք ունեն:

Խորհուրդներ
• Առանց IFN-ի հիման վրա ռեժիմների օգտագործումը միակ տարբերակն է HCV-ով միավարակված և HIV-ով համավարակված, չհամակշռված ցիռոզով (Child-Pugh B կամ C),

լյարդի փոխպատվաստման ցուցումով կամ առանց դրա, լյարդի փոխպատվաստումն անցած հիվանդների համար՝ իրենց հարուցչաբանական արդյունավետության պատճառով, օգտագործման դյուրինությամբ և տանելիությամբ (**A1**):

• Առանց IFN-ի նույն բուժման ռեժիմները կարող են կիրառվել թե՛ HIV-ով համավարակված, թե՛ առանց HIV-ի վարակի հիվանդների դեպքում: Բուժման փոփոխությունները կամ չափաբաժնի համապատասխանեցումն անհրաժեշտ են հակառետրոհարուցչային դեղամիջոցների փոխազդեցության դեպքում (**B1**):

Չհամակշռված ցիռոզով, առանց HCC, լյարդի փոխպատվաստման ցուցումով հիվանդները

Լյարդի փոխպատվաստումն այլընտրանքային բուժում է վերջին փուլի լյարդային հիվանդությամբ տառապող հիվանդների համար: Փոխպատվաստումից հետո հեպատիտ C-ի ռեցիդիվը, պատվաստանյութով վարակման հետևանքով, համընդանուր է կանխարգելման բացակայության պարագայում [78], և պատվաստման տևողությունը կրճատվում է կրկնվող հեպատիտ C-ի դեպքում: Տեղի է ունենում շարունակական քննարկում, թե արդյոք չհամակշռված ցիռոզով, փոխպատվաստման ցուցակում ընդգրկված հիվանդները պե՞տք է բուժվեն իրենց մոտ առկա HCV վարակից՝ նախքան լյարդի փոխպատվաստումը, կամ ընդհակառակը՝ սկզբում պետք է փոխպատվաստվե՞ն, նոր միայն բուժվեն:

Մինչ օրս ընդհանուր համաձայնություն գոյություն չունի, քանի որ այդ երկու մոտեցումները չեն ենթարկվել հեռանկարային համեմատության՝ համապատասխանորեն լիազորված պատահականության սկզբունքով իրականացված փորձարկումների՝ կիրառելով կլինիկական վերջնակետերը: Քիչ հավանական է, որ այդպիսի փորձարկումներ երբևէ կիրականացվեն: Դրանց բացակայության պարագայում Խորհուրդներն ուղղորդվում են կլինիկական փորձարկումների արդյունքներով՝ գնահատելով յուրաքանչյուր մոտեցումն առանձնակի, իրական կյանքից և փորձարարական խմբի փորձից ստացած տվյալների հիման վրա:

Լյարդի փոխպատվաստման սպասող հիվանդների մոտ HCV-ի վարակի բուժումն ունի չափազանց կարևոր նպատակ ՝ լյարդի պատվաստման վարակի կանխարգելումը, եթե փոխպատվաստումից հետո հարուցչի մաքրում և փոխպատվաստումից առաջ լյարդի ֆունկցիայի բարելավում է տեղի ունեցել:

Լյարդի (graft infection) պատվաստանյութով վարակի կանխարգելումը զգալիորեն նպաստում է փոխպատվաստման կառավարման գործընթացին: Բացի այդ, լյարդի ֆունկցիայի բարելավումը ենթադրում է որոշ հիվանդների՝ փոխպատվաստման ցուցակից հանումը [79], համապատասխան ռազմավարության մշակում ներկայումս պատվաստվող օրգանների պակասի պատճառով [80]: Սակայն, հակահարուցչային թերապիան չի կարելի կանխատեսել փոխպատվաստմանը սպասող հիվանդների համար, ուստի հիվանդը կարող է փոխպատվաստվել՝ նախքան հարուցչի մաքրվելը:

Ի վերջո, եթե հիվանդին հանում են ցուցակից, պահպանվում է հիվանդ լյարդի՝ հետագա չհամակշռված ռիսկը. HCC-ի պատահականությունը և մահվան ռիսկը հաշվի առնելով՝ նա կարող է կորցնել բուժվելու հնարավորությունը թե՛ լյարդային հիվանդությունից և թե՛ վարակից, քանի որ HCV վարակի բուժմանը փոխպատվաստման ենթարկված հիվանդների մեծամասնության մոտ կարելի է հասնել թերապիայի միջոցով:

HCV-ի 1-ին և 4-րդ գենոտիպերի վարակակիր հիվանդների մոտ հայեցակարգի ապացույցի ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ սոֆոսբուվիրի և ռիբավիրինի նշանակումը մի քանի շաբաթվա ընթացքում՝ նախքան փոխպատվաստումը, կանխարգելել է HCV պատվաստանյութով վարակվածությունը՝ բուժված հիվանդների մեծամասնության դեպքում [81]: Այնուամենայնիվ, այս համակցությունը արդյունավետ չէ, այդ պատճառով չի առաջարկվում այս գենոտիպերով վարակված հիվանդներին: Պրոտեազ ինգիբիտորների կիրառումը չի առաջարկվում Child-Pugh B- ով և հակացուցված է Child-Pugh C-ով չհամակշռված ցիռոզով հիվանդներին՝ դեղամիջոցների էականորեն բարձր խտությունների պատճառով, որը կապված է այս հիվանդների դեղաթունավորման ռիսկի հետ: Պրոտեազ ինգիբիտորները չպետք է նաև օգտագործվեն համակշռված ցիռոզով, նախկինում չհամակշռված պատմություն ունեցող հիվանդների կողմից, քանզի չհամակշռվածության դեպքերի մասին հայտնել են բուժման ընթացքում [82,83]:

Այսպիսով, փոխպատվաստման ցուցակում չհամակշռված ցիռոզով հիվանդների բուժումը պետք է հիմնված լինի սոֆոսբուվիրի և NS5A-ի ինգիբիտորի, մասնավորապես՝ լեդիպասվիրի, վելպատասվիրի կամ դակլատասվիրի համակցության վրա:

SOLAR-1 փորձարկման ժամանակ 1 կամ 4 գենոտիպով վարակված չհամակշռված ցիռոզով հիվանդները բուժվել են հաստատագրված չափաբաժնով՝ սոֆոսբուվիր և լեդիպասվիր համակցությամբ, առանց ռիբավիրինի՝ 12-ից 24 շաբաթվա ընթացքում:

SVR12- ի չափանիշները կազմել են 87% (26/30) և 89% (24/27) 12 և 24 շաբաթվա թերապիայից հետո՝ Child-Pugh B-ով հիվանդների մոտ, 86% (19/22) և 87% (20/23) 12 և 24 շաբաթյա թերապիայից հետո, համապատասխանաբար, Child-Pugh C-ով հիվանդների մոտ: MELD-ը և Child-Pugh միավորները բարելավվել են բուժված հիվանդների մոտավորապես կեսի մոտ [84]:

SOLAR-2 փորձարկման նախագիծը նույնն էր, ինչ որ 1-ին կամ 4-րդ գենոտիպով վարակված չհամակշռված ցիռոզով հիվանդների դեպքում, որոնք ստացել էին նույն բուժման ռեժիմները:

SVR12 ցուցանիշները եղել են 87% (20/23) և 96% (22/23) 12 և 24 շաբաթ թերապիայից հետո, համապատասխանաբար, Child-Pugh B-ով հիվանդների մոտ. դրանք կազմել են 85% (17/20) և 78% (18/23) 12 և 24 շաբաթ թերապիայից հետո՝ Child-Pugh C- ի հիվանդների մոտ: MELD և Child -Pugh- ի միավորները բարելավվել են բուժումն անցած հիվանդների մոտավորապես կեսի մոտ [85]:

ASTRAL-4 ուսումնասիրության մեջ Child-Pugh B-ով, չհամակշռված ցիռոզով, գենոտիպեր 1-ից 4-ով վարակված հիվանդները ընտրվել էին պատահական սկզբունքով՝ ստանալու հաստատագրված չափաբաժնով սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի համակցություն 12 շաբաթվա ընթացքում՝ առանց ռիբավիրինի, 12 շաբաթ՝ քաշի վրա հիմնված չափաբաժնով՝ ռիբավիրինով, կամ 24 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի: SVR12 ցուցանիշները՝ բուժման այս երեք ռեժիմներով, համապատասխանաբար եղել են 88% (44/50), 94% (51/54) և 93% (51/55) գենոտիպ 1a վարակով, 89% (16/18), 100% (14/14) և 88%(14/16)՝ գենոտիպ 1b վարակով, 100% (4/4), 100% (4/4) և 75% (3/4)՝ գենոտիպ 2 վարակով, 50% (7/14), 85% (11/13) և 50% (6/12)՝ գենոտիպ 3 վարակով, 100% (4/4), 100% (2/2) և 100% (2/2)՝ գենոտիպ 4 վարակով հիվանդների մոտ: Սոֆոսբուվիրի, վելպատասվիրի և ռիբավիրինի ոչ մի համակցություն 24 շաբաթվա ընթացքում չի կիրառվել [86]:

Խորհուրդներ

- չհամակշռված ցիռոզի, առանց HCC հիվանդները, ովքեր սպասում են լյարդի փոխպատվաստմանը, և որոնց MELD միավորը <18-20 է, կարող են բուժում ստանալ՝ նախքան լյարդի փոխպատվաստումը: Բուժումը պետք է սկսվի հնարավորինս շուտ, որպեսզի ավարտվի լիարժեք բուժման կուրսը փոխպատվաստումից առաջ և գնահատվի հարուցչի մաքրման ազդեցությունը լյարդի ֆունկցիայի վրա, քանի որ լյարդի ֆունկցիայի զգալի բարելավումը կարող է ընտրված դեպքերի ցուցակագրումից հիվանդին դուրս թողնել (B1):
- Պրոտեազի ինգիբիտորը չպետք է կիրառվի մանկական հեպատիտ B-ով կամ C-ով և չհամակշռված ցիռոզով հիվանդների դեպքում (A1):
- չհամակշռված ցիռոզով, առանց HCC-ի հիվանդները, ովքեր սպասում են լյարդի փոխպատվաստմանը, ում MELD միավորը <18-20 է, կարող են բուժվել հետևյալ համակցություններից որևէ մեկով՝ սոֆոսբուվիրով և լեդիպասվիրով, սոֆոսբուվիրով և վելպատասվիրով, կամ սոֆոսբուվիրով և դակլատասվիրով, օրական քաշի հիման վրա՝ ռիբավիրինով (1000 կամ 1200 մգ՝ <75 կգ կամ ≥75 կգ քաշով հիվանդների դեպքում՝ համապատասխանաբար): Այս հիվանդների համար, ռիբավիրինի կուրսը կարելի է սկսել

օրական 600 մգ չափաբաժնով, ինչպես նաև զգալիորեն հարմարեցված չափաբաժնով՝ կախված տանելիության աստիճանից (A1):

- Չհամակշռված ցիռոզով հիվանդները, առանց HCC և MELD <18-20 միավորով, HCV գենոտիպեր 1-ով, 4-ով, 5-ով կամ 6-ով վարակված հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրով և լեդիպասվիրով, սոֆոսբուվիրով և վելպատասվիրով, կամ սոֆոսբուվիրով և դակլատասվիրով 12 շաբաթ՝ ռիբավիրինով (**A1**):
- Չհամակշռված ցիռոզով, առանց HCC-ի և MELD <18-20 միավորով, HCV գենոտիպ 2-ով վարակված հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրով և վելպատասվիրով կամ սոֆոսբուվիրով և դակլատասվիրով 12 շաբաթ՝ ռիբավիրինով (B1):
- Չհամակշռված ցիռոզով, առանց HCC-ի և MELD <18-20 միավորով, HCV գենոտիպ 3-ով հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրով և վելպատասվիրով կամ սոֆոսբուվիրով և դակլատասվիրով 24 շաբաթ՝ ռիբավիրինով (B1):
- Չհամակշռված ցիռոզով, ռիբավիրինի օգտագործման հակացուցումներով կամ ռիբավիրինի վատ տանելիությամբ հիվանդները բուժման ընթացքում պետք է ստանան հաստատված չափաբաժնով սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի համակցություն (գենոտիպեր 1, 4, 5 կամ 6), հաստատված չափաբաժնով սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի համակցություն (բոլոր գենոտիպերով), կամ սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցությամբ (բոլոր գենոտիպեր) 24 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (B1):
- Լյարդի փոխպատվաստման համար հերթագրված, չհամակշռված ցիռոզով տառապող հիվանդների անվտանգության տվյալների սահմանափակ քանակի պատճառով անհրաժեշտ է նրանց հաճախակի կլինիկական և լաբորատոր հետազոտումը (**B2**):
- Չհամակշռված ցիռոզով, առանց HCC-ի, լյարդի փոխպատվաստման համար հերթագրված հիվանդները, ում MELD միավորը ≥18-20 է, պետք է ենթարկվեն փոխպատվաստման առաջին հերթին՝ առանց հակավարակիչ բուժման: HCV վարակը պետք է բուժվի լյարդի փոխպատվաստումից հետո (**B1**):
- Չհամակշռված ցիռոզով, առանց HCC-ի և MELD <18-20 միավորով հիվանդները, որոնք սպասում են լյարդի փոխպատվաստմանը, կարող են բուժվել փոխպատվաստումից առաջ, եթե պատվաստանյութին սպասելու ժամկետը գերազանցում է 6 ամիսը՝ կախված կոնկրետ իրավիճակից (**B1**):

HCC-ով, առանց ցիռոզի կամ համակշռված ցիռոզով, լյարդի փոխպատվաստման ցուցումով հիվանդները

HCC-ով, առանց ցիռոզի կամ համակշռված ցիռոզով *լյարդի փոխպատվաստման ցուցումով հիվանդները* կարող են հեպատիտ C-ի դեմ բուժում ստանալ լյարդի փոխպատվաստումից առաջ: Անշուշտ, բուժումը չի հետաձգի փոխպատվաստումը, ավելին՝ կկանխարգելի վարակի ռեցիդիվը և կբարելավի հետփոխպատվաստման հետագա կանխատեսումները: Այդպիսի հիվանդների բուժումը նույնն է, ինչ առանց ցիռոզի կամ համակշռված ցիռոզով հիվանդներինը, ովքեր չունեն HCC-ի վարակը, ինչպես նաև կարևոր է HCV-ի գենոտիպը թերապիայից առաջ և լյարդային հիվանդության ծանրությունը (տե՛ս ընդհանուր Խորհուրդները):

Խորհուրդներ

- HCC-ով լյարդի փոխպատվաստման համար հերթագրված հակահարուցչային բուժման ցուցումով հիվանդների բուժման կուրսը կարող է սկսվել հնարավորինս շուտ, որպեսզի լիարժեք բուժումն ավարտվի մինչև փոխպատվաստումը (**B1**):
- HCC-ով, համակշռված մանկական (Child-Pugh A) ցիռոզով տառապող կամ առանց դրա հիվանդները, ովքեր հերթագրված են լյարդի փոխպատվաստման համար, պետք է բուժում ստանան փոխպատվաստումից առաջ՝ համաձայն համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա և HCC-ով հիվանդների վերաբերյալ ընդհանուր Խորհուրդների (**B1**):

Լյարդի փոխպատվաստման կրկնությունը

HCV-ի վարակի ռեցիդիվը համատարած է հայտնաբերվող HCV RNA-ով հիվանդների մոտ լյարդի փոխպատվաստման ժամանակաշրջանում [78]: HCV-ին վերաբերող լյարդային հիվանդության ընթացքն արագանում է լյարդի փոխպատվաստման ռեցիպիենտների մոտ, և մոտավորապես մեկ երրորդի մոտ զարգանում է ցիռոզ փոխպատվաստմանը հաջորդող 5 տարիների ընթացքում [90,91]: Սուր խոլեստատիկ հեպատիտով և չափավորից մինչև էքստենսիվ ֆիբրոզով կամ դրունքային հիպերտենզիայով հիվանդները փոխպատվաստմանը հաջորդող մեկ տարին պատվաստումը կորցնելու բարձր ռիսկ ունեն և պետք է անհապաղ ընդունեն հակահարուցչային թերապիա [92,93]:

HCV–ով վարակված, լյարդի փոխպատվաստման ռեցիպիենտների մոտ, ովքեր ստանում են սոֆոսբուվիրի և ռիբավիրինիի համակցություն 24 –ից մինչև 48 շաբաթ, ցուցաբերել են HCV-ի մաքրման դրական ազդեցություն լյարդային ֆունկցիայի, նաև փոխպատվաստման արդյունքում կյանքի տևողության երկարացման վրա: Կալցինևրինի ինգիբիտորի չափաբաժնի հարմարեցման անհրաժեշտություն չկա սոֆոսբուվիրի և տակրոլիմուսի կամ ցիկլոսպորինի նշանակալի փոխազդեցության բացակայության շնորհիվ [94,95]: SOLAR-1 փորձարկման մեջ փոխպատվաստման ռեցիպիենտները HCV գենոտիպ 1-ի կամ 4-ի կրկնությունը բուժվել է հաստատված չափաբաժնով՝ սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի համակցությամբ, 12 կամ 24 շաբաթ՝ ռիբավիրինի հետ:

Ռիբավիրինով 12 շաբաթվա ընթացքում բուժված հիվանդների մոտ SVR12 ցուցանիշները եղել են 96% (53/55)՝ առանց ցիռոզի, 96% (25/26)՝ համակշռված (Child-Pugh A) ցիռոզով, 85% (22/26)՝ Child-Pugh B չհամակշռված ցիռոզով և 60% (3/5)՝ Child-Pugh C չհամակշռված ցիռոզով հիվանդների մոտ: SVR12 ցուցանիշները ավելի բարձր չէին ռիբավիրինով 24 շաբաթ բուժում ստացած հիվանդների մոտ՝ 98% (55/56), 96% (24/25), 88% (23/26) և 75% (3/4),համապատասխանաբար [84]): Նմանատիպ արդյունքներ էին գրանցվել SOLAR-2 ուսումնասիրության արդյունքում՝ գենոտիպ 1-ով նույն բուժման ռեժիմները ստացող հիվանդների մոտ: Ռիբավիրինով 12 շաբաթ բուժված հիվանդների մոտ SVR12 ցուցանիշները եղել են 93% (42/45)՝ առանց ցիռոզի, 100%(30/30)՝ Child-Pugh A համակշռված ցիռոզով, 95%(19/20)՝ Child-Pugh B չհամակշռված ցիռոզով և 50% (1/2) Child-Pugh C չհամակշռված ցիռոզով հիվանդների մոտ: 24 շաբաթ բուժվող հիվանդների մոտ SVR12 նորմերը կազմել են 100% (44/44), 96% (27/28), 100% (20/20), և 80% (4/5), համապատասխանաբար: Գենոտիպ 4-ով վարակված 25-ից 27 հիվանդներ հասել են SVR12 [85]:

ALLY-1 փորձարկման մեջ լյարդի փոխպատվաստում ստացած հիվանդների մոտ, ովքեր բուժվել են սոֆոսբուվիրի, դակլատասվիրի և ռիբավիրինի համակցությամբ 12 շաբաթ, SVR-ին հասել էին 95% (39/41) գենոտիպ 1-ով և 91% (10/11) գենոտիպ 3-ով հիվանդները [66]: Սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի համակցության հաստատված չափաբաժնով փորձարումը շարունակվում է լյարդի փոխպատվաստման ենթարկված, HCV-ի կրկնությամբ հիվանդների շրջանում:

Մի շարք իրական ուսումնասիրություններում հայտնվել է լյարդի փոխպատվաստում անցած, HCV-ի կրկնությամբ սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի կամ դակլատասվիրի համակցությունով բուժվող հիվանդների SVR ցուցանիշների մասին: Օրինակ՝ TRIO իրական խմբայիրն ուսումնասիրության մեջ SVR12-ին հասել էին 97% (34/35) գենոտիպ 1-ով լյարդի ռեցիպիենտները, որոնց բուժել էին 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի, և 100% (19/19)՝ 12 շաբաթ ռիբավիրինով բուժվածները [96]: Մեկ այլ ուսումնասիրության համաձայն՝ SVR12–ին հասել էին 12-ից 24 շաբաթվա ընթացքում սոֆոսբուվիրով և լեդիպասվիրով՝ առանց ռիբավիրինի և ռիբավիրինով, բուժված հիվանդների 97% (29/30): 25 հիվանդներից 15-ի մոտ, որոնք ստանում էին ռիբավիրին, դրա նշանակումը ստիպված էին դադարեցնել՝ սաստիկ սակավարյունության պատճառով [97]: CUPILT խմբային ուսումնասիրությունում SVR12-ին հասել էր 12 շաբաթվա ընթացքում սոֆոսբուվիրով և դակլատասվիրով՝ առանց ռիբավիրինի, բուժում ստացած հիվանդների 100%-ը (21/21), 12 շաբաթվա ընթացքում սոֆոսբուվիրով և դակլատասվիրով՝ առանց ռիբավիրինի, բուժում ստացածների 75%-ը (3/4), 24 շաբաթ սոֆոսբուվիրով և դակլատասվիրով՝ առանց ռիբավիրինի, բուժում ստացածների 97% (67/68) և 24 շաբաթվա ընթացքում սոֆոսբուվիրով և դակլատասվիրով՝ առանց ռիբավիրինի, բուժում ստացած հիվանդների 95%-ը(42/44): Ամենատարածված անբարենպաստ իրավիճակը սակավարյունությունն էր, որը զգալիորեն ավելացել էր ռիբավիրինի կիրառման արդյունքում (18% vs.56%) [98]:

Արդյո՞ք ռիբավիրինի կարիքը կա լյարդի փոխպատվաստումն անցնող բոլոր հիվանդների համար՝ սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի համակցության հաստատված չափաբաժիններում, սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի համակցության և հաստատված չափաբաժնով սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցության հետ, դեռևս պետք է պարզել:

Ռիտոնավիրով խթանված պարիտապրևիրի, օմբիտասվիրի և դակլատասվիրի համակցությամբ, ռիբավիրինի հետ 24 շաբաթվա հակահարուցչային արդյունավետությունը և անվտանգությունը ստուգվել է HCV գենոտիպ 1-ով, լյարդի փոխպատվաստում ստացած 34 հիվանդների մոտ [99]: Նրանք բոլորը լյարդի փոխպատվաստումից հետո բուժում չստացած, F0-ից մինչև F2 ֆիբրոզով հիվանդներ էին: Բոլորը, բացառությամբ մեկի, հասել էին SVR12-ի, մինչդեռ հիվանդների միայն 6%-ի մոտ էին գրանցվել ծանր անբարենպաստ վիճակներ, 17%-ը՝ սակավարունություն և մեկ հիվանդ ստիպված էր դադարեցնել թերապիան: Դեղամիջոցների փոխազդեցության պատճառով ռիտոնավիրի և պարիտոպրևիրի, տակրոլիմուսի կամ ցիկլոսպորինի չափաբաժինների համապատասխանեցում պահանջվեց բուժման ընթացքում: Այդ համակցությունը չպետք է նշանակվի էվերոլիմուսի հետ: Հաստատված չափաբաժնով գրազոպրևիրի և էլբասվիրի համակցության վերաբերյալ որևէ տվյալ չի հաղորդվել լյարդի փոխպատվաստման ենթարկված հիվանդների մոտ: Իմունաընկճող մի շարք դեղորայքի փոխազդեցության պատճառով պահանջվել է չափաբաժնի համապատասխանեցում:

Սակայն այս համակցությունը հակացուցված է ցիկլոսպորին ստացող հիվանդներին:

Նույն փոխազդեցության մասին հաղորդվել է սիմեպրևիրի դեպքում:

Այսպիսով, բուժման ռեժիմները, որոնք ներառում են պրոտեազ ինգիբիտոր, արդյունավետ չեն լյարդի փոխպատվաստումից հետո HCV-ի բուժման համար:

Խորհուրդներ

• Փոխպատվաստմանը հաջորդող HCV վարակի ռեցիդիվով բոլոր հիվանդները պետք է հաշվառվեն թերապիայի համար (A1):

• Բուժումը պետք է սկսվի լյարդի փոխպատվաստումից հետո, կատարյալ կլինի, եթե դա իրականցվի հնարավորինս վաղ շրջանում, երբ հիվանդի վիճակը կայուն է (սովորաբար՝ փոխպատվաստումից 3 ամիս անց), քանի որ SVR12-ի ցուցանիշը նվազում է փոխպատվաստմանը հաջորդող, զարգացած լյարդային հիվանդությամբ հիվանդների մոտ (**A1**):

• Փոխպատվաստումից հետո սուր խոլեստատիկ հեպատիտը կամ միջինից դեպի ուժգին ֆիբրոզի. նաև դրունքային հիպերտենզիայի առկայությունը կանխատեսում է հիվանդության արագ զարգացում և պատվաստուկի կորուստ, ինչպես նաև մատնանշում հակահարուցչային բուժումը (**A1**):

• Փոխպատվաստմանը հաջորդող HCV գենոտիպ 1, 4, 5 կամ 6 վարակի ռեցիդիվով, առանց ցիռոզի (F0-F3), համակշռված մանկական (Child-Pugh A) կամ չհամակշռված (Child-Pugh B կամ C) ցիռոզով հիվանդները պետք է բուժվեն հաստատված չափաբաժնով՝ սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի կամ սոֆոսբուվիրի և դակլկատասվիրի համակցություններով 12 շաբաթ, օրական քաշի վրա հիմնված՝ ռիբավիրինով (1000 կամ 1200 մգ՝ <75կգ կամ ≥75 կգ քաշով հիվանդների դեպքում՝ համապատասխանաբար), առանց իմունաընկճող դեղորայքի չափաբաժնի հարմարեցնելու անհրաժեշտության (էվերոլիմուսի հավանական բացառությամբ) (**A1**):

• Փոխպատվաստմանը հաջորդող HCV գենոտիպ 2-ով, առանց ցիռոզի (F0-F3), համակշռված մանկական (Child-Pugh A) ցիռոզով կամ չհամակշռված (Child-Pugh B կամ C) ցիռոզով հիվանդներին անհրաժեշտ է բուժել սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցությամբ 12 շաբաթ, օրական քաշի վրա հիմնված՝ ռիբավիրինով (1000 կամ 1200 մգ՝ <75կգ կամ ≥75 կգ քաշով հիվանդների դեպքում՝ համապատասխանաբար), առանց իմունաընկճող դեղորայքի չափաբաժնի հարմարեցնելու անհրաժեշտության (էվերոլիմուսի հավանական բացառությամբ) (**B1**):

• Փոխպատվաստմանը հաջորդող HCV գենոտիպ 3-ի կրնությունը պետք է բուժվի սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցությամբ 24 շաբաթ՝ անկախ լյարդային հիվանդության փուլի, օրական քաշի վրա հիմնված՝ ռիբավիրինով (1000 կամ 1200 մգ՝ <75կգ կամ ≥75 կգ քաշով հիվանդների դեպքում, համապատասխանաբար), առանց իմունաընկճող դեղորայքի չափաբաժնի հարմարեցնելու անհրաժեշտության (էվերոլիմուսի հավանական բացառությամբ) **B1:**

• Փոխպատվաստմանը հաջորդող HCV-ի, առանց ցիռոզի (F0-F3), գենոտիպերի կրկնությամբ, համակշռված մանկական (Child-Pugh A) ցիռոզով կամ չհամակշռված (Child-Pugh B կամ C) ցիռոզով հիվանդները կարող են բուժվել հաստատված չափաբաժնով՝ սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի համակցությամբ, 12 շաբաթ (24 շաբաթ գենոտիպ 3 և չհամակշռված (Child-Pugh B կամ C) ցիռոզով հիվանդների մոտ), օրական քաշի վրա հիմնված՝ ռիբավիրինով (1000 կամ 1200 մգ՝ <75 կգ կամ ≥75 կգ քաշով հիվանդների դեպքում՝ համապատասխանաբար), հենց որ շարունակվող ուսումնասիրությունների, մասնավորապես՝ դեղամիջոցների և իմունաընկճող դեղահաբերի՝ միմյանց հետ ունեցած փոխազդեցության արդյունքները ներկայացվեն (**C2**):

• Չհամակշռված ցիռոզով հիվանդների մոտ ռիբավիրինի կիրառումը կարելի է սկսել օրական 600 մգ չափաբաժնով՝ հետագայում հարմարեցնելով այն՝ տանելիությամբ պայմանավորված (**B1**):

• Ռիբավիրինի օգտագործման հանդեպ հակացուցումներով կամ այդ դեղամիոցի վատ տանելիությամբ հիվանդները բուժման ընթացքում պետք է ստանան հաստատված չափաբաժնով՝ սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի համակցությամբ (գենոտիպեր 1, 4, 5 կամ 6), հաստատված չափաբաժնով՝ սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի համակցությամբ (բոլոր գենոտիպերը), կամ սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցությամբ (բոլոր գենոտիպերը) 24 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (**B1**):

• Ռիբավիրինի կարիքը լյարդի փոխպատվաստումից հետո առանց ցիռոզի կամ համակշռված մանկական ցիռոզով (Child-Pugh A) հիվանդների մոտ չի առաջացել և հետագա հետազոտման անհրաժեշտություն ունի (**C2**):

Չհամակշռված ցիռոզով, առանց լյարդի փոխպատվաստման ցուցման հիվանդները

Հակա-HCV թերապիայի գլխավոր նպատակն է բարելավել չհամակշռված ցիռոզով (Child-Pugh B կամ C-ով) փոխպատվաստմանը սպասողների ցուցակում չընդգրկված հիվանդների լյարդային ֆունկցիան և երկարացնել կյանքի տևողությունը:

Մի շարք ուսումնասիրություններում ցուցադրվել են SVR-ի բարձր ցուցանիշներ՝ Child-Pugh B-ով և C-ով հիվանդների, չհամակշռված ցիռոզով անձանց մոտ լյարդի ֆունկցիայի վրա թերապևտիկ հարուցչային մաքրման պարզ ազդեցության, բիլիռուբինի, ալբումինի և INR արժեքների շոշափելի բարելավման հետ մեկտեղ, և ներկայացվել որպես արդյունք՝ MELD-ի և Child-Pugh միավորները հիվանդների մեկ երրորդից մինչև կեսի մոտ [66,80,85,86,94]: Միևնույն արդյունքների մասին էին հայտնվել իրական ուսումնասիրություններում [87,89,100,101]: Child-Pugh B ցիռոզով հիվանդները ավելի շատ օգուտ էին քաղել հարուցչային մաքրումից, անբարենպաստ վիճակներից զերծ՝ 15 ամիս վերապրելու պայմաններում, քան Child-Pugh C ցիռոզի դեպքում [87]: Այս ուսումնասիրությունների արդյունքներն ամփոփվել են նշված աշխատության մեջ: Երկարաժամկետ կլինիկական զննությունների տվյալները բացակայում են:

Խորհուրդներ

• Չհամակշռված ցիռոզով (Child-Pugh B և մանկական Child-Pugh C մինչև 12 միավորով) հիվանդները, որոնք հերթագրված չեն լյարդի փոխպատվաստման համար, առանց ուղեկցող համահիվանդության, ինչը կարող է ազդել իրենց կյանքի վրա, պետք է անհապաղ բուժվեն (A1):

• Պրոտեազների ինգիբիտորները չպետք է օգտագործվեն մանկական Child-Pugh B հիվանդների համար և հակացուցված են Child-Pugh C-ի չհամակշռված ցիռոզի դեպքում (A1):

• Չհամակշռված ցիռոզով հիվանդները, որոնք հերթագրված չեն լյարդի փոխպատվաստման համար, պետք է բուժվեն հետևյալ համակցություններից մեկով՝ սոֆոսբուվիր և լեդիպասվիր, սոֆոսբուվիր և վելպատասվիր կամ սոֆոսբուվիր և դակլատասվիր, ամենօրյա քաշի հիման վրա՝ ռիբավիրինով (1000 կամ 1200 մգ՝ <75 կգ կամ ≥75 կգ քաշով հիվանդների դեպքում, համապատասխանաբար): Այդ հիվանդների մոտ ռիբավիրինի չափաբաժինը կարելի է սկսել օրական 600 մգ-ից, ինչը հետագայում կարող է վերանայվել տանելիությունից կախված (A1):

• Չհամակշռված ցիռոզով հիվանդները, ովքեր հերթագրված չեն լյարդի փոխպատվաստման համար և վարակված են HCV գենոտիպ 1, 4, 5 կամ 6-ով, պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրով և լեդիպասվիրով, սոֆոսբուվիրով և վելպատասվիրով կամ սոֆոսբուվիրով և դակլատասվիրով 12 շաբաթ՝ ռիբավիրինով (**A1**):

• չհամակշռված ցիռոզով հիվանդները, ովքեր հերթագրված չեն լյարդի փոխպատվաստման համար և վարակված են HCV գենոտիպ 2-ով, պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրով և վելպատասվիրով կամ սոֆոսբուվիրով և դակլատասվիրով 12 շաբաթ՝ ռիբավիրինով (**A1**):

• Չհամակշռված ցիռոզով հիվանդները, ովքեր հերթագրված չեն լյարդի փոխպատվաստման համար և վարակված են HCV գենոտիպ 3-ով, պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրով և վելպատասվիրով կամ սոֆոսբուվիրով և դակլատասվիրով 24 շաբաթ՝ ռիբավիրինի հետ (**A1**):

• Չհամակշռված ցիռոզով հիվանդները, ովքեր հերթագրված չեն լյարդի փոխպատվաստման համար և ունեն հակացուցումներ ռիբավիրինի օգտագործման հանդեպ կամ վատ են տանում բուժումը, պետք է ստանան հաստատված չափաբաժնով սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի համակցություն (գենոտիպեր 1, 4, 5 կամ 6), հաստատված չափաբաժնով սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի համակցություն (բոլոր գենոտիպեր) կամ էլ սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցություն (բոլոր գենոտիպեր) 24 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (**B2**):

• Չհամակշռված ցիռոզով հիվանդների վերաբերյալ հաղորդված անվտանգության տվյալների սահմանափակ քանակի պատճառով անհրաժեշտություն է դառնում նրանց հաճախակի կլինիկական և լաբորատոր հետազոտումը (**B2**):

HCC–ով, առանց լյարդի փոխպատվաստման ցուցման հիվանդներ

HCC-ով, առանց լյարդի փոխպատվաստման ցուցումների հիվանդների մոտ HCV-ն հանդիսանում է HCC-ով վարակի հիմնական պատճառն ամբողջ աշխարհում, և HCV-ի հետ կապված՝ HCC-ով հիվանդության և դրանով պայմանավորված մահացության թիվն աճում է հատկապես բարձր եկամուտներով տարածաշրջաններում: HCC-ն հանդիպում է ցիռոզով հիվանդների՝ տարեկան 1–ից 7%-ի մոտ:

Ռիսկը՝ այլ գործոնների թվում, կապված է ֆիբրոզի ծանրության հետ: Հայտնաբերվել է, որ SVR-ի պատճառներից է լյարդային հիվանդությունից մահացության և HCC-ի ռիսկի կրճատումը: Մի շարք մետաանալիզների միջոցով հաշվարկվել է SVR-ի և HCC-ի ռիսկի կրճատման միջև գոյություն ունեցող կապը, ինչն ենթադրում է, որ SVR-ը կապված է HCC-ի պատահականության կրճատման հետ՝ միջնաժամկետ և երկարաժամկետ հեռանկարում [102,103]: Այնուամենայնիվ, այդ ուսումնասիրությունների մեծամասնությունը դիտարկային և ռետրոսպեկտիվ են և հիմնված են եղել SVR-ի վրա, որին հասել են IFN-ի բուժումների հիման վրա:

Ցուցադրվել է, որ IFN-ը բարելավում է HCV-ի հեռացման կամ ռեզեկցիային հաջորդող արդյունքները: Արդյոք SVR-ի բարձր ցուցանիշներին հասնում են նոր, առանց IFN-ի ռեժիմների միջոցով՝ կրճատելով կրկնության ռիսկը, որը հաջորդում է HCC-ի հեռացմանը կամ ռեզեկցիային, ներկայումս վիճելի է: Իսկապես, անսպասելիորեն վաղ HCC-ի կրկնության մասին հայտնել են երկու ռետրոսպեկտիվ ուսումնասիրություններում՝ HCV-ի հետ կապված HCC-ով հիվանդների մոտ, որոնք ենթարկվել են բուժման ընթացակարգերի, և ապա բուժվել՝ առանց IFN-ի ռեժիմների, և շատ դեպքերում ապաքինվել HCV-ից [104,105]: Հիվանդների թվի սակավության, ուսումնասիրությունների ռետրոսպեկտիվ բնույթի և վերահսկողների պակասի պատճառով հեղինակները հետևության են եկել, որ իրենց դիտարկումները պետք է համարվեն որպես նախազգուշացում՝ ավելի լայնամասշտաբ գնահատման նախաձեռնության համար:

Հակասական արդյունքները հրապարակվել են այլ խմբերի կողմից՝ հայտնելով DAA-ի հիման վրա ռեժիմների, HCC-ի կրկնման վրա ազդեցության ապացույցների պակասի մասին, բուժիչ HCC-ի թերապիա անցած հիվանդների մոտ [106–108]: Այսպիսով, հետագա տվյալներ են պահանջվում՝ բարձր արդյունավետությամբ, առանց IFN –ի ռեժիմների ազդեցությունը ռեզեկցիային և հեռացմանը հաջորդող ընթացիկ HCC-ի կարճաժամկետ, միջնաժամկետ և երկարաժամկետ ռիսկերի վրա գնահատելու համար:

Խորհուրդներ

• Չնայած հակավիրուսային թերապիայի երկարաժամկետ օգտակարությունը կրճատելու համար HCC-ի ռիսկը, HCV-ի հետ կապված, HCC-ի հեռացմանը կամ ռեզեկցիայի ենթարկված հիվանդների մոտ անհայտ է, այս հիվանդները հաճախ են ունենում զարգացած ֆիբրոզ և պետք է ստանան համապատասխան հակահարուցչային թերապիա իրենց լյարդային հիվանդության դեմ՝ հետևելով վերը նշված Խորհուրդներին՝ ըստ HCV-ի գենոտիպի նախորդ թերապիայի և թաքնված լյարդային հիվանդության ծանրության (եթե ապագա ուսումնասիրություններում չապացուցվի, որ հակահարուցչային թերապիան վնասակար է) (**B2**)։

Հատուկ խմբերի բուժումը

Հեպատիտ B-ի համավարակը

HCV-HBV-ով համավարակված հիվանդների մոտ, HBV DNA-ի մակարդակը հաճախ ցածր է կամ անհայտնաբերելի, չնայած նրան, որ այն կարող է անընդհատ տատանվել, և HCV-ն սովորաբար քրոնիկ հեպատիկ գործունեության հիմնական առաջատարն է։

Հիվանդները պետք է մանրամասն բնութագրվեն և՛ HBV-ի, և՛ HCV-ի կրկնվող վիճակի վերաբերյալ՝ փնտրելով նաև հեպատիտ դելտա հարուցչի վարակը։ Երբ HCV-ն կրկնվում է՝ առաջացնելով լյարդային հիվանդություն, այն պետք է բուժվի՝ հետևելով նույն կանոններին, որոնք կիրառվում էին HCV-ի մոնովարակով հիվանդների դեպքում։

Գոյություն ունի HBV-ի կրկին ակտիվացման հնարավոր ռիսկ HCV-ի ընթացքում կամ մաքրումից հետո, սակայն ռիսկն անկանխատեսելի է [109]։ Հիվանդները, որոնք սկսել են DAA-ի վրա հիմնված բուժում հեպատիտ C-ից, պետք է ստուգում անցնեն HBs հակածնի, հակա-HBc հակամարմինների և հակա-HBs հակամարմինների վերաբերյալ։

Եթե HB հակածինն առկա է, կամ HBV DNA-ը հայտնաբերվում է HBs-ում, հակածին-բացասական, հակա-HBc հակամարմին-դրական հիվանդները (<<գաղտնի>> հեպատիտ B), հարակից HBV նյուկլեոսիդ/նյուկլեոտիդների նման թերապիա է նշանակվում։ Շիճուկի ամինոտրանսֆերազի մակարդակների ասսիդուոզ (Assiduous) մշտադիտարկումը ցուցվում է հակա-HBs և հակա-HBc հակամարմին-դրական հիվանդներին։

Խորհուրդներ

• Հեպատիտ B-ով համավարակված հիվանդները պետք է բուժվեն նույն ռեժիմային համակարգով, ինչպիսիք կիրառվում են հեպատիտ C-ով միավարկված հիվանդների դեպքում (**B1**):

• Եթե հայտնաբերվում է քրոնիկական հեպատիտ B կամ <<գաղտնի>> HBV վարակը, պետք է նշանակվի հեպատիտ B-ի անալոգային նուկլեոսիդ/նուկլեոտիդ թերապիան (**B1**):

Հեպատիտ C-ի իմունային միակցությամբ միջնորդավորված դրսևորումները

Քրոնիկ HCV վարակի ծանր համակարգային իմուն միակցություններով միջնորդավորված մի շարք դրսևորումներ են նկաագրվել: Խառը կրիոգլոբուլինեմիաներ են թաքնված. B ավշային էքսպանսիան կարող է առաջացնել համակարգային վասկուլիտ, որի դեպքում բազմաթիվ օրգաններ են ներգրավված իմունային միակցությամբ, անոթային տեղափոխության արդյունքում: Խառը կրիոգլոբուլինեմիայի բուժումն հիմնված է սովորական (հակահարուցչային) կամ իմունաընկճող թերապիայի վրա: Վերջին ուսումնասիրությունները ենթադրում են, որ առանց IFN-ի ռեժիմներով առաջացած SVR-ը կապված է եղել խառը կրիոգլոբուլինեմիայի կլինիկական դրսևորումների բարելավման հետ: [110,111]. Ռիտուքսիմաբը՝ հակա-CD20 մոնոկլոն հակամարմինը, օգտագործվել է թե՛ մաշկի և թե՛ օրգանների ներգրավման հետ:

Գոյություն ունի կարևոր կապ հեպատիտ C-ի ու B-ի բջջային ոչ-Հոչկինի լիմֆոմայի միջև: Դիֆուզային մեծ B բջջային լիմֆոման ամենատարածված տեսակն է: Հիվանդությունը բուժվում է ստանդարտից դուրս R-CHOP ռեժիմներով. պարզվել է, որ ռիտուքսինաբի արդյունքն ուժեղանում է՝ չնայած նրան, որ ռիտուքսինաբը կարող է մեծացնել հարուցչի կրկնվելու հավանականությունը: Արձանագրվել են դեպքեր, որոնք ցույց են տալիս ցածր մակարդակի լիմֆոմայի զարգացման անկումը, որն հաջորդում է SVR-ը՝ առանց IFN-ի ռեժիմների [112,113].

Քրոնիկական HCV վարակի և քրոնիկական երիկամային հիվանդության միջև կապը լավ հիմնավորված է: Հիստոախտածնային վնասվածքների սպեկտրի մասին հայտնել են, բայց դրանցից ամենահաճախակի հանդիպողը տիպ I թաղանթա-պրոլիֆերատիվ գլոմերուլոնիֆրիտն է, սովորաբար տիպ II խառը կրոգլոբուլինեմիայի համատեքստում: Սեգմենտալ գլոմերուլոսքլերոզը, անոթների ներգրավումը և աղիքային նեֆրիտը նույպես կարող են պատահել:

Մոտեցումները՝ HCV-ի հետ կապված, երիկամային հիվանդության թերապիայի հանդեպ ներառում են հակահարուցչային թերապիան, ռիտուքսիմաբը, պլազմային փոխանակումը, կորտիկոստերոիդները և ցիկլոֆոսֆամիդը: Չնայած ապացուցված չէ, բայց հնարավոր է, որ արդյունավետ և արագ հակահարուցչիայի արձագանքը, որը նկատվել էր առանց IFN-ի հակահարուցչային ռեժիմներում, կբարելավի արդյունքը: Գոյություն ունեն որոշ ապացույցներ ռիտուքսիմաբի վերաբերյալ՝ HCV-ով պայմանավորված երիկամային հիվանդությունը բուժելու համար: Միջառարկայական մոտեցումն առաջարկվում է:

Խորհուրդներ

• Հակահարուցչային թերապիան պետք է ուսումնասիրվի՝ խառը կրիոգլոբուլինեմիայի և քրոնիկական HCV վարակի հետ կապված երիկամային հիվանդությունը, ըստ վերոհիշյալ առաջարկությունների, բուժելու համար: Շարունակական մշտադիտարկումը անբարենպաստ իրավիճակների համար պարտադիր է (**B1**):

• Ռիտուքսիմաբի նշանակումը, HCV-ի հետ կապված երիկամային հիվանդության դեպքում, կարիք ունի քննարկման բազմադիսցիպլինար թիմի կողմից (**B1**):

• HCV-ի հետ կապված՝ լիմֆոմայի դեպքում պետք է կիրառվեն առանց IFN-ի ռեժիմները՝ ըստ համապատասխանության, բայց SVR-ի ազդեցությունը ամբողջական կանխատեսման վրա դեռևս անհայտ է (**B1**):

• Հակահարուցչային թերապիան պետք է դիտարկվի խառը կրիոգլոբուլինեմիայի և քրոնիկ հեպատիտ C-ով ուղեկցվող երիկամային հիվանդությունների բուժման համար՝ ըստ վերը նշված Խորհուրդների: Հակազդող դեպքերի համար պարտադիր պետք է անցկացնել մանրակրկիտ մշտադիտարկում: (**B1**)

• Հեպատիտ C-ով պայմանավորված երիկամային հիվանդության ժամանակ բազմադիսցիպլինար թիմի կողմից (**B1**) պետք է քննարկվի ռիտուքսիմաբի նշանակման անհրաժեշտությունը: Հեպատիտ C-ով ուղեկցվող լիմֆոմայի դեպքում պետք է պատշաճ ձևով կիրառվի ինտերֆերոնից զերծ ռեժիմ, բայց կայուն հարուցչային պատասխանի ազդեցությունը / SVR/ ընդհանուր կանխատեսումների վրա դեռևս հայտնի չէ: (**B1**)

Զուգընթաց հիվանդություններով հիվանդները

Երիկամային անբավարարությամբ հիվանդները՝ ներառյալ հեմոդիալիզով հիվանդներին

HCV վարակը գերակշռող է երիկամային անբավարարությամբ՝ ներառյալ ծանր երիկամային անբավարարությամբ (eGFR <30 ml/min/1.73 m2), և ESRD-ով հիվանդների դեպքում, որոնց անհրաժեշտ է հեմոդիալիզ կամ պերիտոնեալ դիալիզ: Երիկամային հիվանդների տարբեր խմբերը պահանջում են ուսումնասիրություն հեպատիտ C-ի բուժման նշանակման վերաբերյալ: Դա ներառում է քրոնիկական երիկամային հիվանդությամբ անձանց՝ (CKD) Փուլ 4–րդ-ի խիստ կրճատված երիկամային ֆունկցիայով (eGFR = 15–29 ml/min/1.73 m2) կամ CKD Փուլ 5-րդ-ով (eGFR <15 ml/min/1.73 m2 կամ դիալիզի վրա) երիկամային փոխպատվաստմանը հաջորդած հիվանդներին, երիկամային անբավարարությամբ, ցիռոզով (քրոնիկ երիկամային հիվանդություն, լյարդաերիկամային համախտանիշ, սուր երիկամային վնասվածք, սուր քրոնիկ լյարդային ձախողում), լյարդի փոխպատվաստում անցած, կալցինևրինով առաջացած երիկամային անբավարարությամբ կամ երիկամային վնասվածքով, խառը էսենցիալ կրիոգլոբուլինեմիայով հիվանդներին: Այդ խմբերից մի քանիսում, երիկամային ֆունկցիան կարող է հնարավոր կերպով բարելավվել կամ վատթարանալ հակաhարուցչայինային բուժման հետևանքով: Օրգանի վերականգնումը կարող է հետաձգվել SVR-ից հետո կրիոգլոբուլեմիայով հիվանդների դեպքում [111]: Հեմոդիալիզով բուժվող անձանց մոտ HCV-ի վարակը նպաստում է նաև լյարդի հետ կապված մահացության բարձր ռիսկայինությանը:

Սրտանոթային հիվանդությունն, այնուամենայնիվ, մնում է մահացության հիմնական պատճառը դիալիզով հիվանդների մոտ՝ անկախ HCV-ի վիճակի: Մեղմից չափավոր երիկամային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ (eGFR P30 ml/min/1.73 m2) չափաբաժնի ոչ մի ճշգրտման կարիք չկա սոֆոսբուվիրի և ռիտոնավիրի, սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի, սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի, ռիտոնավիրով խթանված պարիտոպրևիրի, օմբիտասվիրի և դազաբուվիրի, գրազոպրևիրի և էլբասվիրի, ինչպես նաև դակլատասվիրի կամ սոֆոսբուվիրի և սիմեպրևիրի համակցությունների համար:

Այս հիվանդներին, հետևաբար, պետք է բուժել՝ ըստ վերը նշված ընդհանուր Խորհուրդների: Ծանր երիկամային դիզֆունկցիայով հիվանդների մոտ (eGFR <30 ml/min/1.73 m2), սոֆոսբուվիրի հիման վրա, ռեժիմների արդյունավերության և անվտանգության վերաբերյալ տվյալներ առկա չեն: Սոֆոսբուվիրը գլխավորապես հեռացվում է երիկամային միզուղիներով, և դրա օգտագործումը 4-րդ կամ 5-րդ փուլի CKD-ի կամ հեմոդիալիզի հիվանդների մոտ դուրս է արտոնագրված Խորհուրդների ցանկից: Զգալիորեն բարձրացել է հետաքրքրությունը ավելի մեծ խտացումներով սոֆոսբուվիրի և, ինչն ամենակարևորն է, դրա՝ մեզի միջոցով արտազատվող մետաբոլիտի հանդեպ՝ GS-331007 (+171% և +451% AUC0-inf, համապատասխանաբար՝ համեմատած առանց երիկամային անբավարարությամբ հիվանդների հետ):

TARGET 2.0 իրական խմբային հետազոտության մեջ երիկամային ֆունկցիայի աստիճանաբար քայքայման և երիկամային ախտանիշերի վերաբերյալ արդեն հայտնել են ծանր երիկամային անբավարարությամբ, սոֆոսբուվիրի վրա հիմնված ռեժիմներ ստացող հիվանդների մասին, սակայն դրանց արդյունավետությունը համադրելի էր առանց երիկամային անբավարարության հիվանդների մոտ դիտարկված արդյունավետության հետ [114]:

ESRD-ով հեմոդիալիզ ստացող հիվանդների մոտ GS-331007 խտացումները 10-ապատիկ ավելի բարձր էին դիալիզից մեկ ժամ առաջ և 20 անգամ ավելի բարձր՝ դիալիզից մեկ ժամ հետո, քան նորմալ երիկամային ֆունկցիայով հիվանդների մոտ [115]: Մեկ այլ ուսումնասիրությունում սոֆոսբուվիրն ու GS-331007-ը չէին կուտակվում հեմոդիալիզ ընդունող հիվանդների մոտ [116]: Կոնկրետ դեպքերի մասին զեկույցներ են ներկայացվել երիկամային անբավարարության հետ տարբեր համավարակվածությամբ հիվանդների մոտ սոֆոսբուվիրի ռեժիմների բազմապիսի կիրառման վերաբերյալ [110,111,117–121]: Այս ամենով հանդերձ՝ տվյալները սահմանափակ են: Այսպիսով, ծանր երիկամային անբավարարությամբ կամ ESRD-ի հետ հեմոդիալիզ ընդունող հիվանդներին կարելի է բուժել առկա HCV-ի վարակից, սակայն առանց սոֆոսբուվիրի պարունակության ռեժիմները պետք է հնարավորինս նախընտրելի լինեն: Սոֆոսբուվիրի համապատասխան թերապևտիկ չափաբաժինը զարգացած երիկամային հիվանդության կամ ESRD-ի դեպքում հաստատված չէ: Մինչև այն ժամանակը, երբ սոֆոսբուվիրի համապատասխան չափաբաժինը կհաստատվի, և եթե բուժումն անհապաղ է, առանց սոֆոսբուվիրի ոչ մի ռեժիմ չի իրականացվում, գենոտիպ 2-ի և 3-ի դեպքում սոֆոսբուվիրի հիման վրա ռեժիմների ռիսկերն օգուտի համեմատ պետք է լուրջ ուսումնասիրվեն: Երիկամային ֆունկցիայի հետագա քայքայումը կարող է պատահել 4-րդ կամ 5-րդ փուլի CKD-ով հիվանդների մոտ , որոնք դիալիզ չեն ընդունում: Այդ հիվանդներին անհրաժեշտ է բացատրել չարտոնագրված սոֆոսբուվիրի օգտագործման և տեղեկացված համաձայնության ձեռք բերման կարևորությունը:

Մանրակրկիտ մշտադիտարկում է պահանջվում, իսկ բուժումն անհապաղ պետք է ընդհատվի, եթե երիկամների ֆունկցիան խափանվի: Դիալիզ ընդունող հիվանդների համար, որոնք արդեն ունեն ESRD, արդյունավետ բուժման ժամանակացույցը շատ կարոր է, այսինքն՝ երիկամային փոխպատվաստումից առաջ կամ հետո, եթե նրանք այդպիսի փոխպատվաստման ենթակա են, կամ ռիսկերն ընդդեմ օգուտի, եթե երիկամային փոխպատվաստումն անհնարին է:

Ռիբավիրինի կիրառումը խնդրահարույց է ծանր երիկամային անբավարարությամբ կամ ESRD-ով հիվանդների դեպքում: Անհատականացված ռիբավիրինի չափաբաժինը՝ 200 մգ/օր կամ 200 մգ/օրը մեջ կամ 200 մգ է: Շաբաթական երեք անգամ խորհուրդ է տրվում անցնել հեմոդիալիզ, քանի որ շոշափելի արյունաստեղծման աջակցությունն անհրաժեշտ է: Դիալիզով հիվանդների մոտ, որոնք երիկամային փոխպատվաստման ենթակա չեն, հակահարուցչային թերապիայի համար պահանջում է համա-հիվանդացության պայմանների հատուկ հետազոտություն, քանի որ լյարդային հիվանդությունը կարող է ունենալ համեմատաբար փոքր ազդեցություն այդ հիվանդի կանխատեսված հիվանդության և մահացության վրա: Երկու կլինիկական

փորձարկումներ հաստատել են սոֆոսբուվիրից զերծ ռեժիմների արդյունավետությունն ու անվտանգությունը ծանր երիկամային անբավարարությամբ հիվանդների համար:
RUBY-1 հետազոտության մեջ գենոտիպ 1-ով վարակված, առանց ցիռոզի 20 հիվանդների 4-րդ փուլի (eGFR 15–30 ml/min/1.73 m2) կամ 5-րդ փուլի (eGFR <15 ml/min/1.73 m2 կամ հեմոդիալիզ) CKD բուժել էին 12 շաբաթ ռիտոնավիրով խթանված պարիտապրևիրով, օմբիտասվիրով և դազաբուվիրով: Յոթ հիվանդներ, որոնք վարակված էին գենոտիպ 1b-ով, բուժվել էին առանց ռիբավիրինի, մինչեդեռ գենոտիպ 1a-ով վարակված 13 հիվանդ ստացել են ռիբավիրին 200 մգ՝ օրական մեկ անգամ: SVR12-ի նորմը եղել է 90% (18/20), միայն մեկ հիվանդի մոտ հիվանդությունը կրկնվել էր թերապիայի ավարտից հետո (թերապիայի հետ կապ չունեցող մեկ այլ հիվանդ մահացել էր):
Գենոտիպ 1a վարակով 13 հիվանդներից ոչ մեկը չի ընդհատել ռիբավիրինի կուրսը հեմոգլոբինի անկման պատճառով, որոնց կառավարում էին էրիտրոպոիտինի նշանակմամբ, ռիբավիրինը վերանշանակվել էր նրանցից երեքի մոտ [122]:
C-SURFER փորձարկման մեջ HCV գենոտիպ 1-ով վարակված 122 հիվանդները (ներառյալ՝ 6% ցիռոզով) 4-րդ կամ 5-րդ փուլի CKD-ով, ներառյալ 75% հեմոլիզով, բուժվել են գրազոպրովիրով և էլբասվիրով 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի: SVR12 ցուցանիշը 94% է (115/122)՝ միակ հարուցչաբանական ձախողմամբ: Ամենատարածված անբարենպաստ վիճակներն էին գլխացավը, սրտխառնոցը և հյուծվածությունը, որոնք պատահում են միևնույն հաճախականությամբ գրազոպրևիր և էլբասվիր ստացող հիվանդների հետ, ինչ որ հետաձգված բուժումով խումբը, որ ստանում է պլացեբո: Երիկամային համակարգի անբարենպաստ վիճակների հաճախականությունները սովորաբար համեմատելի էին բուժվող խմբերի հետ[123]:
HCV-ի հետ կապված՝ լյարդի վնասվածքը կարող է արագացվել իմունաընկճողներով:
Այդ իսկ պատճառով հակահարուցչային թերապիան պետք է ուսումնասիրվի հեմոդիալիզով բոլոր հիվանդների համար, որոնք կլինեն երիկամի փոխպատվաստման թեկնածուներ: Հետազոտությունները, որոնք ցույց են տվել բարձր, առանց IFN-ի հակա-HCV–ի ռեժիմների արդյունավետություն և անվտանգություն երիկամի փոխպատվաստում ստացողների՝ ռեցիպիենտների համար, ենթադրում են, որ այս հիվանդները կարող են փոխպատվաստվել և բուժվել HCV վարակից երիկամի փոխպատվաստումից հետո, ապաքինման բարձր հավանականությամբ [124–127]:

Խորհուրդներ

• Մեղմից մինչև չափավոր երիկամային անբավարարություն ունեցող հիվանդները (eGFR ≥30 մլ/մին/1.73 մ2), որոնց մոտ հիվանդությունը ուղեկցվում է հեպատիտ C վարակով, պետք է բուժվեն՝ ըստ ընդհանուր Խորհուրդների: Կարիք չկա հեպաիտ C-ի և DAAs–ի համապատասխանեցում կատարել, սակայն այս հիվանդները պետք է շատ ուշադիր ձևով վերահսկվեն (**A1**):

• Ծանր երիկամային անբավարարություն ունեցող (eGFR/հաշվարկած գլոմերուլյար զտման տոկոսը/ <30 մլ/մին/1.73մ2) և վերջին փուլի հեմոդիալիզիսով երիկամային անբավարարությամբ տառապող հիվանդները պետք է բուժվեն փորձագիտական կենտրոններում՝ խիստ վերահսկողության տակ, բազմադիսցիպլինար անձնակազմի կողմից (**B1**):

• Սոֆոսբուվիրը պետք է զգուշորեն օգտագործվի eGFR <30ml/min/1.73 m2 կամ վերջին փուլի երիկամային հիվանդությամբ տառապող հիվանդների դեպքում, քանի որ որևէ չափաբաժնի առաջարկություն այդ տիպի հիվանդներին ներկայումս չի կարող արվել (**B1**).

• Ծանր երիկամային անբավարարությամբ (eGFR/ԳՖՏ <30 մլ/մին/1.73 մ2) կամ վերջին փուլի հեմոդիալիզիսով երիկամային հիվանդությամբ տառապող հիվանդները, առանց երիկամային փոխպատվաստման նշանակման, որոնք վարակված են հեպատիտ C գենոտիպ 1a հիվանդությամբ, պետք է բուժվեն 12 շաբաթ՝ ռիտոնավիրով խթանված, պարիտապրևիրի, օմբիտասվիրի և դազաբուվիրի համակցությամբ կամ գրազոպրևիրի և էլբասվիրի համակցությամբ 12 շաբաթ և ռիբավիրի կիրառմամբ՝ ամեն օր (200 մգ/օր), եթե հեմոգլոբինի մակարդակը >10 գ/դլ է բազային մակարդակում (**B1**):

• Ծանր երիկամային անբավարարությամբ (eGFR/ԳՖՏ <30 մլ/մին/1.73 մ2) կամ երիկամային վերջին փուլի հեմոդիալիզիսով հիվանդությամբ տառապող հիվանդները առանց երիկամային փոխպատվաստման նշանակման, որոնք վարակված են հեպատիտ C գենոտիպ 1b-ով, պետք է բուժվեն 12 շաբաթ ռիտոնավիր բուստիդ, պարիտապրևիր, օմբիտասվիրի և դասաբուվիրի (ռիտոնավիրով խթանված պարիտապրևիր, օմբիտասվիր և դասբուվիր) համակցությամբ կամ գրազոպրևիր և էլբասվիր (գրազոպրևիր և էլբասվիր) համակցությամբ 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (**A1**):

• Ծանր երիկամային անբավարարությամբ (eGFR/ԳՖՏ <30 մլ/մին/1.73 մ2) կամ վերջին փուլի հեմոդիալիզիսով երիկամային հիվանդությամբ տառապող հիվանդները, որոնք վարակված են հեպատիտ C գենոտիպ 4-ով, առանց երիկամային փոխպատվաստման նշանակման, պետք է բուժվեն 12 շաբաթ՝ ռիտոնավիրով խթանված, պարիտապրևիր, օմբիտասվիր և դասաբուվիր (ռիտոնավիրով խթանված պարիտապրևիր, օմբիտասվիր և դասաբուվիր) համակցությամբ, ռիբավիրինի (200մգ/օր) օրական կիրառմամբ, եթե հեմոգլոբինի մակարդակը >10գ/դլ է բազային մակարդակում, կամ գրազոպրևիր և էլբասվիր համակցությամբ 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի (**B1**):

• Այն հիվանդների մոտ, որոնք ստանում են ռիբավիրին, հեմոգլոբինի մակարդակը պետք է մանրակրկիտ և հաճախակի վերահսկել, և ռիբավիրինի կիրառումը պետք է ընդհատել ծանր սակավարյունության դեպքում (հեմոգլոբին<8.5 գ/դլ): Էրիթրոպոետինի կիրառումը և, ի վերջո, արյան փոխներարկումը կարող են օգտակար լինել ռիբավիրինից առաջացած խիստ սակավարյունություն ունեցող հիվանդների համար: (**B1**)

• Ցիռոզով հիվանդները, կամ նրանք, ում հակացուցված է ռիբավիրինը, կարող են օգտվել այս 24 շաբաթվա թերապիայից՝ առանց ռիբավիրինի (**B2**):

• Եթե շտապ բուժում է անհրաժեշտ ծանր երիկամային անբավարարությամբ (eGFR/ԳՁՏ <30 մլ/մին/1.73 մ2) կամ վերջին փուլի հեմոդիալիզիսով երիկամային հիվանդությամբ տառապող հիվանդներին՝ առանց երիկամի փոխպատվաստման նշանակման, որոնք վարակված են նաև հեպատիտ C գենոտիպ 2 հիվանդությամբ, ապա այս հիվանդները պետք է ստանան սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի կամ սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցության հստակ չափաքանակ 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի: Երիկամային ֆունկցիան կարող է վատթարանալ, ուստի անհրաժեշտ է մանրակրկիտ վերահսկողություն, իսկ քայքայման դեպքում բուժումը անմիջապես պետք է դադարեցվի (**B1**):

• Վերջին փուլի երիկամային հիվանդությամբ տառապող և երիկամային փոխպատվաստման նշանակում ստացած հիվանդների բուժման ռիսկերն ու օգտակարությունը պահանջում են առանձին գնահատում փոխպատվաստումից առաջ և հետո (**B2**):

Ոչ հեպատիկ ամբողջական օրգանի փոխպատվաստում անցնող հիվանդները

HCV վարակը երիկամի փոխպատվաստում ստացողների մոտ կարող է կապված լինել լյարդի ֆիբրոզի զարգացման բարձր աստիճանի հետ: Երիկամի փոխպատվաստմամբ հիվանդների ուսումնասիրվող խմբերի մեծամասնության մոտ նկատվում է, որ HCV-ի դրական արդյունքը կապված է խախտված երիկամային պատվաստուկի և հիվանդների վերապրման հետ, հատկապես՝ ցիռոզով հիվանդների դեպքում: Խախտված պատվաստման վերապրումը մասամբ արտացոլում է հիվանդների մահացության աճը: HCV-ի հետ կապված սպեցիֆիկ պատճառները, ինչպիսիք են գլոմերուլոնեֆրիտը և դիաբետի բարձր ռիսկը, կազդեն պատվաստման արդյունքների վրա: HCV-ի դրական արդյունքը կապված է ցանկացած պատճառով և լյարդի պատճառով մահացությունների հետ, չնայած սրտանոթային հիվանդությունները հիվանդների մահվան հիմնական պատճառն են մնում [128]: Քանի որ ցիռոզը հետպատվաստային վատ վերապրումի կարևոր հետևանք է երիկամային փոխպատվաստումից հետո, խորհուրդ է տրվում գնահատել լյարդի ֆիբրոզի աստիճանը բոլոր HCV-ի դրական արդյունքով՝ երիկամի փոխպատվաստման թեկնածուների մոտ [79]: Ծանր ցիռոզով և պորտալ հիպերտոնիայով հիվանդների դեպքում, որոնց մոտ HCV-ի հակահարուցչային բուժումը արդյունք չի տալիս, նախապատվությունը պետք է տրվի լյարդի և երիկամի համակցված փոխպատվաստմանը [129]: Պատահականության սկզբունքով անցկացված փորձարկումներում սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի հստակ չափաբաժիններով համակցությունը տվել է SVR-ի 100 %-անոց (57/57) հաճախականություն, ինչպես նաև 100%-անոց (57/57) արդյունք HCV-ի 1-ին կամ 4-րդ գենոտիպերով վարակված հիվանդների մոտ, որոնք բուժվել են համապատասխանաբար 12 կամ 24 ամիս՝ առանց ռիբավիրինի: Բուժումը եղել է լավ տանելի, և էական ոչ մի փոփոխություններ eGFR-ում չեն նկատվել բուժման կիրառման ընթացքում կամ հետո [127]: Իրականում առկա մյուս ուսումնասիրությունները ցույց են տվել SVR-ի բարձր հաճախականություն և լավ ապահովություն այն հիվանդների մոտ, որոնք բուժվել են տարբեր բուժական ռեժիմներով երիկամի փոխպատվաստումից հետո [124–126]:

Սրտի փոխպատվաստումից հետո HCV-ով վարակման վերաբերյալ տվյալները սակավ են և հակասական, ուսումնասրությունները միայն ցույց են տալիս HCV-ով վարակված հիվանդների մոտ վերապրելիության անփոփոխ կամ նվազած տոկոս: Այս հիվանդների մոտ հակահարուցչային թերապիայի ռիսկերի և օգուտների վերաբերյալ ոչ մի ուսումնասիրություն առկա չէ: Չափազանց սահմանափակ է թոքերի փոխպատվաստում ստացողների թիվը, սակայն դեպքերի վերավերյալ զեկույցներից հայտնի է, որ սոֆոսբուվիրի վրա հիմնված ռեժիմները ապահով են և արդյունավետ [130]: Ոչ մի տվյալ առկա չէ ենթաստամոքսային գեղձի կամ բարակ աղիքի փոխպատվաստումից հետո HCV-ի վարակի ազդեցության և դրա բուժման վերաբերյալ:

Լյարդի փոխպատվաստում ստացածների՝ բուժումից կուտակված փորձից երևում է, որ այս հիվանդները կարող են բուժվել SVR-ի բարձր հաճախականության և ցանկալի ապահովության ակնկալիքով: NS5A ինգիբիտորով սոֆոսբուվիրի համակցությունները, ինպիսիք են լեդիպասվիրը, վելպատասվիրը կամ դակլատասվիրը, պետք է կիրառվեն, որովհետև դրանք չեն պահանջում իմունաընկճող դեղերի չափաբաժինների ճշտումներ (էվերոլիմուսի հավանական բացառությամբ):

Խորհուրդներ

• Ամբողջական օրգանի փոխպատվաստում ստացողները, ներառյալ երիկամների, սրտի, թոքի, ենթաստամոքսային գեղձի կամ փոքր աղիքի փոխպատվաստում ստացողները, հեպատիտ C-ի համար բուժումը պետք է ստանան փոխպատվաստումից հետո այն պայմանով, որ նրանց կյանքի տևողությունը կգերազանցի մեկ տարին (**A1**):

• Հիվանդները, որոնք վարակվում են հեպատիտ C-ի 1, 4, 5 կամ 6 գենոտիպով, պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի համակցությունների հստակ չափաքանակով (եթե դեղամիջոցների փոխազդեցության պրոֆիլը իմունաընկճողների հետ նպաստավոր է այս շարունակական ուսումնասիրություններում), կամ սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցությամբ՝ ըստ ընդհանուր Խորհուրդների՝ առանց իմունաընկճողների դեղամիջոցի չափաքանակի համապատասխանեցումների անհրաժեշտության (բացի հավանաբար էվերոլիմուսի) (**B1**):

• Հեպատիտ C-ի գենոտիպ 2--ով վարակված հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի համակցությունների հստակ չափաքանակով (եթե դեղմիջոցների փոխազդեցության պրոֆիլը իմունաընկճողների հետ նպաստավոր է այս շարունակական ուսումնասիրություններում), կամ սոֆոսբուվիր և դակլատասվիր համակցությամբ՝ ըստ ընդհանուր Խորհուրդների՝ առանց իմունաընկճող դեղամիջոցների չափաքանակի համապատասխանեցման անհրաժեշտության (բացի հավանաբար էվերոլիմուսի) (**B1**):

• Հեպատիտ C-ի գենոտիպ 3-ով վարակված հիվանդները պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի համակցությունների հստակ չափաքանակով (եթե դեղմիջոցների փոխազդեցության պրոֆիլը իմունաընկճողների հետ նպաստավոր է այս շարունակական ուսումնասիրություններում), կամ սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցությամբ՝ ըստ ընդհանուր Խորհուրդների՝ առանց իմունաընկճող դեղամիջոցների չափաքանակի համապատասխանեցումների անհրաժեշտության (հավանաբար, էվերոլիմուսի բացառությամբ) (**B1**):

Ակտիվ թմրամոլները և կայուն թմրամիջոցներ ներարկող հիվանդները

Քրոնիկ HCV-ով և բուժման ցածր ընդունելությամբ՝ թմրանյութեր ներարկող մարդկանց (PWID) ուսումնասիրվող խմբերը նշանակալի թիվ են կազմում աճող լյարդային հիվանդությամբ բնակչության և լյարդի հետ կապված մահացության դեպքերի մեջ [131,132]: HCV-ի տարածվածությունը PWID թմրանյութեր ներարկող մարդկանց շրջանում մոտավորապես կազմում է 65% [133–135] և >80% PWIDs՝ թմրանյութեր երկարատև ներարկող մարդկանց շրջանում [133]:

HCV բուժումը նախատեսվում է PWID-ների համար, ովքեր ցանկանում են ստանալ բուժում, հնարավորություն և ցանկություն ունեն պարբերաբար ստանալ ուղեգրեր և ցուցումներ, համաձայն են ստանալ իրենց դեղորայքային կախվածության համալիր վերահսկում՝ ներառյալ ներարկիչների փոփոխման ծրագիրը, փոխարինման թերապիան և ընդհանուր վնասակարությունը նվազեցնող ռազմավարական այլ ծրագրեր: Հասանելի են նախաթերապևտիկ գնահատման և HCV վարակ ունեցող PWID-ների համար նախատեսված ուղեցույցները [38,136]: Մոդելավորման ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ HCV բուժման կիրառումը PWID-ների համար կարող է նվազեցնել փոխանցումը, երբ համակցվում են կանխարգելիչ միջոցներով [137,139]: Բարդ սկանավորման, խնամքի և բուժման կապի, վնասակարության նվազեցման ծրագրերը պարտադիր են և կարևոր բնական ռեզերվի համար: Բուժման որոշումները պետք է կայացնել յուրաքանչյուր դեպքի համար առանձին: Շարունական սոցիալական խնդիրներ, հոգեկան հիվանդության պատմություն կամ բուժման ընթացքում հաճախակի դեղեր օգտագործող PWID-ները ունեն ցուցումների ռիսկայնություն և SVR հասնելու քիչ հավանականություն, ինչպես նաև ունեն բուժման ընթացքում մշտադիտարկման ու աջակցող միջոցների կարիք:

DAA կլինիկական զարգացման ծրագրերը բացառում են այն անձանց, ովքեր թմրանյութերի ակտիվ օգտագործողներ են. որոշ փորձարկումների ժամանակ ներառվել են նրանք, որոնք անցնում են ափիոնատիպ նյութերի փոխարինման թերապիա: DAA-ի անվտանգությունը և բուժման արդյունքները ներկայացված չեն բնակչության այն խմբի անձանց կլինիկական փորձարկումներում, որոնք անցնում են ափիոնատիպ նյութերի փոխարինման թերապիա: Հետազոտության II փուլում այն հիվանդները, որոնք վարակված են HCV գենոտիպ 1-ում և չունեն ցիռոզ, չեն ստացել դեղորայքային բուժում և ընդունել են մեթադոն կամ բուպրենորպինի փոխարինիչ, բուժվում են ռիտոնավիրով ակտիվացված պարիտապրևիրով, օմբիտասվիրով կամ դասաբուվիրով՝ ռիբավիրինի հետ միասին, 12 շաբաթ: SVR գործակիցը 97% է (37/38) [140]: C-EDGE CO-STAR փորձարկման ժամանակ դեղորայքային բուժում չստացած հիվանդները, որոնք ընդունում են ափիոնատիպ նույթերի փոխարինիչներ մոտ 3 ամիս, ստացել են գրազոպրևիրով և էլբասվիրով բուժում 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավինինի: SVR 12 գործակիցները եղել են 93% (144/154) 1a, 93% (28/30) 1b և 92% (11/12) 4 գենոտիպ ունեցող հիվանդների մոտ: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ բուժման արդյունավետությունը բարձր է, և փոխարինիչներ ստացող հիվանդների վիճակը ևս գնահատվում էր դրական [140]: Ուսումնասիրությունները շարունակվում են բուժման այլ ռեժիմներով PWID-ների մոտ, որոնք ընդունում են ափիոնատիկ նույթերի փոխարինիչներ:

Դեղորայքային փոխազդեցությունների որոշ ուսումնասիրությունները անց են կացվել DAA անձանց միջև կա՛մ մեթադոնով, կա՛մ բուպրենորֆինով: Միակ հնարավոր կլինիկական

նշանակություն ունեցող փոխազդեցությունը նկատվել է ռիտոնավիրով ակտիվացված պարիտապրևիրի և օմբիտասվիրի՝ դազաբուվիրի, բուպրենորֆինի ավելացմամբ, օգտագործման ժամանակ. խորհուրդ է տրվել ավելի լավ մշտադիտարկում իրականացնել: Այնուամենայնիվ, հաշվի առնելով, որ իրական դեղակինետիկ փոխազդեցության տվյալներ բոլոր DAA-ի ռեժիմների համար թե՛ մեթադոնով և թե՛ բուպրենորֆինով չկան, խելամիտ է մշտադիտարկել ափիոնատիպ նյութերի թունավորման նշանները:
Ի հավելումն ափիոնատիպ նյութերի փոխարինմամբ թերապիայի՝ թմրանյութերից կախում ունեցող հիվանդները հաճախ օգտագործում են հակադեպրեսանտներ, հակահոգեկան և հանգստացնող միջոցներ: Բազմաթիվ հոգեմետ դեղամիջոցների և DAA-ի միջև կա դեղակինետիկ պաշտոնական ուսումնասիրությունների պակաս: Ուսումնասիրվել են էսքիտալոպրամը և ցիտալոպրամը, և երկու դեղորայքներն էլ կարող են ապահով համակցվել HCV-ի բուժման հետ [142]: Ռիտոնավիրով ակտիվացված պարիտապրևիրը և օմբիտասվիրը՝ դասաբուվիրի հետ միասին, մեծապես կարող են առաջացնել դեղորայքային փոխազդեցություններ CYP3A4-ի արգելակման միջոցով: Զգուշությունը հիմնավորվում է, երբ նեղ թերապևտիկ ինդեքս ունեցող դեղերը, ինչպիսիք են միդազոլամը և քվետիապինը, համատեղ կիրառվում են սույն DAA-ներում: Հանգստացնող և արգելվող դեղամիջոցների օգտագործման դեղակինետիկ ուսումնասիրություններ չեն անցկացվել:
Նորից վարակվելու գործակիցները պահանջում են հաշվետվություն և մշտադիտարկում, և անհրաժեշտ կլինեն համապատասխան միջամտություններ՝ բուժման վերսկսումը սահմանափակելու համար:

Խորհուրդներ

• Թմրադեղեր ներարկող մարդիկ PWIDs պետք է պարբերաբար և ինքնակամ ստուգվեն հակահեպատիտ C-ի հակամարմինների համար, իսկ բացասական արդյունքների դեպքում՝ ամեն տարի (**A1**):

• PWIDs թմրադեղեր ներարկող մարդիկ պետք է ապահովվեն մաքուր ներարկիչներով և ափիոնի փոխարինման թերապիայի հասանելիությամբ, որպես լայնատարած բազմակողմանի վնասների կրճատման ծրագրի մի մաս՝ ներառյալ բանտերում գտնվող հիվանդներին (**B1**):

• Նախաթերապևտիկ ուսուցումը պետք է ներառի քննարկումներ հեպատիտ C-ի փոխանցման, ֆիբրոզի զարգացման ռիսկային գործոնների, բուժումների, վարակի կրկնման ռիսկերի և վնասի նվազեցման ռազմավարության վերաբերյալ (**B1**):

• PWIDs թմրադեղեր ներարկող հիվանդներին պետք է խորհուրդ տալ օգտագործել չափավոր քանակությամբ ալկոհոլ կամ զերծ մնալ դրանից, եթե հայտնաբերվում է զարգացող լյարդային հիվանդություն (**A1**):

• PWIDs թմրադեղեր ներարկող հիվանդներին պետք է խորհուրդ տալ կիրառել չափավոր քանակությամբ կանեփ կամ զերծ մնալ դրանից, եթե նկատվում է զարգացող լյարդային հիվանդություն (**B2**):

• Հեպատիտ C-ի բուժումը թմրադեղեր ընդունող հիվանդների մոտ պետք է դիտարկվի անհատական հիմքերով և իրականացվի բազմադիսցիպլինար անձնակազմի միջավայրում (**A1**):

• Նախաթերապևտիկ գնահատումը պետք է ներառի տնային պայմանների գնահատումը, կրթությունը, մշակույթային հիմնախնդիրները, սոցիալական գործառույթները և աջակցությունը, ֆինանսական իրավիճակը, սննդի, դեղերի և ալկոհոլի կիրառումը: Թմրադեղեր ընդունող հիվանդներին պետք է կցել սոցիալական աջակցության ծառայություններին կամ ապավինել հասակակիցների աջակցությանը, եթե դրանք առկա են (**A1**):

• Թմրադեղերի ներերակային կիրառման և վերջին թմրադեղի օգտագործման պատմությունը բուժման սկզբում չեն կապվում նվազող կայուն վիրուսային արձագանքի հետ/SVR և բուժման որոշումները պետք է կայացվեն անհատական դեպքերի հիմունքով: (**B1**):

• Թմրադեղ և ալկոհոլ օգտագործողները կամ այլ հիվանդներ, որոնք ունեն շարունակական սոցիալական խնդիրներ կամ հոգեկան հիվանդության պատմություն, և նրանք, ովքեր ավելի հաճախ են կիրառում թմրադեղեր թերապիայի ընթացքում, գտնվում են բուժման ցածր հավանականության ռիսկի տակ և կայուն հարուցչաբանական արձագանքի ձեռքբերման շատ թույլ հավանականության շեմին: Թերապիայի ընթացքում նրանց անհրաժեշտ է շատ խիստ վերահսկողություն և շատ ավելի ինտենսիվ բազմադիսցիպլինար աջակցություն (**B1**):

• Թմրադեղեր ներակող մարդկանց դեպքում անհրաժեշտ է գնահատել ինտերֆերոն պարունակող և ինտերֆերոնից զուրկ նոր ռեժիմների անվտանգությունն ու արդյունավետությունը (**C1**):

• Հակահեպատիտային ռեժիմները, որոնք կարող են կիրառվել թմրադեղեր ներարկող մարդկանց համար, նույնն են նաև սովորական հիվանդների համար: Դրանք չեն պահանջում մեֆադոնի և բուպրենորֆինի հատուկ համապատասխանեցումներ, բայց օփիոիդի կամ ափիոնի թունավորման նշանների կամ դուրս բերման վերահսկումը պետք է անպայման իրականացվի (**B1**):

• Պետք է բարձրացնել իրազեկությունը այն մասին, որ լյարդի փոխպատվաստումը թերապեվտիկ կամ բուժիչ տարբերակ է ներերակային թմրամիջոցների օգտագործման պատմություն ունեցող հիվանդների համար (**B1**):
• Օփիոդի՝ ափիոնի փոխարինման թերապիան հակացուցում չէ լյարդի փոխպատվաստման համար, և ափիոն ներարկող անձանց պետք չէ խորհուրդ տալ կրճատել կամ դադարեցնել այդ թերապիան (**B1**):

Հեմոգլոբինոպատիաներ

Հաճախակի պատահող հեմոգլոբինոպատիան, կապված քրոնիկ հեպատիտ C-ի հետ, ծանր թալասեմիան է, որը պահանջում է արյան հաճախակի փոխներարկում և տարածված է այն երկրներում, որտեղ արյան մատակարարման սկանավորումը արդյունավետ չէ կամ եղել է այդպիսին: Քրոնիկ HCV-ի վարակը հաճախակի հանդիպում է այն մարդկանց մոտ, ովքեր ունեն մանգաղաձև էրիթրոցիտների անեմիա կամ թալասեմիա՝ երկաթի ավելցուկի պատճառով արագ զարգացող լյարդային հիվանդություն [143]: Նման հիվանդների մոտ բուժումը մեծամասամբ դադարեցվել է, քանի որ թե՛ պեգիլացված INF-α-ն և թե՛ ռիբավիրինը կարող են դառնալ անեմիայի պատճառ: Հակահարուցչային թերապիայի հետազոտություններ բնակչության շրջանում քիչ են անցկացվել, սակայն պնդելու պատճառ չկա, թե HCV DAA–ները մասնավորապես հակացուցված են: Օրինակ C-EDGE IBLD հետազոտության ժամանակ գրազոպրևիրի և էլբասվիրի հստակ չափաբաժնի համակցությունը կիրառվել է 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի, այն հիվանդների նկատմամբ, ովքեր վարակված են 1a, 1b կամ 4 գենոտիպերով: Չորս հիվանդներից միայն մեկն է ունեցել ցիռոզ: Այն հիվանդները, ովքեր ունեցել են հեմոգլոբինի <7g/dL մակարդակ, բացառվել են: SVR12 հնարավոր է եղել հասնել 95% (18/19) հիվանդների մոտ, որոնք ունեցել են մանգաղաձև էրիթրոցիտների անեմիա, և 98% (40/41) նրանց մոտ, որոնք ունեցել են β-թալասեմիա [144]: Բուժման ժամանակ հեմոգլոբինի մակարդակը պահպանվել է: Հետևաբար՝ INF-ից և ռիբավերինից լիովին ազատ դեղամիջոցներով բուժումը պետք է կիրառվի նման հիվանդների նկատմամբ, որովհետև դրանք ունեն առավելություն՝ անեմիան չեն բարդացնում: Սոֆոսբուվիրի վրա հիմնված ուսումնասիրությունները նման խմբի մոտ շարունակվում են:

Խորհուրդներ

• HCV-ի թերապիան նույն է, ինչ որ հեմոգլոբինապատիաներով կամ առանց դրա հիվանդների համար նախատեսվածը (**A1**):

• Հեմոգլոբինապատիաներով հիվանդները պետք է բուժվեն IFN-ից զուրկ ռեժիմներով՝ առանց ռիբավիրինի (**B1**):

• Հակա-HCV ռեժիմները, որոնք կարող են օգտագործվել հեմոգլոբինապատիաներով հիվանդների դեպքում, նույնն են, ինչ որ առանց հեմոգլոբինապատիաների հիվանդներինը(**B1**):

• Երբ ռիբավիրինի օգտագործման կարիքը կա, խորհուրդ է տրվում մանրակրկիտ մշտադիտարկում իրականացնել, հնարավոր է նաև, որ պահանջվի արյան փոխներարկում (**B2**):

Արյան մակարդելիության խանգարումներ

Հեմոֆիլիան արյան ժառանգական մակարդելիության խանգարում է, որի պատճառը A և B հեմոֆիլիայի դեպքում համապատասխանաբար VIII կամ IX գործոնն է: Հիվանդները տառապում են ինքնաբուխ կամ վնասվածքային արնահոսություններից: Բուժումը հիմնվում է այս գործոնների ներերակային փոխարինման վրա, որը մինչև վերջերս պատրաստվում էր պլազմային նվիրատվություններից: Հեմոֆիլիայով տառապողները, որոնց նկատմամբ մինչ 1985թ.-ը կիրառվել են հակահարուցչային չակտիվացված խտանյութեր, առաջին իսկ խտանյութի կիրառման ժամանակ 100%-ով հակված են եղել վարակվելու HCV-ով: Գոյություն ունեն ժառանգական արյան մակարդելիության խանգարումների ալ տեսակներ, որոնք բուժվում են խտանյութերով՝ ներառյալ Ուիլեբրանդի հիվանդությունը և ֆիբրինոգենի ու II, VII, X, XI և XII գործոնների դեֆիցիտը:

Հեմոֆիլիայով տառապող հիվանդների մոտ լյարդի հիվանդության վերջին փուլի զարգացումը նման է ընդհանուր բնակչության HCV դրական արդյունքով անձանց վիճակին: Հեմոֆիլիայում քրոնիկ լյարդային հիվանդության հետազոտությունը կատարվում է այնպես, ինչպես հեմոֆիլիա չունեցող անձանց դեպքում: Լյարդի տրանսյուգուլյար բիոպսիան նպաստել է բուժման ընթացակարգի ապահով լինելուն: Հիվանդության զարգացումը դիտարկելու համար կարող են օգտագործվել ոչ ինվազիվ մեթոդներ: Լյարդի անգործունակության հետ կապված մահացությունները HCV դրական ցուցանիշով անձանց մոտ ամենատարածված պատճառն է այն հիվանդների համար, ովքեր ժառանգել են արյան մակարդելիության խանգարումներ: Հեմոֆիլիայում քրոնիկ հեպատիտ C-ի կառավարումը նույնն է, ինչ հեմոֆիլիա չունեցող բնակչության շրջանում, և HCV DAA–ն կիրառելի է այն հիվանդների նկատմամբ, որոնք ունեն հեմոֆիլիա: Գրազոպրևիրի և Էլբասվիրի հսատ համակցության օգտագործմամբ հետազոտությունները, որոնք կիրառվել են 12 շաբաթվա ընթացքում՝ առանց ռիբավիրինի, SVR12-ը հասանելի է եղել 91% (42/46) հիվանդների մոտ, որոնք չեն ունեցել Ուիլեբրանդի հիվանդություն կամ հեմոֆիլիա A կամ B [144]:

Լյարդի ավելի քան 100 փոխպատվաստում է իրականացվել հեմոֆիլիկ հիվանդների մոտ ամբողջ աշխարհում: VIII/IX գործոնի խտանյութը կիրառվել է վիրահատությունից անմիջապես առաջ, ներարկման կամ անընդմեջ ներարկման եղանակով, անմիջապես հետվիրահատական շրջանում՝ 12-48 ժամվա ընթացքում, որից հետո այլևս խտանյութ չի պահանջվել: HIV/HCV համախտահարումը հակացուցում չէ հեմոֆիլիայի ժամանակ լյարդի փոխպատվաստում կատարելու համար: Լյարդի փոխպատվաստման ցուցումները հեմոֆիլիայով հիվանդների մոտ նույնն են, ինչ որ հեմոֆիլիա չունեցող հիվանդների մոտ, սակայն բուժման ընթացակարն առավելություն ունի՝ առաջացնում է հեմոֆիլիայի ֆենոտիպային բուժում, որի պատճառը փոխպատվաստված լյարդի կողմից VIII գործոնի արտադրությունն է:

Խորհուրդներ

• HCV-ի թերապիայի նշանակումները նույն են, ինչ որ արյան մակարդելիության խանգարումներով կամ առանց այդպիսի խանգարումների հիվանդներինը (**A1**):

• Դեղամիջոցների հնարավոր փոխազդեցությունը HCV-HIV-ով համավարակված հիվանդների մոտ, որոնք ստանում են հակառետրոհարուցչային դեղորայք, պահանջվում է այդ դեղամիջոցների զգուշավոր և մանրակրկիտ ընտրություն (**A1**):

Բուժման մշտադիտարկումը

Բուժման մշտադիտարկումը ներառում է բուժման արդյունավետությունը, ապահովությունը, կողմնակի ազդեցությունները և դեղորայքային փոխազդեցությունները:

Բուժման արդյունավետության մշտադիտարկումը

Բուժման արդյունավետության դիտարկումը հիմնված է HCV RNA մակարդակների անընդհատ չափումների վրա: Պետք է կիառվեն զգայուն, լայն, հարաշարժ որակական ճշգրիտ անալիզներ: Նույն անալիզը, ցանկալի է նույն լաբորատորիայում, պետք է կիառվի յուրաքանչյուր հիվանդի նկատմամբ HCV RNA-ն չափելու համար տարբեր ժամանակահատվածներում, որպեսզի ապահովվի անալիզի հետևողականությունը [145–147]: HCV հիմնական հակածնի մակարդակի չափումները ELISA-ի միջոցով կարող է կիրառվել որպես HCV RNA մակարդակի չափումների այլընտրանք այն դեպքերում, երբ HCV RNA անալիզները առկա կամ մատչելի չեն [11,12,23]:

Բուժման արդյունավետությունը դիտարկելու համար HCV RNA (HCV հիմնական հակածնի) մակարդակի չափումները պետք է իրականացնել հատուկ ժամանակահատվածներում: Չափումները պետք է կատարել ստուգելու համար հիվանդի պատասխան ռեակցիան բուժմանը:

Բոլոր դեպքերում HCV RNA (HCV հիմնական հակածնի) մակարդակի դիտարկումը ցույց է տալիս, թե արդյո՞ք բուժումը հաջող է ընթանում:

Խորհուրդներ

• Պետք է կիրառվի իրական ժամանակի PCR-(կամ TMA) վրա հիմնված անալիզ ավելի ցածր դետեկցիոն սահմանով ≤15 ՄՄ/մլ՝ վերահսկելու հեպատիտ C-ի և RNA-ի մակարդակները, բուժման ընթացքում և դրանից հետո (**A1**):

• HCV-ի գլխավոր հակածնի մարմինների մակարդակների չափումը EIA-ի միջոցով կարող է կիրառվել որպես HCV RNA-ի մակարդակների այլընտրանքային չափման միջոց՝ դիտարկելու համար բուժման արդյունավետությունը թերապիայի ընթացքում կամ դրանից հետո, երբ HCV RNA անալիզները հասանելի չեն կամ ֆինանսապես անմատչելի են (**A1**):

•IFN-ից զերծ ռեժիմով բուժվող հիվանդների մոտ HCV RNA-ի կամ HCV-ի գլխավոր հակածին մարմինների մակարդակը պետք է գնահատվի բազային մակարդակում՝ 2-ից 4-րդ շաբաթվա ընթացքում՝ բուժման արդյունավետությանը գնահատման համար (ընտրովի), բուժման վերջում (8, 12, 16 կամ 24 շաբաթ՝ այն հիվանդների մոտ, որոնք բուժվում են 8, 12, 16 կամ 24 շաբաթ համապատասխանաբար) և 12 կամ 24 շաբաթ անց՝ թերապիայի ավարտից հետո (SVR12 կամ SVR24՝ համապատասխանաբար) (**A2**):

• Բուժման արդյունավետության մշտադիտարկումը, խնամքի հասանելիությունը բարելավելու նպատակով, կարող է պարզեցվել՝ չափելով HCV RNA-ը կամ HCV-ի գլխավոր հակածին մարմինների մակարդակը միայն սկզբնագծում և թերապիայի ավարտից 12 կամ 24 շաբաթ անց (SVR12 կամ SVR24՝ համապատասխանաբար) (**A2**):

Բուժման ապահովության մշփադիփարկումը

Նոր DAA ռեժիմները հիմնականում լավ տանելի են: Բարձր մակարդակի կամ սուր հակառակ ռեակցիաների հաճախականությունը, որոնք հանգեցնում են IFN-ից ազատ ռեժիմների դադարեցման, ցածր է: Այնուամենայնիվ, չհամակշռված ցիռոզով կամ լյարդի փոխպատվաստում ստացած հիվանդների տվյալները սակավ են:

Սոֆոսբուվիր և լեդիպասվիր

Հիվանդների այն մասը, որոնք վերջնականապես դադարեցրել են բուժումը՝ կապված բուժման ընթացքում հակառակ ռեակցիայի հետ, կազմել է 0%, <1% և 1% այն հիվանդների մոտ, որոնք 8, 12 և 24 շաբաթ ստացել են սոֆոսբուվիր և լեդիպասվիր, և <1%, 0% և 2% այն հիվանդների մոտ,

որոնք ստացել են սոֆոսբուվիր և լեդիպասվիր՝ ռիբավիրինի հետ համատեղ, համապատասխանաբար՝ 8, 12 և 24 շաբաթ:
Կլինիկական ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ թուլությունը և գլխացավը ամենատարածվածն են եղել այն հիվանդների մոտ, ովքեր բուժվել են սոֆոսբուվիր և լեդիպասվիր դեղորայքով՝ պլասեբոյի համեմատությամբ: Երբ կիրառվել են սոֆոսբուվիր և լեդիպասվիր՝ ռիբավիրինի հետ համատեղ, դեղորայքի նկատմամբ հակառակ ռեակցիան համապատասխանել է ռիբավիրինի նկարագրական անվտանգությանը: Երիկամային ֆունկցիան պետք է պարբերաբար ստուգվի այն հիվանդների մոտ, որոնք ստանում են սոֆոսբուվիր: Նկատվել են սուր թոքային զարկերակային հիպերտոնիայի բավականին քիչ դեպքեր այն հիվանդների մոտ, ովքեր ստացել են սոֆոսբուվիրի հիմքով բուժումներ. պատահական կապը հիմնովին հաստատված չէ [148] :

Սոֆոսբուվիր և վելպատասվիր

Հիվանդների այն մասը, որոնք վերջնականապես դադարեցրել են բուժումը՝ կապված բուժման ընթացքում հակառակ ռեակցիայի հետ, կազմել է 1% այն հիվանդների մոտ, որոնք 12 շաբաթ ստացել են սոֆոսբուվիր և վելպատասվիր:
Կլինիկական ուսումնասիրություններով պլասեբոյին տարբերություն չի նկատվել: Թուլությունը և գլխացավը ամենատարածվածն են եղել այն հիվանդների մոտ, որոնք բուժվել են սոֆոսբուվիր և վելպատասվիր դեղորայքով: Երբ կիրառվել են սոֆոսբուվիր և վելպատասվիր՝ ռիբավիրինի հետ համատեղ, դեղորայքի նկատմամբ հակառակ ռեակցիան համապատասխանել է ռիբավիրինի նկարագրական անվտանգությանը: Երիկամային ֆունկցիան պետք է պարբերաբար ստուգվի այն հիվանդների մոտ, որոնք ստանում են սոֆոսբուվիր:

Ռիտոնավիրով ակտիվացված պարիտապրևիր, օմբիտասվիր և դազաբուվիր

Ինտեգրված ապահովության ուսումնասիրությունների հիման վրա՝ մաշկի քորը, թուլությունը, սրտխառնոցը, աննորմալ ֆիզիկական թուլությունը ամենատարածված հակառակ ռեակցիաներն են եղել այս համակցության օգտագործման կլինիկական փորձարկումներում: Ամենից հաճախ պատահող կողմնակի ազդեցությունները կապված են եղել ռիբավիրինի հետ, սակայն մաշկի քորը կապված է եղել 3 DAA բուժման հետ: Սուր հակառակ ռեակցիաները եղել են <2%-ի դեպքերում: Բուժման դադարեցումը, կապված հակառակ ռեակցիայի հետ, կազմում է հետազոտության 1-2%-ը: Հեմոգլոբինի իջեցումը համապատասխանել է ռիբավիրինի

ազդեցությամբ պայմանավորված հեմոլիզին և հիմնականում լուծվել է հետվիրահատական 4-րդ շաբաթում: Հեմոգլոբինի իջեցումները կարող են պահանջել ռիբավիրինի չափաքանակի կրճատում:
Արյան ALT շիճուկի ոչ սիմպտոմատիկ բարձրացումները տեղի են ունեցել բուժման առաջին 4 շաբաթվա ընթացքում, սակայն բոլորը լուծվել են առանց միջամտության և շարունակական DAA-ի բուժմամբ, նրանցից ոչ մեկը բիլիռուբինի բարձրացման հետ միաժամանակ չի եղել: Բիլիրուբինի ոչ շիճուկային ժամանակավոր բարձրացումներ նկատվել են այն հիվանդների մոտ, ովքեր ստացել կամ չեն ստացել ռիբիվարին՝ կապված բիլիռուբինի փոխադրիչների OATP1 B1 և OPATP1 B3՝ պարիտապրևիրով արգելակման և հեմոլիզի հետ: Ընդհանուր բիլիրուբինի բարձրացման առավել հաճախականություն նկատվել է այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեն ցիռոզ: Էստրոգեն պարունակող դեղորայքի օգտագործումը կապված է ALT-ի բարձրացման ռիսկի հետ:

Գրազոպրևիր և էլբասվիր

Սուր հակառակ ռեակցիա է նկատվել հիվանդների 2.4% և 2.6%-ի մոտ, որոնք համապատասխանաբար ստացել են գրազոպրևիր և էլբասվիր՝ ռիբավիրինով կամ առանց ռիբավիրինի: Դրանք հասցրել են բուժման ընդհատման 0.1 և 0.3% դեպքերում: Ընդհանուր տանելիության մակարդակը ավելի բարենպաստ է եղել այն հիվանդների մոտ, որոնք գրազոպրևիրի և էլբասվիրի հետ ռիբավիրին չեն ստացել: Ամենից հաճախ պատահող հակառակ ռեակցիաները եղել են թուլությունը, գլխացավը և սրտխառնոցը, ոչ հաճախ, քան պլասեբոյային միջոցների դեպքում: Փորձարկումների II և III փուլերի ընթացքում, հիվանդների 0.8% (13/1690) ունեցել է ALT ասիմպտոմատիկ բարձրացումներ նորմայի սահմանների մինչև >5 անգամը, միջինը՝ բուժման սկզբից 10 շաբաթ հետո: Սույն երևույթները ինքնաբերաբար լուծվել են բուժման ընթացքում կամ բուժման վերջին: Երեք հիվանդներ (0.18%) դադարեցրել են բուժումը՝ կապված ALT-ի բարձրացման հետ:

Դակլատասվիր

Դակլատասվիրի, ընդհանուր առմամբ, ապահով նկարագիրը սոֆոսբուվիրի համակցությամբ ենթադրում է, որ ամենից տարածված հակառակ ռեակցիաները, կապված այդ դեղորայքի հետ, թուլությունը, գլխացավը և սրտխառնոցն են: Երբ սոֆոսբուվիրն ու դակլտասվիրը կիրառվել են ռիբավիրինի հետ, ամենից տարածված դեղորայքային հակառակ ռեակցիաները համապատասխանել են ռիբավիրինի հայտնի ապահովության նկարագրին: Երիկամային ֆունկցիան պարբերաբար պետք է ստուգվի այն հիվանդների մոտ, որոնք ստանում են սոֆոսբուվիր:

Սիմեպրևիր

Ամենատարածված հակառակ ռեակցիաները, որոնք ի հայտ են եկել սիմեպրևիրի և սոֆոսբուվիրի համակցությամբ 12 շաբաթյա բուժման ընթացքում, եղել են թուլությունը, գլխացավը, սրտխառնոցը, քնի խանգարումը և քորը: Սիմեպրևիր ստացող հիվանդները կարող են ունենալ մեղմ և միջին աստիճանի ցան և լույսի նկատմամբ զգայունություն, ուստի անհրաժեշտ է արևապաշտպանիչ միջոցների կիրառում և արևի ճառագայթների ազդեցության սահմանափակում: Կարող է տեղի ունենալ անուղղակի հիպերբիլիռուբինեմիա. բիլիռուբինի խտացումների աճը պակաս է այն հիվանդների մոտ, որոնք ռիբավերին չեն ստացել: Արևելաասիական ժառանգականություն ունեցող հիվանդների մոտ սիմեպրևիրի ազդեցությունն ավելի մեծ է: Կլինիկական փորձարկումների ժամանակ սիմեպրևիրի մեծ ազդեցությունը կապված է եղել հակառակ ռեակցիաների հաճախականության հետ՝ ներառյալ ցանը և լուսային զգայունակությունը: HCV-ով վարակված հիվանդների վրա, որոնք ունեն սուր երիկամային անբավարարություն կամ ESRD, ներառյալ դիալիզ պահանջող հիվանդները, սիմեպրևիրի օգտագործման անվտանգությունը և արդյունավետությունը չի ուսումնասիրվել:

Ռիբավիրին

Մեղմ անեմիան կարող է լինել IFN-ից ազատ ռեժիմների ժամանակ, որոնք պարունակում են ռիբավիրին, իհարկե, հեմոգլոբինի իջեցումը առավել շատ և հաճախակի է եղել այն դեպքերում, երբ DAA-ները համակցված են եղել ռիբավիրինի հետ, քան այն ռեժիմների դեպքում, երբ ռիբավիրինը բացակայել է:

Կարևոր տերատոգեն և սաղմնասպան ազդեցություն է նկատվել բոլոր կենդանատեսակների մոտ, որոնց նկատմամբ կիրառվել է ռիբավիրին:

Վերարտադրողականության հնարավորություն ունեցող կանայք և նրանց զուգընկերները բուժման ժամանակ պետք է օգտագործեն հակաբեղմնավորման արդյունավետ միջոցներ բուժման ավարտից հետո ևս 6 ամիս:

Խորհուրդներ

• IFN-ից զերծ ռեժիմներով բուժվող հիվանդները պետք է գնահատվեն կլինիկական կողմնակի ազդեցությունների վերաբերյալ յուրաքանչյուր այցի ժամանակ (**A1**):

• Արյունաբանական կողմնակի ազդեցությունները պետք է գնահատվեն թերապիայի 2-րդ և 4-րդ շաբաթում, ինչպես նաև 4-ից 8 շաբաթյա ընդմիջումներով ռիբավիրին ստացող հիվանդների մոտ (**A1**):

• ALT-ի մակարդակները պետք է գնահատվեն թերապիայի 4-րդ, 8-րդ և 12-րդ շաբաթներում, իսկ 24 շաբաթյա բուժում ստացող հիվանդների դեպքում՝ 24-րդ շաբաթում, ինչպես նաև բուժումից 12 կամ 24 շաբաթ անց (**A1**):

• Երիկամային ֆունկցիան պետք է ստուգվի պարբերաբար սոֆոսբուվիր ստացող հիվանդների մոտ, հատկապես նվազած eGFR-ով հիվանդների դեպքում (**A1**):

• Ցանի և առանց ALT-ի բարձրացման աննուղակի բիլիռուբինի բարձրացումների մշտադիտարկումը պետք է իրականացվի սիմեպրևիր ստացող հիվանդների շրջանում (**A1**):

• Աննուղակի բիլիռուբինի բարձրացումների մշտադիտարկումը պետք է իրականացվի ռիտոնավիրով խթանված պարիտապրևիրի, օմբիտասվիրի և դասաբուվիրի համակցություն ստացող հիվանդների մոտ (**A1**):

• Սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի, վելպատասվիրի, դակլատասվիրի կամ սիմեպրևիրի ոչ մի չափաբաժնի համապատասխանեցում չի պահանջվում մեղմ, չափավոր կամ ծանր երիկամային անբավարարությամբ հիվանդներին (**B1**):

• Սոֆոսբուվիրի օգտագործումը խորհուրդ չի տրվում eGFR <30 ml/min/1.73 m2-ով հիվանդներին: Այն դեպքում, երբ ոչ մի այլընտրանք չկա, իսկ բուժումը հրատապ է, սոֆոսբուվիրի համապատասխան չափաբաժինը դեռևս հաստատագրված չէ, ուստի պահանջվում է երիկամային ֆունկցիայի մանրակրկիտ դիտարկում, իսկ եթե երիկամային ֆունկցիան խանգարվի, բուժման կասեցում (**B1**):

• Չափաբաժնի որևէ համապատասխանեցում չի պահանջվում սոֆոսբուվիր և լեդիպասվիր, վելպատասվիր կամ դակլատասվիր ստացող մեղմ Child-Pugh A-ով, չափավոր Child-Pugh B-ով կամ ծանր Child-Pugh C լյարդային խանգարումներով հիվանդներին (**A1**):

• Ավելի բարձր ազդեցություն էր նկատվել՝ պրոտեազ ինգիբիտորների հետ կապված, ծանր լյարդային խանգարումներով հիվանդների մոտ, դրանց օգտագործումը չի երաշխավորվում Child-Pugh B-ով հիվանդներին, հակացուցված է Child-Pugh C-ով, չհամակշռված ցիռոզով հիվանդներին (**B1**):

• Վերարտադրողական տարիքի կանայք և նրանց զուգընկերները պետք է օգտագործեն հակաբեղմնավորիչների արդյունավետ տեսակներ՝ ռիբավիրին պարունակող բուժման ընթացքում և 6 ամիս ժամանակահատվածում՝ բուժման ավարտից հետո (**A1**):

• ALT–ի մակարդակների բարձրացումը պետք է հուշի HBs հակածնի կամ HBV DNA-ի անալիզի մասին (**B1**):

Դեղամիջոցների փոխազդեցության մշտադիտարկումը

Հիվանդությունների դեմ միաժամանակ նշանակվող դեղերի արդյունավետությունն ու թունավորման և հնարավոր դեղափոխազդեցությունները պետք է բուժման ընթացքում մշտադիտարկվեն:

Կարևոր է վերանայել հիվանդի կողմից ընդունվող բոլոր դեղամիջոցները՝ ներառյալ դեղատներից դուրս վաճառվող միջոցները և հանգստացնող կամ ռեկրիացիոն դեղերը: Հետևյալ հարցաշարը պետք է ներկայացվի հիվանդներին.

1. Արդյո՞ք բոլոր նշանակվող դեղերն են անհրաժեշտ HCV-ի բուժման ընթացքում (հավանական է, որ որոշ դեղերի՝ ինչպիսին ստատինն է, ընդունումը հնարավոր լինի դադարեցնել 8–12 շաբաթով):
2. Գոյություն ունի արդյո՞ք այլընտրանքային տարբերակ միևնույն թերապևտիկ դասում՝ առանց դեղամիջոցի փոխազդեցության:
3. Կարո՞ղ է դեղամիջոցների փոխազդեցությունը կառավարվել կա՛մ չափաբաժնի փոփոխության, կա՛մ էլ պարզ մշտադիտարկման պլանի միջոցով:

Կոնկրետ դեղամիջոցների փոխազդեցությանը և չափաբաժինների համապատասխանեցմանը ծանոթանալու համար տե՛ս նշված Խորհուրդները:

Խորհուրդներ

• Հիվանդությունների դեմ միաժամանակ նշանակվող դեղերի արդյունավետությունը, թունավորումը և դեղամիջոցների հնարավոր փխազդեցությունը պետք է մշտադիտարկվի բուժման կուրսի ընթացքում (A1):

• Հնարավորության դեպքում փոխազդող դեղամիջոցի գործածումը անհրաժեշտ է դադարեցնել HCV-ի բուժման ընթացքում, կամ էլ փոխազդող դեղամիջոցը պետք է փոխարինել պակաս փոխազդեցության հնարավորություն ունեցող այլընտրանքային դեղերով (B1):

Բուժման չափաբաժնի նվազեցում

Եթե զգալի սակավարյունություն առաջանա (հեմոգլոբին <10 g/dl), ռիբավիրինի չափաբաժինը պետք է հարմարեցվի՝ պակասեցնելով 200 մգ-ով: Չափաբաժնի ավելի արագ կրճատումը կարող է պահանջվել հեմոգլոբինի արագ անկումներով հիվանդների համար, մասնավորապես, երբ հեմոգլոբինի մակարդակը հիմնագծում գրանցվում է ցածր: Ռիբավիրինի նշանակումը պետք է դադարեցվի, եթե հեմոգլոբինի մակարդակն իջնի 8.5 g/dl-ից ցածր [149–157]:

Բուժումն անհապաղ պետք է դադարեցնել, եթե հեպատիտի բռնկում տեղի ունենա (ALT մակարդակները 10 անգամ նորմայից բարձր լինի կամ գոյություն չունենա բուժումը սկսելու պահին), կամ եթե ծանր բակտերիալ վարակվածություն նկատվի յուրաքանչյուր հատվածում՝ նեյտրոֆիլների թիվը հաշվի չառած: Ցանկացած տեսանելի ախտանիշ պետք է գնահատվի և իրականացվի ֆունդոսկոպիկ զննում բուժման ընթացքում:

Չափաբաժնի ոչ մի ճշգրտում խորհուրդ չի տրվում կատարել սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի, վելպատասվիրի, դակլատասվիրի, սիմեպրևիրի, ռիտոնավիրով խթանված պարիտապրևիրի՝ ավելացրած օմբիտասվիր և դասաբուվիր կամ գրազոպրևիր և էլբասվիր, կիրառման դեպքում: Բուժումը անհրաժեշտ է դադարեցնել ծանր անբարենպաստ վիճակների դեպքում, ինչպիսին է սեպսիսը չհամակշռվածված ցիռոզով հիվանդների մոտ: Ազդեցությունները բուժման արդյունավետության և այն դադարեցնելու համար թույլատրելի օրերի թվի, ինչպես նաև կրկնակի բուժման տևողության վրա դեռևս անհայտ են այն հիվանդների համար, ովքեր վերսկսում են բուժումը՝ առանց IFN-ի թերապիայի:

Խորհուրդներ

- Ռիբավիրինի չափաբաժիը պետք է հարմարեցվի՝ նվազեցնելով այն 200 մգ-ի /at decrements/, եթե հեմոգլոբինի մակարդակը լինի 10 g/dl-ից ցածր: Ռիբավիրինի նշանակումը պետք է դադարեցվի, եթե հեմոգլոբինի մակարդակն իջնի 8.5 g/dl-ից (A1):
- Բուժումն անմիջապես պետք է դադարեցնել ALT-ի բռնկման >10 անգամ նորմալ արժեքների վերին շեմը գերազանցելու դեպքում (A1):
- Բուժումն անհապաղ պետք է դադարեցնել ծանր բակտերիալ վարակվածության դեպքում ցանկացած հատվածում՝ հաշվի չառնելով նեյտրոֆիլների թիվը, հատկապես՝ չհամակշռված ցիռոզով հիվանդների դեպքում (A1):
- Բուժումն անհրաժեշտ է դադարեցնել անհայտ ծագման ծանր անբարենպաստ վիճակներում (B2):

Բուժման կանոնների խիստ պահպանման բարելավման միջոցառումները

Բոլոր դեղերի ընդունման կանոնների խիստ պահպանումը կապում են SVR-ի բարձր ցուցանիշերի հետ: Հակառակ դրան՝ անարդյունավետ թերապիայի կիրառումը կապում են հարուցչաբանական հաջողության կամ բուժմանը հաջորդող հիվանդության կրկնության և RASs

ընտրության հետ, հատկապես՝ բուժման վաղ փուլում: Պարզ միջոցառումները, որոնք միտված էին ուժեղացնելու բուժման արդյունավետությունը, պետք է իրականացվեն:
Նախքան հակահարուցչային թերապիայի սկիզբը՝ հիվանդներին պետք է հրահանգներ տրվեն օրվա ռեժիմի և բուժման ժամանակ սակավ հանդիպող կողմնակի ազեցությունների մասին: Կանոնավոր զննությունները և այցելությունները պետք է պլանավորվեն այնպես, որ բուժման առաջընթացը և կողմնակի ազդեցությունների կառավարումը հնարավոր լինի քննարկել: Հիվանդների ետկանչի հնարավորությունը բժիշկի հետ բաց թողնված հանդիպումների դեպքում պետք է կանոնակարգվի:
Արդյունավետ HCV-ի կլինիկական վարումը, բազմադիսցիպլինար թիմի հասանելիությունը, սովորաբար ընդգրկում է կլինիցիստին, ինչպես նաև խնամքի կլինիկական գնահատումն ու մշտադիտարկումը, հարուցչաբանությունը, թմրանյութերի և ալկոհոլային ծառայությունները, HIV վարակի ծառայությունները, հոգեբուժական աջակցությունը առանձին դեպքերում, դեղաբանական և սոցիալական աշխատանքները և այլ սոցիալական աջակցության ծառայությունները: Միջոցառումները, որոնք ուղղված են արդյունավետության բարձրացմանը, միջառարկայական են: Դրանք ընդգրկում են HCV-ի վերաբերյալ կրթական և մշտադիտարկման ծառայություններ, մասնավորապես՝ հոգատար բուժքրոջ օգնությունը [158,159]: Օտարերկրացի հիվանդների համար, լեզվական և ըմբռնման դժվարությունները պետք է հաղթահարվեն՝ նախքան բուժման կուրսը սկսելը:
Օգտակարության հավանականությունը առավելագույնին հասցնելու նպատակով այն հիվանդների համար, ովքեր սկսում են նոր HCV-ի բուժման ռեժիմ, պետք է տրամադրվեն ռեսուրսներ՝ նրանց նախնական բուժումը գնահատելու և նախապատրաստելու համար, ինչպես նաև բուժման ընթացքում արդյունավետության մշտադիտարկման և աջակցության համար, ինչն առավել դյուրին է դարձել նոր, առանց IFN-ի ռեժիմների, կիրառմամբ:
Քրոնիկական հիվանդության վերաբերյալ օգտագործված գնահատման գործիքները հասանելի են [160]: Ալկոհոլի օգտագործումն ունի վնասակար ազդեցություն բուժման արդյունավետության վրա [161]: Հետևաբար, հիվանդներին պետք է խորհուրդ տրվի դադարեցնել կամ կրճատել ալկոհոլի օգտագործումը՝ նախքան բուժման մեկնարկը: Այն հիվանդների համար, ովքեր չեն կարող ալկոհոլից հրաժարվել, բուժումը պետք է հարմարեցնել՝ կենտրոնանալով նրանց կողմից բուժման կանոնները պահպանելու վրա: Բուժման ընթացքում ալկոհոլի օգտագործումը շարունակող, հեպատիտ C-ով հիվանդները ստանում են լրացուցիչ աջակցություն հակահարուցչայինային թերապիայի ժամանակ [161–164]: Դեղագետները պետք է խորհուրդ տան դեղորայքի հնարավոր փոխազդեցության վերաբերյալ:

Խորհուրդներ

• HCV-ի բուժումը պետք է իրականցվի բազմադիսցիպլինար թիմի կողմից, որը փորձառու է HCV-ի գնահատման և թերապիայի ոլորտում (**A1**):

• HCV-ով վարակված հիվանդները պետք է ստանան խորհրդատվություն բուժման կանոնների խիստ պահպանման կարևորության վերաբերյալ՝ SVR-ին հասնելու համար (**A1**).

• Սոցիալ-տնտեսական խնդիրներով հիվանդների և ներգաղթածների համար սոցիալական աջակցությունը պետք է HCV-ի կլինիկական կառավարման մի մասը հանդիսանա (**B2**):

• Թմրադեղ ակտիվ ներարկող անձանց համար վնասների կրճատման ծրագրերի հասանելիությունը պարտադիր է (**A1**):

• Հասակակիցների աջակցությունը և հիվանդների ակտիվացումը պետք է համարվի HCV-ի կլինիկական վարման բարելավման միջոց (**B2**):

• Հիվանդներին պետք է խորհուրդ տրվի հակահարուցչային թերապիայի ընթացքում զերծ մնալ ալկոհոլային խմիչքներ օգտագործելուց: Բուժման ընթացքում ալկոհոլի օգտագործումը շարունակող հիվանդները պետք է ստանան լրացուցիչ աջակցություն հակահարուցչային թերապիայի ընթացքում (**A1**):

• HCV-ի բուժումը պետք է ուսումնասիրվի ակտիվորեն թմրանյութ օգտագործող հիվանդների համար՝ պայմանով, որ նրանք կցանկանան ստանալ բուժում և պատրաստակամ կլինեն հետևել բժշկի խորհուրդներին: Դեղորայքի փոխազդեցության հավանականությունը, դուրս գրված կամ չնշանակված դեղամիջոցները ներառյալ, ուսումնասիրության կարիք ունեն (**A1**):

SVR –ին հասած հիվանդների բուժմանը հաջորդող զննությունը

Առանց ցիռոզի հիվանդները, որոնք հասել են SVR-ի, պետք է կրկին ստուգվեն HCV RNA (կամ HCV առանցքային հակագենը, եթե HCV RNA ստուգումն առկա չէ կամ ոչ մատչելի) 48 շաբաթ անց՝ բուժումից հետո: Եթե HCV RNA (կամ HCV առանցքային հակագենը) դեռևս չի հայտնաբերվել, վարակը կարող է համարվել բուժված, և HCV RNA կրկին ստուգման կարիք չունի: Նախկինում գոյություն ունեցող լյարդային հիվանդությամբ համագործոններով հիվանդները (օր՝ ալկոհոլային խմիչքի օգտագործումը, ճարպակալում կամ դիաբետի 2 տիպերը) պետք է ուշադիր և պարբերաբար ենթարկվեն մանրակրկիտ կլինիկական հետազոտման՝ ըստ անհրաժեշտության:

Ցիռոզով հիվանդները, ովքեր հասնում են SVR-ին, պետք է մնան HCC-ի զննության տակ՝ ամեն 6 ամիսը մեկ ուլտրաձայնային ստուգման միջոցով (զարգացած ֆիբրոզով հիվանդների նման, METAVIR միավոր F3), և էզոֆագալ՝ կերակրափողի վարիկոզի էնդոսկոպիայի միջոցով, եթե վարիկոզը առկա է նախքան բուժումը էնդոսկոպիայում (չնայած առաջին վարիկոզային արյունահոսությունը հազվադեպ է դիտարկվում SVR-ից հետո): Լյարդային հիվանդության համագործակիցների առկայությունը, ինչպիսին են՝ ալկոհոլի օգտագործումը, ճարպակալումը կամ դիաբետի 2 տիպի պատմությունը, կարող է որոշել, որ լրացուցիչ գնահատումներն անհրաժեշտ են: Երկարաժամկետ SVR-ին հաջորդող զննությունների ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ չնայած դրանք զգալիորեն նվազել են չբուժվող հիվանդների համեմատությամբ, HCC-ի զարգացման ռիսկը մնում է ցիռոզով հիվանդների մոտ, ովքեր վերացրել են HCV [3,4]. Այսպիսով, HCC-ի զննության տևողությունը անորոշ է զարգացած ֆիբրոզով կամ ցիռոզով հիվանդների մոտ, ովքեր հասել են SVR-ի:

Հավանական է, որ կրկնակի վարակումը ընթացիկ և մշտական ռիսկային վարքագծի պատճառով կարող է բուժման հնարավոր օգտակարությունը բացառել: Ըստ արձանագրված տվյալների՝ կրկին վարակվածության ցուցանիշները HCV-ի հաջող բուժումից հետո բարձր ռիսկային հիվանդների թվում, ինչպիսին են PWID կամ համասեռամոլները, կազմում են տարեկան 1–8% [165–169]: Առանց IFN-ի թերապիան կարող է բարձրացնել կրկին վարակվելու հավանականությունը՝ ըստ վերջին ենթադրությունների [170]: Թերապիայի բարերար ազդեցությունն առավելագույնի հասցնելու նպատակով կրկին վարակվելու ռիսկն անհրաժեշտ է բացառել ռիսկային հիվանդների համար, և վարքագծի փոփոխությունները պետք է դրականորեն ուժեղացնել:

Խորհուրդներ

• Առանց ցիռոզի SVR-ով հիվանդները պետք է կրկին ստուգվեն ALT-ի և HCV RNA-ի (կամ HCV առանցքային հակագենի) բացահայտման համար բուժումից 48 շաբաթ անց, ապա դուրս գրվեն եթե ALT-ի ցուցանիշները նորմայի սահմաններում լինեն, իսկ HCV RNA-ն բացասական լինի (**A1**):
•SVR–ով զարգացած ֆիբրոզով **(F3)** և ցիռոզով հիվանդները պետք է հետազոտվեն HCC-ի համար ամեն 6 ամիսը մեկ անգամ ուլտրաձայնի միջոցով (**A1**):
• Դրունքային հիպերտենզիայի և վարիկոզի կառավարման ուղեցույցը պետք է իրականացնել, չնայած վարիկոզային արյունահոսության ցուցանիշը հազվադեպ է երևում ցածր ռիսկային հիվանդների մոտ **SVR**-ի հասնելուց հետո (եթե առկա չլինեն և չպահպանվեն լրացուցիչ պատճառներ շարունակական լյարդային հիվանդության համար) (**A2**):
• Շարունակական թմրադեղի օգտագործմամբ հիվանդներին չպետք է բացառել HCV-ի դեմ բուժվելուց՝ կրկնակի վարակվածության ռիսկի հիման վրա (**A1**):

• Կրկնակի վարակի ռիսկը պետք է ներկայացվի, որպեսզի դրականորեն փոփոխվի հիվանդի վարքագիծը (**A1**):

• Հետևելով SVR-ին՝ HCV-ով կրկնակի վարակի մշտադիտարկումը ամենամյա HCV RNA-ի գնահատման միջոցով պետք է նախաձեռնվի ներարկիչով թմրադեղեր օգտագործողների և համասեռամոլների շարունակական ռիսկային պահվածքով մարդկանց համար (**A1**):

Անկայուն հարուցչաբանական արձագանքողների կրկնակի բուժումը

Պեգիլացված IFN-a և ռիբավիրինի կրկնակի համակցությամբ բուժումից հետո ձախողած հիվանդների կրկնակի բուժումը:

Հիվանդներն, ում չի հաջողվել հասնել SVR-ին պեգիլացված IFN-a-ի և միայն ռիբավիրինով բուժումից հետո, նկարագրված են վերը նշված ընդհանուր Խորհուրդներում: Պեգիլացված IFN-a-ի, ռիբավիրինի, և տելապրևիրի, բոցեպրևիրի կամ սիմեպրևիրի եռակի համակցությամբ բուժումը ձախողած գենոտիպ 1–ով հիվանդների, կրկնակի բուժումը:

Պրոտեազ ինգիբիտորը, համակցված պեգիլացված IFN-a-ի և ռիբավիրինի համակցությունն ընդունած հիվանդները պետք է կրկնակի բուժում անցնեն սոֆոսբուվիրով և NS5A ինգիբիտորով (այսինքն՝ 2 միացություններ՝ առանց խաչաձև ռեզիստենտության պրոտեազ ինգիբիտորի հանդեպ):

ION-2 փորձարկման մեջ SVR ցուցանիշները սոֆոսբուվիրով և լեդիպասվիրով՝ առանց ռիբավիրինի կամ ռիբավիրինով, 12 շաբաթ նորից բուժված, առանց ցիռոզի հիվանդների մոտ եղել են 96% (50/52) և 100% (50/51), համապատասխանաբար, դրանք եղել են 97% (35/36) և 100% (38/38)՝ առանց ռիբավիրինի կամ ռիբավիրինով թերապիայի, 24 շաբաթ անց [41]: ION-2 փորձարկման մեջ SVR-ի ցուցանիշները ցիռոզով հիվանդների մոտ, որոնց կրկին բուժել են սոֆոսբուվիրով և լեդիպասվիրով՝ առանց ռիբավիրինի կամ ռիբավիրինով, 12 շաբաթ, կազմել են 86% (12/14) և 85% (11/13), SVR-ի ցուցանիշներն աճել են մինչև100% (14/14) և 100% (13/13) առանց ռիբավիրինի կամ ռիբավիրինով թերապիայից 24 շաբաթ անց, [41]:   SIRIUS ուսումնասիրության մեջ,   SVR ցուցանիշները սոֆոսբուվիր ավելացրած լեդիպասվիր՝ ռիբավիրինով, 12 շաբաթից կամ էլ առանց ռիբավիրինի՝ 24 շաբաթից հետո կազմել էին 96% (74/77) և 97% (75/77), համապատասխանաբար [48]:

ASTRAL-1 ուսումնասիրության մեջ, SVR12 ցուցանիշը եղել է 100% (48/48)՝ պրոտեազ ինգիբիտորը համակցված, պեգիլացված IFN-a-ի և ռիբավիրինի համակցությունը ընդունած, առանց ռիբավիրինի՝ սոֆոսբուվիրով և վելպատասվիրով, 12 շաբաթվա ընթացքում՝ կրկնակի բուժված հիվանդների մոտ:

Առանց ցիռոզի հիվանդների մոտ, ովքեր ձախողել էին եռակի համակցությամբ թերապիան, 24 շաբաթյա սոֆոսբուվիրով և դակլատասվիրով կուրսի արդյունքում SVR ցուցանիշները կազմել էին 95% (19/21) և 100% (21/21)՝ առանց ռիբավիրինի և ռիբավիրինով, համապատասխանաբար [64]:

Առանց IFN ռեժիմները ձախողած (բոլոր գենոտիպերով) հիվանդների մոտ սոֆոսբուվիրն առաջացրել է բարձր դիմադրողականության պատնեշ: Կլինիկապես լիարժեք դիմակայուն HCV տարբերակների դեպքում արձանագրվել է բացառապես սոֆոսբուվիր ընդունած հիվանդների մոտ, որն արագ անհետացել է բուժումը դադարելուց հետո [30,50]. Այսպիսով, կրկնակի բուժման ռազմավարությունները պետք է ներառեն սոֆոսբուվիր: Ի տարբերություն պրոտեազ ինգիբիտորներ (պարտապրևիր, գրազոպրևիր, սիմեպրևիր) ընդունող հիվանդների՝ NS5A ինգիբիտորներով (լեդիպասվիր, վելպատասվիր, օմբիտասվիր, էլբասվիր, դակլատասվիր) կամ HCV պոլիմերազի (դասաբավիրի) ոչ նուկլեոտիդներով բուժվողները, որոնց չի հաջողվել հասնել SVR-ի, ընտրվել են վարակներ RASs-ով NS3 պրոտեազում, NS5A և պոլիմերազ տարածաշրջաններում, համապատասխանաբար:

Պրոտեազի ինգիբիտորների հանդեպ դիմակայուն հարուցիչները համամասնություններով, ստիճանաբար նվազում են՝ դառնալով իրականացվող բուժման դադարին հաջորդող մի քանի ամսվանից մինչև 2 տարվա ընթացքում: NS5A-ի հանդեպ դիմացկուն ինգիբիտորները մնում են գերակշռող երկար տարիներ, հնարավոր է՝ միշտ [30,50]:

Հիվանդները, որոնք հաջողության չեն հասել DAA պարունակող ռեժիմներով, պետք է կրկնակի բուժում անցնեն՝ առանց IFN-ի համակցության՝ ներառելով դիմադրողականության բարձր պատնեշով դեղամիջոց (մասնավորապես՝ սոֆոսբուվիր)՝ ավելացրած մեկից մինչև երեք այլ դեղամիջոցներ լավագույն դեպքում՝ առանց խաչաձև ռեզիստենտության արդեն նշանակված դեղերի հանդեպ: Կրկնակի բուժումը 12 շաբաթ՝ ռիբավիրինով, կամ երկարաձգված մինչև 24 շաբաթ՝ ռիբավիրինով, առավել դժվար բուժմանը ենթակա հիվանդների մոտ, ինչպիսիք են F3 ֆիբրոզով կամ ցիռոզով հիվանդները, կամ 24 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի նրանց համար, ովքեր ռիբավիրինի հանդեպ հակացուցումներ կամ ցածր տանելիություն ունեն:

Ներկայումս մի քանի ուսումնասիրություններ, որոնք հիմնված են միայն փոքր թվով ընտրված հիվանդների հետազոտությունների արդյունքների վրա, հիմք են հանդիսանում այս կրկնակի բուժման Խորհուրդներ ձևավորման համար, հիմնականում խարսխված են անուղղակի ապացույցների վրա: Հետազոտության մեջ կրկնակի բուժումը 12 շաբաթ սոֆոսբուվիրով՝ ավելացրած լեդիպասվիրը ռիբավիրինի հետ, ցուցաբերեց SVR գենոտիպ 1-ով հիվանդների 98%-ի (50/51) մոտ, ում չհաջողվեց նախորդ բուժումը սոֆոսբուվիր՝ ավելացրած պլացեբո, կամ սոֆոսբուվիր՝ ավելացրած ռիբավիրին, կամ սոֆոսբուվիր՝ ավելացրած պեգիլացված IFN-a և ռիբավիրինը: [171].

Մեկ այլ հետազոտության մեջ 15 հիվանդ, ում չհաջողվեց հասնել SVR-ի բուժման միջոցով, որը պարունակում էր NS5A ինգիբիտորը, կրկնակի բուժվել են սոֆոսբուվիրով սինեպրովիրի հետ 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի:

SVR12-ին հասել էին 8-10 հիվանդներ՝ գենոտիպ 1a, 3/3 գենոտիպ 1b հիվանդները և 2/2 գենոտիպ 4-ով հիվանդները: [172]: F3 ֆիբրոզով կամ համակշռված ցիռոզով տասը հիվանդ, ում չէր հաջողվել հասնել SVR-ի, առանց IFN-ի ռեժիմից հետո բուժվել էին կրկին սոֆոսբուվիրի, սիմեպրևիրի և դակլատասվիրի եռակի համակցությամբ 24 շաբաթ՝ ռիբավիրինով: Նրանցից վեցը հասել էր SVR12-ի, երկուսի մոտ կրկնվել էր կրկնակի բուժումից հետո, երկու հիվանդի մոտ ծանր անբարենպաստ վիճակներ էին ստեղծվել, որոնք հանգեցրել էին բուժման դադարեցման, մեկ հիվանդ մահացել էր սուր քրոնիկ լյարդային ձախողումից [173]: Հիվանդներին բուժում են հստակ չափաբաժնով՝ սոֆոսբուվիրի վելպատասվիրի համակցությամբ, 4-ից 12 շաբաթվա ընթացքում, սակայն նրանց չհաջողվեց հասնել SVR-ին և ստիպված եղան կրկին անցնել բուժման կուրսը նույն համակցությամբ 24 շաբաթ՝ ռիբավիրինով: Նրանցից SVR12-ին հասել էր գենոտիպ 1-ով վարակված հիվանդների 97%-ը (33/34), գենոտիպ 2-ով վարակվածների 91%-ը (13/14) և գենոտիպ 3-ով վարակվածների 76%-ը (13/17) [174]:

QUARTZ-1 ուսումնասիրության ժամանակ գենոտիպ 1-ով վարակված 20 հիվանդ՝ նախկինում DAA-ի բուժման ձախողման պատմությամբ, առանց դադարեցնելու պատճառների, բացի հարուցչային ձախողումից, բուժվել էին սոֆոսբուվիրի, ռիտոնավիրով խթանված պարիտապրևիով, օմբիտասվիրի և դակլատասվիրի համակցությամբ 12-ից 24 շաբաթ՝ ռիբավիրինով կամ առանց դրա: SVR12- ին հասել էր գենոտիպի 1a-ով վարակված, ցիռոզով հիվանդների 14-ից 13–ը, որոնք բուժվել էին 12 շաբաթ՝ ռիբավիրինով, գենոտիպ 1 a-ով վարակված, ցիռոզով հիվանդների 6-ից 6-ը, որոնք բուժվել էին 24 շաբաթ՝ ռիբավիրինով, և գենոտիպ 1b-ով վարակված հիվանդների 2-ից 2-ը, որոնք բուժվել էին 12 շաբաթ՝ առանց ռիբավիինի [175]: C-SWIFT-RETREATMENT-ում, գենոտիպ 1ով վարակված հիվանդները, անցնելով կարճ բուժման կուրս (4, 6 կամ 8 շաբաթ)՝ սոֆոսբուվիրի, գրազոպրևիրի և էլբասվիրի համակցությամբ՝ առանց ռիբավիրինի, կրկնակի բուժվել են նույն դեղամիջոցների համակցությամբ՝ ռիբավիրինով 12 շաբաթ: Բոլորը (23-ից 23-ը) հասել են SVR:

HCV–ի դիմադրողության անալիզի՝ մինչև կրկնակի բուժումն օգտակար լինելը, ինչպես նաև այս արդյունքի հիման վրա թերապևտիկ որոշում կայացնելը մնում են դեռևս չհիմնավորված: Աղյուսակ 8-ում ամփոփվել է RASs-ը, որը ցուցաբերում է նվազած զգայունություն՝

համապատասխան ստանդարտ դասակարգի նկատմամբ լաբորատոր պայմաններում, դրանք ընտրվել են առանց IFN-ի թերապիաների, և այդ հիվանդներին չի հաջողվել հասնել SVR-ին: Այս բազմաթիվ RASs-ները և մի շարք այլընտրանքային փոխարինողները նույն դիրքում կարող են ներկա լինել կրկնակի բուժման բազային մակարդակում՝ նախկինում DAAs ենթարկված հիվանդնեի մոտ:

Գոյություն ունեցող ժամանակակից տեղեկատվական բազան կարող է ուղղորդել կրկնակի բուժման որոշումները: Այսպիսով, կրկնակի բուժումը պետք է ուղղորդվի կա՛մ հստակ տեղեկատվության հիման վրա, թե որ դեղամիոցներն էին նշանակվել նախաորդ բուման կուրսի ժամանակ, եթե ոչ մի դիմադրողականության անալիզ հասանելի չէ, կա՛մ եթե անալիզը կատարվում է արձագանքի հավանականությամբ՝ համաձայն դիտարկված դիմադրողականության նկարագրության և ստուգող թիմի փորձառության: Հիվանդների փոքր թվի նախնական տվյալները ենթադրում են, որ կրկնակի բուժումը կարող է արդյունավետ լինել RAS-ի ստուգման հիման վրա [176]:

Աղյուսակ 9 ամփոփում է HCV-ի գենոտիպի և նախորդ բուժման մատչելի կրկնակի բուժման տարբերակները:

Խորհուրդներ

- Պեգիլացված IFN-α և ռիբավիրինի համակցությամբ բուժումից հետո ձախողած հիվանդները պետք է բուժվեն ըստ վերը նշված HCV գենոտիպի վերաբերյալ տրված խորհուրդների (**A1**):
- HCV գենոտիպ 1-ով վարակված հիվանդները, որոնք ձախողել են պեգիլացված IFN- α, ռիբավիրինի և տելապրևիրի, բոցեպրևիրի կամ սիմեպրևիրի եռակի համակցության ռեժիմը, պետք է բուժվեն առանց IFN-ի կամ սիմեպրևիրով, IFN-ի, սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի, սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի կամ էլ սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցություններով՝ ռիբավիրինով, 12 շաբաթ (**A1**):
- DAA պարունակող ռեժիմները ձախողած հիվանդները պետք է կրկին բուժվեն՝ առանց IFN-ի ռեժիմի, 12 շաբաթ, քաշի վրա հիմնված՝ ռիբավիրինով, եթե նրանց մոտ ընդհանրապես առկա չէ կամ առկա է մեղմ կամ չափավոր բարդության ֆիբրոզը (METAVIR միավորը F0 մինչև F2), 24 շաբաթ՝ ռիբավիրինով, եթե նրանք ունեն տարածված ֆիբրոզ (F3) կամ ցիռոզ, մինչև որ այն այլ կերպ ստորև չնշվի (**B1**):
- Միայն սոֆոսբուվիրով կամ սոֆոսբուվիրով և ռիբավիրինով կամ էլ սոֆոսբուվիրով և պեգիլացված IFN-α և ռիբավիրինով բուժումը ձախողած հիվանդներին կարելի է բուժել (գենոտիպեր 1, 4, 5 կամ 6) սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի համակցությամբ (բոլոր

գենոտիպերը), ռիտոնավիրով խթանված՝ պարետապրևիրի, օմբիտասվիրի և դասաբուվիրի համակցությամբ (գենոտիպ 1), ռիտոնավիրով խթանված՝ պարիտապրևիրով և օմբիտասվիրով (գենոտիպ 4), գրազոպրևիրով և էլբասվիրով (գենոտիպեր 1 կամ 4), 24 շաբաթ F0-F2 հիվանդներին, ում HCV RNA >800,000 IU/ml), սոֆոսբուվիրով և դակլատասվիրով (բոլոր գենոտիպեր), կամ սոֆոսբուվիրով և սիմեպրևիրով (գենոտիպ 4) (**B2**):

• Գենոտիպ 1-ով կամ 4-ով վարակված հիվանդները, որոնք ձախողել են սոֆոսբուվիր և սիմեպրևիր պարունակող ռեժիմները, պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի, սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի կամ էլ սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցություններով (**B1**):

• Գենոտիպ 1-ով կամ 4-ով վարակված հիվանդները, որոնք ձախողել են NS5A ինգիբիտոր պարունակող ռեժիմները, ինչպիսիք են լեդիպասվիր, վելպատասվիր, էլբասվիր կամ դակլատասվիր, օմբիտասվիր, էլբասվիր կամ դակլատասվիր, պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրի՝ ռիտոնավիրով խթանված պարիտապրևիր, օմբիտասվիրով և դասաբուվիրով (գենոտիպ 1), սոֆոսբուվիրի՝ ռիտոնավիրով խթանված պարիտապրևիր և օմբիտասվիր համակցություններով (գենոտիպ 4), սոֆոսբուվիրի, գրազոպրևիրի և էլբասվիրի համակցությամբ (գենոտիպեր 1 և 4), սոֆոսբուվիր, սիմեպրևիր, դակլատասվիր համակցությամբ (գենոտիպեր 1 կամ 4), 12 շաբաթ (գենոտիպ 1b-ով կամ 4-ով հիվանդները METAVIR միավորով F0-ից մինչև F2), 24 շաբաթ (գենոտիպ 1a-ով բոլոր հիվանդները, գենոտիպ 1b-ով և 4-ով հիվանդները, ում METAVIR միավորը F3 է կամ համակշռված ցիռոզով հիվանդները)՝ ռիբավիրինով: Բուժումը պետք է նշանակվի զգուշավորությամբ էքստենսիվ ֆիբրոզով (METAVIR միավորը F3) կամ այս համակցություններից որոշների ծանր անբարենպաստ դեպքերի հնարավոր ռիսկի հետևանքով համակշռված ցիռոզով հիվանդներին (**B1**):

• HCV գենոտիպ 2, 3, 5 կամ 6-ով վարակված հիվանդները, որոնք ձախողել են NS5A ինգիբիտոր պարունակող բուժման ռեժիմները, ինչպիսիք են լեդիպասվիրը, վելպատասվիրը կամ դակլատասվիրը, պետք է բուժվեն սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի համակցությամբ, 24 շաբաթ՝ ռիբավիրինով (**B1**):

• Որպես այլընտրանք՝ հիվանդնեը, որոնք անհապաղ բուժման կարիք ունեն, կարող են սպասել, մինչև որ ավելի շատ տվյալներ կամ այլընտրանքային տարբեականներ հասանելի դառնան (**A1**):

• HCV դիմադրողականության փորձարկման կիրառումը բուժումը սկսելուց առաջ DAA պարունակող բուժման ռեժիմներից որևէ մեկը ձախողած հիվանդներ դեռևս չեն եղել: Եթե իրականացվի արժանահավատ դիմադրողականության լիարժեք փորձարկում, բուժումը կարող է ուղղորդվել արձագանքի հավանականություններով՝ ըստ դիմադրողականության նկարագրության, որը դիտարկվել է փորձառու, բազմադիսցիպլինար թիմի կողմից (**B2**):

Բուժում չստացած և բուժման ձախողմամբ հիվանդների դիտարկումը

Բուժում չստացած քրոնիկ հեպատիտ C-ով հիվանդներն և նրանց, ովքեր ձախողել էին նախորդ բուժման ռեժիմները, պետք է պարբերաբար հետազոտել: Չբուժվելու և բուժման ձախողման պատճառները պետք է հստակ արձանագրվեն: Չբուժված հիվանդներին յուրաքանչյուր 1-2 տարին մեկ ոչ ինվազիվ մեթոդով պետք է հետազոտել [25]: Զարգացած ֆիբրոզով (METAVIR միավորը F3) և ցիռոզով հիվանդները պետք է ենթարկվեն հատուկ ուլտրաձայնային զննության ամեն 6 ամիսը մեկ:

Խորհուրդներ

• Բուժում չստացած և քրոնիկ հեպատիտ C-ով հիվանդները, ինչպես նաև նախորդ բուժումը ձախողածները պետք է պարբերաբար հետազոտվեն (**A1**):

• Ոչ ինվազիվ մեթոդները փուլավորվող ֆիբրոզի համար ամենահամապատասխանն են դիտարկման գնահատման առումով՝ 1-ից 2 տարվա ընդմիջումներով (**A1**):

• HCC-ի դիտարկումն հարկ է շարունակել ամեն ամիսը մեկ զարգացած ֆիբրոզով (F3) և ցիռոզով հիվանդների մոտ(**A1**):

Սուր հեպատիտ C-ի բուժումը

Սուր հեպատիտ C-ով հիվանդների մեծ մասը ոչ սիմպտոմատիկ է, բայց սպասելի է քրոնիկության բարձր մակարդակ (50–90%). Սիմպտոմատիկ հիվանդությունը դեղնախտի, իգական սեռի, երիտասարդ տարիքի և գենետիկ պոլիմորֆիզմի տարածքային՝ upstream, հոսանքին հակառակ՝ IL28B (վերջերս վերանվանված IFN լյամբդա-3, IFNL3) գենով կապված է ինքնաբուխ հարուցչային մաքրման հետ, բայց այդ չափանիշերից ոչ մեկը ճշգրտորեն չի կանխորոշում ինքնաբուխ լուծումը անհատական մակարդակով:

Սուր հեպատիտ C-ով հիվանդներին պետք է ուսումնասիրեն հակահարուցչային թերապիայի համար, որպեսզի կանխարգելվի քրոնիկ հեպատիտ C–ի առաջընթացը: Թերապիան սկսելու համար ամենահարմար ժամանակը վերջնականապես չի որոշվել: Որոշ հետազոտությունների հիման վրա՝ հաշվարկել են, որ կլինիկական ախտանիշներով կամ առանց դրանց ALT-ի բարձրացման մեկնարկը կարող է բուժման համար կատարյալ ժամանակ լինել: Բարձր SVR ցուցանիշների վերաբերյալ (>90%) հայտնել են սոֆոսբուվիրի հիման վրա, առանց IFN-ի ռեժիմով բուժում անցնող փոքրաթիվ հիվանդների դեպքում: Սուր հեպատիտ C-ի IFN-ի ռեժիմով բուժման կատարյալ տևողությունը մնում է անհայտ: Իրականացվել են երեք փորձարկումներ՝ հստակ չափաբաժնով՝ սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի համակցությամբ, գենոտիպ 1-ով վարակված հիվանդների համար: SVR-ի ցուցանիշները կազմել են 93% (13/14) բուժումից 4 շաբաթ անց ներարկումային թմրադեղ օգտագործող հիվանդների մոտ [181], 77% (20/26) բուժումից 6 շաբաթ անց՝ HIV-դրական ցուցանիշ ունեցող անձանց մոտ [182] և 100% (20%) բուժումից 6 շաբաթ անց՝ HIV-բացասական, ոչ ներարկային թմրադեղ օգտագործող հիվանդների մոտ [183]: Պայմանավորված սույն փորձարկումներում ներառված հիվանդների փոքր թվով՝ իրենց արդյունքների տարբերությամբ և քրոնիկ հեպատիտ C-ով հիվանդների նմանությամբ, որոնց անհրաժեշտ է թերապիայի առնվազն 8 շաբաթ՝ SVR–ի ցուցանիշները առավելագույնին հասցնելու համար, սուր հեպատիտ C-ով հիվանդներին հարկ է բուժել սոֆոսբուվիրի և NS5A արգելակչի համակցությամբ 8 շաբաթվա ընթացքում՝ սպասելով լրացուցիչ տվյալների, որոնք կհաստատեն կատարյալ բուժման ռեժիմները և տևողությունը: Ներկայումս գոյություն չունի որևէ ցուցում հակահարուցչային թերապիայի՝ որպես դեղորայքի ընդունմանը հաջորդող կանխարգելում, փաստագրված HCV-ի փոխանցման վերաբերյալ:

Խորհուրդներ

• Սուր հեպատիտ C-ով հիվանդները պետք է բուժվեն (գենոտիպեր 1, 4, 5 և 6) սոֆոսբուվիրի և լեդիպասվիրի կամ (բոլոր գենոտիպերի) սոֆոսբուվիրի և վելպատասվիրի, (բոլոր գենոտիպերի) սոֆոսբուվիրի և դակլատասվիրի համակցություններով 8 շաբաթ՝ առանց ռիբավիրինի(**B1**):

• Սուր հեպատիտ C-ով և HIV համավարակվածությամբ կամ հիմնագծի HCV RNA մակարդակը >1 միլիոն IU/մլ (6.0 log IU/մլ) ցուցանիշ ունեցող հիվանդները կարող են 12 շաբաթվա նույն համակցություններով բուժման ռեժիմների կարիք ունենալ (**B2**):

• SVR պետք է գնահատվեն բուժմանը հաջորդող 12 և 24 շաբաթներին, քանի որ հիվանդության կրկնության ավելի ուշ դեպքերի մասին տեղեկություններ են հաղորդվել (**B2**):

• Գոյություն չունի հակահարուցչային թերապիայի ցուցում՝ որպես դեղորայքի ազդեցությանը հաջորդող կանխարգելում փաստագված HCV-ի փոխանցման բացակայության դեպքում (**B1**):

Բուժման նոր հեռանկարները

Բուժման այլ ռեժիմները գտնվում են կլինիկական զարգացման փուլում և հասանելի կլինեն շուկայում հաջորդ երկու տարիների ընթացքում: Այսպիսով, սույն Խորհուրդները պարբերաբար արդիականացվելու են՝ հետևելով դեղորայքային նոր ռեժիմների նախընտրելիությանը Եվրոպական բժշկական գործակալության կողմից:

Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

Հեպատիտ C-ի վարման արդի պահանջները հնարավոր է ապահովել Հայաստանի բուժհաստատություններում՝ ներդնելով հետևյալ գործառույթները.

- գործելակարգեր, ընթացակարգեր, որոշումների ընդունման աջակցման համակարգեր (Decision Support System),
- շարունակական ինտերակտիվ կրթական միջոցառումներ,
- աուդիտ տեղայնացված ցուցանիշների կիրառմամբ,
- ֆինանսական մեխանիզմներ:

Գործելակարգերը պետք է ընդգրկեն տվյալ բուժհաստատության պայմաններում հեպատիտ C-ով հիվանդների համալիր վարման որևէ բաղադրիչի մանրամասն նկարագրություն: Գործելակարգում նշված բոլոր քայլերը և նրանց հերթականությունը կրում են պարտադիր բնույթ և ենթակա չեն կամայական մեկնաբանությունների: Ցանկացած շեղում հանդիսանում է հիմնավորումների և ընդլայնված ձևաչափով քննարկումների հիմք: Աուդիտի ցուցանիշները պետք է արտացոլեն տվյալ ախտաբանության կլինիկական և կազմակերպչական վարման հիմնական օղակները, որոնք էականորեն ազդում են բուժման ելքերի վրա: Նրանք բաժանում են ամբողջ գործընթացը առանձին՝ ավելի հեշտ ընկալվող և վերահսկվող փուլերի: Փուլերի վերահսկումը կրում է ինչպես որակական, այնպես էլ ժամանակային բնույթ: Այս գործընթացին ներկայացվող պարտադիր պահանջներից են ցուցանիշների չափելի բնույթը և տեղեկատվության համակարգային շարունակական հավաքագրումը: Ստորև ներկայացվում են SSC-ի <<Համապարփակ ներդրման և բարելավման ուղեցույցի>> (Complete Implementation and Imporvement Guide) աուդիտի օրինակելի ցուցանիշները.

- **հիվանդների թիվը, որոնց մոտ հակա-HCV հակամարմինը դրական լինելու դեպքում կատարվել է HCV RNA որոշում զգայուն մոլեկուլային մեթոդով,**
- **հիվանդների թիվը, որոնց մոտ հակա-HCV հակամարմինը դրական և HCV RNA բացասական լինելու դեպքում կրկնակի ստուգվել է HCV RNA 3 ամիս անց,**
- **հիվանդների թիվը, որոնց մոտ բուժումից առաջ որոշվել է HCV գենոտիպը և գենոտիպ 1 ենթատիպը (1a կամ 1b),**
- **1a գենոտիպով, նախկինում բուժված, բայց ոչ DAA-ով, և համակշռված ցիռոզով կամ առանց դրա այն հիվանդների թիվը, որոնց մոտ սոֆոսբուվիր+լեդիպասվիր**

համակցության հետ զուգահեռ՝ նշանակվում է քաշի վրա հիմնված ռիբավիրին,

- **հիվանդների թիվը, որոնց մոտ հակահարուցչային բուժման ընթացքում և ավարտից հետո HCV RNA մակարդակը որոշվում է իրական ժամանակի PCR մեթոդով, որն ունի <15 ՄՄ/մլ դետեկցիայի սահման,**
- **հիվանդների թիվը, որոնց մոտ ALT մակարդակը գնահատվում է թերապիայի 4րդ, 8-րդ և 12-րդ շաբաթներում, իսկ 24-շաբաթյա բուժում անցնող հիվանդների 24-րդ շաբաթում, ինչպես նաև բուժումից 12 կամ 24 շաբաթ անց,**
- **հիվանդների թիվը, որոնց մոտ ռիբավիրինի չափաբաժինը նվազեցվում է 200-ական մգ-ով, երբ հեմոգլոբինի մակարդակն իջնում է 10 գ/դլ-ից, և որոնց մոտ ռիբավիրինը դադարեցվում է, եթե հեմոգլոբինը <8,5 գ/դլ:**

Սույն ուղեցույցի՝ Հայաստանում ներդրման հնարավոր խոչընդոտները երկու պատճառ ունեն՝ ներքին (սուբյեկտիվ) և արտաքին (օբյեկտիվ): Պահանջվող մասնագիտական վարքի փոփոխությունները, որոնք անխուսափելիորեն բխում են նոր կարգերից, հնարավոր է հանդիպեն կայուն դիամդրության, որի հիմքում ընկած են այնպիսի ներքին խոչընդոտներ ինչպիսիք են առանձին բժիշկների գիտելիքների և հմտությունների թերությունները՝ համակցված մասնագիտական կարծրատիպերի հետ: Ուղեցույցի՝ Հայաստանում ներդրման արտաքին խոչընդոտներից կարելի է նշել.

- բուհական և հետբուհական բժշկական կրթության և շարունակական մասնագիտական զարգացման ծրագրերում «Կլինիկական համաճարակաբանություն» և «Ապացուցողական բժշկություն» ուսումնական առարկաների բացակայությունը ,
- գործող բժիշկների և առողջապահական ոլորտի տարբեր մակարդակների ղեկավարների տեղեկացվածության և գրագիտության ցածր մակարդակը,
- բոլոր ներգրավված շահառուների ոչ արդյունավետ հարորդակցումը և համագործակցությունը,
- հեպատիտ C-ի բուժման համար հիմնական դեղամիջոցներից և ոչ մեկի գրանցված չլինելը Հայաստանի Հանրապետությունում,
- որակավորված կադրային ներուժի պակասը,
- ֆինանասկան բեռը:

Այնուամենյանիվ, աշխատանքային խմբի համոզմամբ՝ բոլոր վերոնշյալ խոչընդոտները հաղթահարելի են համակարգված քաղաքականության, շարունակական կրթական ծրագրերի, թիրախային միջմասնագիտական մոտեցումների և սեպսիսով հիվանդների շահերի գերակայության ընդունման պայմաններում:

Գրականության ցանկ

1. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin Microbiol Infect 2011;17:107–115.
2. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. Hepa- tology 2015;61:77–87.
3. 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.
4. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, 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.
5. 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.
6. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. Gastroenterology 2015;149:1345–1360.
7. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, 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.
8. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008;22:1031–1048.
9. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. Clin Infect Dis 2012;55:S43–S48.
10. Bulteel N, Partha Sarathy P, Forrest E, Stanley AJ, Innes H, Mills PR, et al. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection. J Hepatol 2016;65:266–272.
11. 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].
12. Chevaliez S, Soulier A, Poiteau L, Bouvier-Alias M, Pawlotsky JM. Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. J Clin Virol 2014;61:145–148.
13. Chhatwal J, Wang X, Ayer T, Kabiri M, Chung RT, 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].
14. Pawlotsky JM. The end of the hepatitis C burden: really? Hepatology 2016, [Epub ahead of print].
15. 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.

16. Khuroo MS, Khuroo NS, Khuroo MS. Diagnostic accuracy of point-of-care tests for hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015;10 e0121450.

17. Shivkumar S, Peeling R, Jafari Y, Joseph L, 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.

18. Poiteau L, Soulier A, Rosa I, Roudot-Thoraval F, Hezode C, Pawlotsky JM, 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.

19. Soulier A, Poiteau L, Rosa I, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, 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.

20. Tuaillon E, Mondain AM, Meroueh F, Ottomani L, Picot MC, Nagot N, et al. Dried blood spot for hepatitis C virus serology and molecular testing. Hepatology 2010;51:752–758.

21. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, 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.

22. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. Gastroenterol- ogy 2010;139:1593–1601.

23. Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, White LF, 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].

24. 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 Gastroen- terol Hepatol 2016;14:1331–1336.

25. European Association for Study of the LiverAsociacion 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.

26. Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Ledinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive meth- ods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. J Hepatol 2010;52:191–198.

27. 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. Gastroenterol- ogy 2005;128:343–350.

28. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 subtype identification in new HCV drug development and future clinical practice. PLoS One 2009;4 e8209.

29. Fourati S, Pawlotsky JM. Virologic tools for HCV drug resistance testing. Viruses 2015;7:6346–6359.

30. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. Gastroenterology 2016;151:70–86.

31. Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM, Lim JK, Pockros PJ, Frazier LM, et al. Effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir combination in patients with hep- atitis C virus infection and factors associated of sustained virologic response. Gastroenterology 2016, [Epub ahead of print].

32. Huisman MT, Snoeys J, Monbaliu J, Martens MA, Sekar VJ, Raoof A. In vitro studies investigating the mechanism of interaction between TMC435 and hepatic transporters. Hepatology 2010;52:461A–462A.

33. Mauss S, Buggish P, Boker KHW, 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.

34. Sulkowski MS, Vargas HE, Di Bisceglie AM, Kuo A, Reddy KR, Lim JK, 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.

35. Jensen DM, O'Leary JG, Pockros PJ, Sherman KE, Kwo PY, Mailliard ME, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: real- world experience in a diverse, longitudinal observational cohort. Hepatol- ogy 2014;60:219A.

36. Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, Kowdley KV, 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, heteroge- neous population. Hepatology 2014;60:220A.

37. European Association for Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol 2015;63:199–236.

38. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011;55:245–264.

39. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2014;60:392–420.

40. 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.

41. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014;370:1483–1493.

42. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, 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.

43. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfected with HIV-1. N Engl J Med 2015;373:705–713.

44. Curry M, Modi AA, Pungpapong S, Leise M, Aqel B, LLewellyn J, et al. Real- world effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) in treatment-expe- rienced cirrhotic genotype 1 patients with chronic hepatitis C: a compar- ative analysis of Gilead sponsored trials with 4 real-world cohorts. J Hepatol 2016;64:S797.

45. Vermehren J, Maasoumy B, Maan R, Cloherty G, Berkowski C, Feld JJ, 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.
46. Townsend KS, Osinusi A, Nelson AK, Kohli A, Gross C, Polis MA, 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.
47. Bourlière M, Sulkowski MS, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, 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.
48. Bourlière M, Bronowicki JP, 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.
49. Zeuzem S, Mizokami M, Pianko S, Mangia A, Han KH, Martin R, et al. Prevalence of pretreatment NS5A resistance associated variants in geno- type 1 patients across different regions using deep sequencing and effect on treatment outcome with LDV/SOF. Hepatology 2015;62:254A.
50. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. J Hepatol 2016;64:486–504.
51. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, 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.
52. 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.
53. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 2014;370:1594–1603.
54. 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.
55. Dore GJ, Conway B, Luo Y, Janczewska E, Knysz B, Liu Y, et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-con- taining regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. J Hepatol 2016;64:19–28.
56. Wyles DL, Sulkowski MS, Eron JJ, 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.
57. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 2014;370:1604–1614.
58. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, 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.
59. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT- 450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrho- sis. N Engl J Med

2014;370:1973–1982.
60. Feld JJ, 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.
61. Rockstroh JK, 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.
62. Zeuzem S, Rockstroh J, Kwo PY, Roth D, Lawitz E, Sulkowski MS, 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.
63. Kwo P, Gane E, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, 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.
64. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, 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.
65. Luetkemeyer AF, McDonald C, Ramgopal M, Noviello S, Bhore R, 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.
66. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, 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.
67. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. N Engl J Med 2015;373:2608–2617.
68. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, 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.
69. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, 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+). Hepatol- ogy 2016;63:1430–1441.
70. Kapoor R, Kohli A, Sidharthan S, Sims Z, Petersen TL, 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.
71. Abergel A, Metivier S, Samuel D, Jiang D, Kersey K, Pang PS, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. Hepatology 2016, [Epub ahead of print].
72. Pol S, Reddy KR, 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.

73. Asselah T, Hezode C, Qaqish RB, Elkhasbab M, Hassanein T, Papatheodoridis GV, et al. High SVR rates in patients with genotype 4 chronic hepatitis C infection and compensated cirrhosis with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir co-administered with ribavirin (AGATE-I). J Hepatol 2016;64:S827.
74. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, 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.
75. Buti M, Calleja JL, 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.
76. 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.
77. Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia ES, Pang PS, Symonds WT, et al. High efficacy of LDV/SOF regimens for 12 weeks for patients with HCV genotype 3 or 6 infection. Hepatology 2014;60:1274A.
78. Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplanta- tion. Hepatology 2002;35:680–687.
79. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. Transplantation 2002;74:427–437.
80. Flamm SL, Everson GT, Charlton M, Denning JM, 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 prospec- tive, multicenter study. Hepatology 2014;60:320A.
81. Curry MP, Forns X, Chung RT, Terrault NA, Brown Jr R, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. Gastroenterology 2015;148:100–107 e101.

82. Zuckerman E, Ashkenazi E, Kovalev Y, Weitsman E, Kaspa RT, 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.

83. 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.
84. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown Jr RS, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. Gastroenterology 2015;149:649–659.
85. Manns M, Samuel D, Gane EJ, 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.

86. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. N Engl J Med 2015;373:2618–2628.

87. Foster GR, Irving WL, Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, 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.

88. Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, 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. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, 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.

90. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplan- tation. Gastroenterology 2002;122:889–896.

91. Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, 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.

92. Blasco A, Forns X, Carrion JA, Garcia-Pagan JC, 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.

93. Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. J Hepatol 2004;41:830–836.

94. Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown Jr RS, Curry MP, Kwo PY, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. Gastroenterology 2015;148:108–117.

95. Forns X, Charlton M, Denning J, McHutchison JG, Symonds WT, Brainard D, et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C following liver transplantation. Hepatology 2015;61:1485–1494.

96. Flamm S, Bacon B, Curry M, Dieterich D, Guest L, Kowdley KV, et al. Ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin in HCV post-transplant patients: real- world heterogeneous population from the TRIO network. J Hepatol 2016;64: S822.

97. 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.

98. 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.

99. Mantry PS, Kwo PY, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown RS, 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.
100. Coilly A, Pageaux GP, 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.
101. Fernandez-Carrillo C, Lens S, Llop E, Pascasio JM, 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.
102. Moon C, Jung KS, Kim DY, Baatarkhuu O, Park JY, Kim BK, 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.
103. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, 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.
104. 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.
105. 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.
106. Camma C, Cabibbo G, Craxi A. Direct antiviral agents and risk for HCC early recurrence: much ado about nothing. J Hepatol 2016;65:861–862.
107. 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. JHepatol 2016;65:734–740.
108. Nault JC, Colombo M. Hepatocellular carcinoma and direct acting antiviral treatments: controversy after the revolution. J Hepatol 2016;65:663–665.
109. Potthoff A, Berg T, 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.
110. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, 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].
111. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. Hepatology 2016;63:408–417.
112. Lim LY, La D, Cserti-Gazdewich CM, Shah H. Lymphoma remission by interferon-free HCV eradication without chemotherapy. ACG Case Rep J 2015;3:69–70.
113. Sultanik P, Klotz C, Brault P, Pol S, Mallet V. Regression of an HCV- associated disseminated marginal zone lymphoma under IFN-free antiviral treatment. Blood

2015;125:2446–2447.
114. Saxena V, Koraishy FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, Chung RT, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. Liver Int 2016;36:807–816.
115. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf.
116. Desnoyer A, Pospai D, Le MP, 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.
117. Bhamidimarri KR, 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.
118. Bhamidimarri KR, Martin P. Finally, safe and effective treatment options for hepatitis C in hemodialysis patients. J Hepatol 2016;65:7–10.
119. Hundemer GL, Sise ME, Wisocky J, Ufere N, Friedman LS, Corey KE, 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.
120. Perumpail RB, Wong RJ, Ha LD, Pham EA, 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.
121. Wanchoo R, Thakkar J, Schwartz D, Jhaveri KD. Harvoni (ledipasvir with sofosbuvir)-induced renal injury. Am J Gastroenterol 2016;111:148–149.
122. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, 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.
123. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour Jr H, 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.
124. Beinhardt S, Al Zoairy R, Ferenci P, Kozbial K, Freissmuth C, Stern R, et al. DAA-based antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C in the pre- and post-kidney transplantation setting. Transplant Int 2016, [Epub ahead of print].
125. 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.
126. Lin MV, Sise ME, Pavlakis M, Amundsen BM, Chute D, Rutherford AE, et al. Efficacy and safety of direct acting antivirals in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus infection. PLoS One 2016;11 e0158431.
127. Colombo M, Aghemo A, Liu L, Zhang J, Dvory-Sobol H, Hyland RH, 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].

128. Scott DR, Wong JK, Spicer TS, Dent H, Mensah FK, McDonald S, et al. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. Transplanta- tion 2010;90:1165–1171.
129. Van Wagner LB, Baker T, Ahya SN, Norvell JP, Wang E, Levitsky J. Outcomes of patients with hepatitis C undergoing simultaneous liver-kidney trans- plantation. J Hepatol 2009;51:874–880.
130. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rossetti V, Carrinola R, 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].
131. Darke S, Kaye S, Duflou J. Comparative cardiac pathology among deaths due to cocaine toxicity, opioid toxicity and non-drug-related causes. Addiction 2006;101:1771–1777.
132. Grebely J, Raffa JD, 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.
133. Hagan H, Pouget ER, Des Jarlais DC, 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.
134. Nelson PK, Mathers BM, 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.
135. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect Dis 2005;5:558–567.
136. 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.
137. Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, 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.
138. Martin NK, Vickerman P, Miners A, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, et al. Cost-effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations. Hepatology 2012;55:49–57.
139. Harris RJ, Martin NK, 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.
140. Lalezari J, Sullivan JG, Varunok P, Galen E, Kowdley KV, 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.
141. Dore G, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, 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.
142. Smolders EJ, de Kanter CT, de Knegt RJ, van der Valk M, Drenth JP, Burger DM. Drug-drug interactions between direct-acting antivirals and psy- choactive medications. Clin

Pharmacokinet 2016, [Epub ahead of print].

143. Lai ME, Origa R, Danjou F, Leoni GB, 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.

144. Hezode C, Colombo M, Spengler U, Ben-Ari Z, Strasser S, Lee WM, 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.

145. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. 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.

146. Sarrazin C, Shiffman ML, Hadziyannis SJ, 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.

147. Vermehren J, Kau A, Gartner BC, Gobel R, Zeuzem S, 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.

148. 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.

149. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347:975–982.

150. Hadziyannis SJ, Sette Jr H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hep- atitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med 2004;140:346–355.

151. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, 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.

152. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. Hepatology 2002;36:S237–S244.

153. Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. Hepatology 2007;46:371–379.

154. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, 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.

155. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. Gastroenterology 2004;126:1302–1311.

156. Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, et al.

Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. Hepatology 2004;40: 1450–1458.
157. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Rajender Reddy K, Harrison SA, 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.
158. Alavian SM, Aalaei-Andabili SH. Education by a nurse increases the adherence to therapy in chronic hepatitis C patients. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:203.
159. Rodis JL, Kibbe P. Evaluation of medication adherence and quality of life in patients with hepatitis C virus receiving combination therapy. Gastroen- terol Nurs 2010;33:368–373.
160. Alexander JA, Hearld LR, Mittler JN, Harvey J. Patient-physician role relationships and patient activation among individuals with chronic illness. Health Serv Res 2012;47:1201–1223.
161. Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bini EJ, Shen H, Ho SB, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. Gastroenterology 2006;130:1607–1616.
162. Bruggmann P, Dampz M, Gerlach T, Kravecz L, 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.
163. 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.
164. Siu L, Foont J, Wands JR. Hepatitis C virus and alcohol. Semin Liv Dis 2009;29:188–199.
165. Backmund M, Meyer K, Edlin BR. Infrequent reinfection after successful treatment for hepatitis C virus infection in injection drug users. Clin Infect Dis 2004;39:1540–1543.
166. Currie SL, Ryan JC, Tracy D, Wright TL, 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.
167. Dalgard O. Follow-up studies of treatment for hepatitis C virus infection among injection drug users. Clin Infect Dis 2005;40:S336–S338.
168. Grebely J, Knight E, Ngai T, Genoway KA, Raffa JD, Storms M, et al. Reinfection with hepatitis C virus following sustained virological response in injection drug users. J Gastroenterol Hepatol 2010;25:1281–1284.
169. Grebely J, Pham ST, Matthews GV, Petoumenos K, Bull RA, Yeung B, et al. Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection. Hepatology 2012;55: 1058–1069.
170. Martin TC, Ingiliz P, Rodger A, Stellbrink HJ, Mauss S, Boesecke C, et al. HCV reinfection incidence and outcomes among HIV infected MSM in Western Europe. J Hepatol 2016;64:S138.
171. Wyles DL, Pockros PJ, Yang JC, Zhu Y, Pang PS, McHutchison JG, 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.
172. 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.
173. 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.
174. Gane EJ, Shiffman M, Etzkorn K, Morelli G, Stedman C, Davis MN, 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.
175. Poordad F, Bennett M, Sepe TE, Cohen E, Reindollar RW, 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.
176. 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.
177. Camma C, Almasio P, Craxi A. Interferon as treatment for acute hepatitis C. A meta-analysis. Dig Dis Sci 1996;41:1248–1255.
178. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment- induced viral clearance. Gastroenterology 2003;125:80–88.
179. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. J Viral Hepat 2006;13:34–41.
180. Poynard T, Regimbeau C, Myers RP, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, et al. Interferon for acute hepatitis C. Cochrane Database Syst Rev 2002;1 CD000369.
181. Basu PP, Shah NJ, Aloysius MM, Brown Jr R. Sofosbuvir and ledipasvir vs. sofosbuvir and simeprevir for acute hepatitis C: a RCT (SLAM C study). Hepatol Int 2016;10:S14–S15.
182. Rockstroh JK, Bhagani S, Hyland RH, Yun C, Zheng W, Brainard D, et al. Ledipasvir/sofosbuvir for 6 weeks in HIV-infected patients with acute HCV infection. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), February 22–25, Boston, Massachusetts.
183. 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:S211.

Ապացույցների դասակարգման համակարգ (հարմարեցված GRADE համակարգից)

Ապացույցների որակ	Նկարագիր	Մակարդակ
Բարձր	Հետագա հետազոտությունը ամենայն հավանականությամբ չի փոխի մեր վստահությունը արդյունքների գնահատման նկատմամբ	**A**
Չափավոր	Հետագա հետազոտությունը ամենայն հավանականությամբ կունենա կարևոր ներգործություն մեր արդյունքների գնահատման նկատմամբ և վերջինները կարող է փոփոխվել	**B**
Ցածր	Հետագա հետազոտությունը կարևոր ազդեցություն ունի հաշվարկային արդյունավետության վերաբերյալ մեր վստահության վրա և կարող է փոխել անդյունքները: Արդյուքների փոփոխությունների անորոշ են:	**C**
Խորհուրդի ուժ	**Նկարագրություն**	**Մակարդակ**
Ուժեղ	Խորհուրդի ոժը որոշղ գործոններն են՝ ապացույցների որակը, պացիենտեների համար կարևոր արդյունքները և ծախսերը	**1**
Թույլ	Նախապատվությունների և արժեքների տատանողականություն կամ անորոշություն: խորոհւրդը կատարվում է ավելի քիչ հստակությամբ, ծախսերը կամ մռեսւորսների սախռումը բարձր է	**2**

Պատասխանատու համակարգող՝

- Համմիկ Ղազինյան- Բ.Գ.Թ, ՀՀ ԱՆ գլխավոր լյարդաբան, «Նորք» ինֆեկցիոն հիվանդանոցի լյարդաբանական բաժանմունքի վարիչ, Հայաստանի լյարդաբանների ասոցիացիայի նախագահ, Խաղաղ-Օվկիանոսյան, Ասիական միջազգային ասոցացիայի գործադիր խորհրդի անդամ

Աշխատանքային խմբի անդամներ՝

- Հակոբյան Գ. Ս., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի թերապիայի թ. 4 ամբիոնի դոցենտ
- Գեմիլյան Մանիկ- Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի թերապիայի թ. 4 ամբիոնի դասախոս, Գաստրոէնտերոլոգների հայկական ասոցիացիայի քարտուղար, Եվրոպական գաստրոէնտերոլոգիական միության գլխավոր ասամբլեայի անդամ, Եվրոպական գաստրոէնտերոլոգիական միության Ազգային ասոցիացիաների ֆորումում Գաստրոէնտերոլոգների հայկական ասոցիացիայի ներկայացուցիչ:
- Սարգսյան Վիոլետա- Բժ. Գիտ. Թեկնածու, Արմենիկում բժշկական կենտրոնի կլինիկական ծառայության ղեկավար
- Ամարյան Գայանե- բժ.գիտ.դոկտոր, "Արաբկիր"Բժշկական Համալիրի Երեխաների դեռահասների ինստիտուտ գաստրոէնտերոլոգիական ծառայության և Հանրապետական Պարբերական հիվանդության մանկական կենտրոնի ղեկավար, Երևանի Պետական Բժշկական համալսարանի Մանկաբուժության թ.2ամբիոնի պրոֆեսոր, ՀՀ ԱՆ գլխավոր մանկական գաստրոէնտերոլոգ
- Ասոյան Վիգեն- ԵՊԲՀ Ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամբիոնի դոցենտ
- Սարգսյանց Նարինա, Բ.Գ.Թ., Արմենիկում բժշկական կենտրոնի բժիշկ-վարակաբան