

Изданный по *рекомендациям для тестирования, управления и лечения гепатита С*

([http://www.hcvguidelines.org](http://www.hcvguidelines.org/))

[Дом](http://www.hcvguidelines.org/)> Начальное Лечение Инфекции HCV

# НАЧАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ HCV

Начальное Лечение Инфекции HCV включает пациентов с хроническим гепатитом С, с которыми ранее не отнеслись IFN, ШТИФТ-IFN, RBV или любое вещество действующего прямым образом противовирусного средства (DAA) HCV, ли экспериментальное, исследовательское, или американское Управление по контролю за продуктами и лекарствами одобренная (FDA).

Расширения и примечания для сокращений, используемых в этой секции, могут быть найдены в [Таблице 3. [1] Методов](http://www.hcvguidelines.org/node/11)

***Резюме рекомендаций для начального лечения найдено в*** [***КОРОБКЕ***](http://www.hcvguidelines.org/node/72) ***[2].***

Уровень доказательств, доступных, чтобы сообщить лучшему решению лечения для каждого пациента, варьируется, как делает прочность рекомендации и оценивается соответственно (см. [**Таблицу 2 [3] Методов**](http://www.hcvguidelines.org/node/29)). Кроме того, когда лечение отличается для определенной группы, такой как зараженные, определенный генотип HCV или подтип, определенные рекомендации даны. Режим отнесен как «Рекомендуемый», когда он одобрен для большинства пациентов и «Альтернативы», когда оптимальный в определенной субпопуляции пациентов в той категории. Когда лечение является ясно низшим или считается вредным, оно отнесено как «Не Рекомендуемый». Если иначе не обозначено, такие режимы не должны быть применены пациентам с инфекцией HCV. Определенное рассмотрение людей с [коинфекцией HIV/HCV](http://www.hcvguidelines.org/full-report/unique-patient-populations-patients-hivhcv-coinfection) [4], [декомпенсировал цирроз](http://www.hcvguidelines.org/full-report/unique-patient-populations-patients-decompensated-cirrhosis) [5] (умеренное или тяжелое печеночное ухудшение; [класс B или C [6] ребенка Теркотта Пью [CTP]](http://www.hcvguidelines.org/node/11#ctpclass)), [пересадка постпечени](http://www.hcvguidelines.org/full-report/unique-patient-populations-patients-who-develop-recurrent-hcv-infection-post–liver) инфекции HCV [7], и те с тяжелым [почечным ухудшением](http://www.hcvguidelines.org/full-report/unique-patient-populations-patients-renal-impairment) [8] или терминальная стадия почечной недостаточности (ESRD) обращены в других секциях Руководства.

Когда несколько режимов предлагаются на том же уровне рекомендации, они перечисляются в алфавитном заказе. В этом рассмотрении случая выбора режима должен быть определен на основе определенных для пациента данных, включая лекарственные взаимодействия. Как всегда, пациенты, получающие антивирусную терапию, требуют осторожной оценки предварительной обработки для сопутствующих патологий, которые могут влиять на реакцию лечения. У всех пациентов должен быть осторожный контроль во время лечения, особенно для анемии, если RBV включен в режим. (См. [**Контролирующую Секцию**](http://www.hcvguidelines.org/node/92) **[9]**),

## I. Генотип 1

Три очень мощных оральных режима комбинации DAA рекомендуются для генотипа HCV 1 зараженных пациентов, несмотря на то, что существуют различия в рекомендуемых режимах на основе подтипа HCV.

Пациенты с генотипом HCV 1a склонны иметь более высокие показатели рецидива, чем пациенты с генотипом HCV 1b с определенными режимами. Генотип 1 инфекция HCV, которая не может быть с выделенными подтипами, должен лечиться как генотип 1a инфекция.

Введение DAAs в режимы лечения HCV увеличило риск лекарственных взаимодействий с другими сопутствующими лечениями, используемыми пациентами, и теперь с комбинациями DAAs, внимание к лекарственным взаимодействиям тем более важно (см. **Стол Лекарственных взаимодействий**). На информацию о предписании продукта и другие ресурсы (например, [**http://www.hep-druginteractions.org/**](http://www.hep-druginteractions.org/) **[10]**) нужно сослаться регулярно, чтобы обеспечить безопасность при предписании режимов DAA. В частности ежедневная комбинация фиксированной дозы ledipasvir (90 мг) и sofosbuvir (400 мг) (после этого ledipasvir/sofosbuvir) имеет потенциальное взаимодействие с подавляющими кислоту лекарствами, например ингибиторы протонной помпы, которые могут привести к сниженному поглощению ledipasvir и понизить выделения. Из-за отпускаемого без рецепта доступа к подавляющим кислоту лекарствам всесторонняя оценка всех прописанных и отпускаемых без рецепта лекарств рекомендуется до инициирования лечения. Если возможно, подавляющие кислоту лекарства, как должно считаться, до и во время периода лечения HCV оптимизируют ledipasvir выделение. Для пациентов, в которых прерывание кислотной супрессии не возможно, дозирование кислотных супрессивных средств рекомендуется за информацию о предписании.

Точно так же ежедневная комбинация фиксированной дозы paritaprevir (150 мг), ritonavir (100 мг), и ombitasvir (25 мг) плюс два раза в день дозируемый dasabuvir (250 мг) (после этого paritaprevir/ritonavir/ombitasvir плюс dasabuvir или PrOD) имеет существенное взаимодействие с вдохнувшим агонистом бета-адренорецептора длительного действия salmeterol, и параллельному назначению не рекомендуют вследствие повышенного риска сердечно-сосудистых нежелательных явлений включая спокойное продление сегмента.

## A. Генотип 1a

***Несколько вариантов с подобной эффективностью в целом рекомендуются для treatmentnaive пациентов с генотипом HCV 1a инфекция (перечисленный в алфавитном заказе; см. текст).***

**Ежедневный daclatasvir (60 мг\*) и sofosbuvir (400 мг) в течение 12 недель (никакой цирроз) или 24 недель с или без основанного на весе RBV (1 000 мг [<75 кг] к 1 200 мг [> 75 кг]) (цирроз) рекомендуется для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 1a инфекция.**

**Рейтинг:** Класс I, Уровень B (никакой цирроз); Класс IIa, Уровень B (цирроз)

**Ежедневная комбинация фиксированной дозы ledipasvir (90 мг)/sofosbuvir (400 мг) в течение 12 недель рекомендуется для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 1a инфекция.**

**Рейтинг:** класс I, уровень A

**Ежедневная комбинация фиксированной дозы paritaprevir (150 мг)/ritonavir (100 мг)/ombitasvir (25 мг) плюс два раза в день дозируемый dasabuvir (250 мг) и основанный на весе RBV в течение 12 недель (никакой цирроз) или 24 недель (цирроз) рекомендуется для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 1a инфекция.**

**Рейтинг:** класс I, уровень A

**Ежедневный simeprevir (150 мг) и sofosbuvir (400 мг) в течение 12 недель (никакой цирроз) или 24 недель (цирроз без полиморфизма Q80K) с или без основанного на весе RBV рекомендуются для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 1a инфекция.**

**Рейтинг:** класс I, уровень A

\*Доза daclatasvir, возможно, должна увеличиться или уменьшиться, когда используется сопутствующе с индукторами P450 3A/4 цитохрома и ингибиторами, соответственно. См. информация о предписании и секция на [**коинфекции HIV/HCV**](http://www.hcvguidelines.org/node/71) **[11]** для пациентов на antiretoviral терапии.

Для генотипа HCV 1a–infected, наивных лечением пациентов, существует несколько режимов сопоставимой эффективности, как обрисовано в общих чертах выше.

Daclatasvir в сочетании с sofosbuvir для лечения генотипа HCV, 1 инфекция может быть рекомендована на основе данных от СОЮЗНИКА фазы III 2 испытания, оценившие эффективность и безопасность daclatasivr и sofosbuvir в течение 12 недель, у больных коинфицированных с ВИЧ и HCV (генотипы 1-4). ([Wyles, 2015 [12]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#wyles2015)), Сто двадцать три (83%-х) пациента, получающие 12 недель терапии в испытании, были заражены генотипом HCV 1. Восемьдесят три (54%) этих пациентов было наивное лечение. Темп длительной вирусологической реакции (SVR) составлял 96% в наивных лечением пациентах с генотипом HCV 1a инфекция (n=71) получение 12 недель терапии. Однако только у 9 наивных лечением пациентов был цирроз. Точно так же в фазе исследование IIb daclatasvir и sofosbuvir (A1444040) в 88 наивных лечением пациентах с генотипом HCV 1a инфекция, 21 лечились в течение 24 недель (11 с RBV), и 67 лечились в течение 12 недель (33 с RBV), и не было никаких вирусологических рецидивов. Однако было только 14 пациентов с циррозом в 12-недельных и 24-недельных руках исследования. ([Сульковский, 2014 [13]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#sulkowski2014)), поскольку пациенты с циррозом были не адекватно представлены в этих исследованиях, оптимальной продолжительности лечения для пациентов с циррозом, остается неясным. Когортные исследования сострадательной программы использования в Европе предполагают, что пациенты с циррозом могут извлечь выгоду из вытяжения терапии с daclatasvir и sofosbuvir к 24 неделям, с или без RBV. ([Welzel, 2015 [14]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#welzel2015)); ([де Леденгхан, 2015 [15]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#deledinghen2015)), СОЮЗНИК фазы III 1 испытание исследовало daclatasvir и sofosbuvir с RBV (начальная доза 600 мг, затем титрованных) в 60 пациентах с прогрессирующим циррозом. ([Poordad, 2015 [16]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#poordad2015)), Только 76% пациентов с генотипом HCV 1 А (n=34) и 100% пациентов с генотипом HCV 1B (n=11) достигли SVR в 12 недель (SVR12). Неясно, сколько неудач лечения было среди наивных лечением пациентов или тех с классом CTP циррозом. Необходимо больше данных; однако, вследствие риска появления устойчивости к неструктурному белку 5 А (NS5A) лечение ингибитора во время неудачи, продлевая лечение к 24 неделям для всех пациентов с генотипом HCV 1a инфекция и цирроз рекомендуются, и добавление RBV можно рассмотреть. У больных с благоприятными особенностями, 12-недельный курс лечения, включающий основанный на весе RBV (1 000 мг [<75 кг] к 1 200 мг [> 75 кг]) могут рассмотреть, но поддерживают ограниченные данные.

Ledipasvir/sofosbuvir был одобрен FDA для лечения генотипа HCV 1 инфекция в наивных лечением пациентах на основе 2 регистрационных испытаний: ИОН 1 (865 наивных лечением пациентов; те с циррозом были включены) и ИОН 3 (647 наивных лечением пациентов; те с циррозом были исключены).

ИОН 1 исследованная продолжительность лечения (12 недель по сравнению с 24 неделями) и потребность в RBV. ([Afdhal, 2014a](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#afdhal2014a) [17]), уровень SVR в 12 недель (SVR12) составлял 97% к 99% через все руки, без различия в SVR на основе продолжительности лечения, использования RBV или генотипа HCV 1 подтип. Шестнадцать процентов зарегистрированных предметов были отнесены как наличие цирроза. Не было никакого различия в уровне SVR12 в тех с циррозом (97%) по сравнению с теми без цирроза (98%). ИОН 3 исключенных пациента с циррозом и исследованной сокращающейся терапией от 12 недель до 8 недель (с или без RBV). ([Kowdley, 2014 [18]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#kowdley2014)), уровень SVR12 составлял 93% к 95% через все руки без различия в SVR в анализе намерения к удовольствию. Однако ставки рецидива были выше в 8-недельных руках (20 из 431) независимо от использования RBV по сравнению с 12-недельной рукой (3 из 216). Апостериорные исследования 2 RBV-свободных рук оценили начальные показатели рецидива и идентифицировали более низкие показатели рецидива, у больных получающие 8 недель ledipasvir/sofosbuvir, у кого были начальные уровни РНК HCV ниже 6 миллионов IU/mL (2%; 2 из 123), и было то же для пациентов с подобными начальными уровнями РНК HCV, получивших 12 недель (2%; 2 из 131). Этим анализом не управляли и таким образом существенно ограничивает generalizability этого подхода к клинической практике. Укорачивание лечения меньше чем к 12 неделям для пациентов без цирроза должно быть сделано с осторожностью и выполнено на усмотрение практика.

PrOD плюс основанный на весе RBV был одобрен FDA для лечения генотипа HCV 1a инфекция в наивных лечением пациентах на основе 3 регистрационных испытаний: САПФИР-I (322 наивных лечением пациента с генотипом 1a инфекция HCV без цирроза), PEARL IV (305 наивных лечением пациентов с генотипом 1a без цирроза), и БИРЮЗА-II (261 наивный лечением и - испытали пациентов с генотипом HCV

1a и цирроз). Испытание САПФИРА-I сообщило о высоком уровне SVR12 (95,3%) с 12 неделями PrOD и RBV. ([Фелд, 2014 [19]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#feld2014)) В целом, вирусологическая неудача была выше для пациентов с генотипом HCV 1a (7 из 8

неудачи имели генотип 1a), чем пациенты с генотипом HCV 1b (1 вирусологическая неудача). PEARL IV был специально предназначен, чтобы определить роль PrOD с или без основанного на весе RBV для treatmentnaive, генотип HCV 1a–infected пациенты без цирроза. ([Ferenci, 2014 [20]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#ferenci2014)), SVR12 был ниже в RBV-свободной руке, чем в RBV-содержании руки (90% по сравнению с 97%, соответственно) вследствие более высоких показателей вирусологической неудачи (7,8% по сравнению с 2%, соответственно), подтвердив потребность в основанном на весе RBV для пациентов с генотипом HCV 1a. БИРЮЗА-II зарегистрировалась наивный лечением и - опытные пациенты (261 пациент с генотипом HCV 1a) с классом CTP цирроз, чтобы получить или 12 недель или 24 недели лечения с PrOD и RBV. В целом, ставки SVR12 составляли 89% в 12-недельной руке и 95% в 24-недельной руке. ([paritaprevir [21]](http://www.rxabbvie.com/pdf/viekirapak_pi.pdf) [/](http://www.rxabbvie.com/pdf/viekirapak_pi.pdf) [21] [информация о предписании](http://www.rxabbvie.com/pdf/viekirapak_pi.pdf) [ritonavir/[21]ombitasvir [21]](http://www.rxabbvie.com/pdf/viekirapak_pi.pdf) [21]); ([Poordad, 2014 [22]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#poordad2014)), Это различие в уровне SVR12 между руками прежде всего заставили пациенты с пустой реакцией ПРИВЯЗАТЬ-IFN и RBV; было меньше различия в ставках SVR в пациентах с циррозом, которые были наивны к терапии

(92% и 95%, соответственно). ([информация о предписании](http://www.rxabbvie.com/pdf/viekirapak_pi.pdf) [paritaprevir/ritonavir/[21] ombitasvir [21]](http://www.rxabbvie.com/pdf/viekirapak_pi.pdf) [21]);

([Poordad, 2014 [22]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#poordad2014))

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| В октябре 2015 FDA выпустила [предупреждение](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm468634.htm) |  | относительно использования PrOD или PrO (без |
| [23] |

dasabuvir) у больных с циррозом. (Это заявление основывается на нашем обзоре доступных ограниченных данных

от FDA и будет обновлен, если и когда больше данных станет доступным.) PrOD и PrO служат противопоказанием у больных с классом B или C ребенка Теркотта Пью (CTP) печеночное ухудшение

(декомпенсированное заболевание печени). Программа фармаконадзора производителя сообщила о быстром начале повреждения печени и в некоторых случаях печеночной декомпенсации у больных с циррозом, включая класс CTP данный компенсацию цирроз и декомпенсировала цирроз, кто получал PrOD или PrO. Повреждение печени и события декомпенсации произошли в основном в течение первых 4 недель терапии и прежде всего включили быстрое увеличение общего и прямого билирубина, часто связанного с сопутствующим увеличением уровней фермента печени. В большинстве случаев раннее узнавание и быстрое прекращение PrOD или PrO привели к исходу раны, несмотря на то, что некоторые пациенты, включая по крайней мере 2 пациентов с классом CTP данный компенсацию цирроз, умерли или потребовали пересадки печени. Несмотря на то, что цирроз несет 2% к 4%-му ежегодному риску печеночной декомпенсации, быстрому началу печеночной декомпенсации, и во многих случаях ее решение с прекращением лечения с PrOD или PrO является суггестивным из лекарственного повреждения печени. Несмотря на то, что PrOD и PrO служат противопоказанием у больных с циррозом класса B или C CTP и декомпенсированным заболеванием печени, показателями этих событий у больных с классом CTP, цирроз в настоящее время неясен.

Для пациентов с классом CTP цирроз маловероятная, но реальная возможность лекарственного повреждения печени должна быть обсуждена с пациентом. Если решение принято, чтобы инициировать лечение с PrOD или PrO, тщательный мониторинг общего и прямого билирубина и трансаминазы выравнивает каждую 1 неделю, или 2 недели в течение первых 4 недель рекомендуется гарантировать раннюю диагностику лекарственного повреждения печени. Кроме того, обучение пациентов о важности создания отчетов о системных симптомах, таких как желтуха, слабость и усталость сильно рекомендуется. Режим должен быть немедленно прекращен, если лекарственное повреждение печени диагностируется. Если пациент уже берет PrOD или PrO и выносит режим, лаборатория, контролирующая, поскольку выше без прекращения рекомендуется, если нет знаки или симптомы повреждения печени. Если усилено контроль не может быть обеспечен за первые 4 недели терапии с PrOD или PrO у больных с циррозом, использование этих режимов не рекомендуется.

ОПТИМИСТ 1 и-2 испытания исследовал безопасность и эффективность simeprevir (150 мг) и sofosbuvir (400 мг) в хронически зараженных пациентах с генотипом HCV 1 без и с циррозом, соответственно. В ОПТИМИСТЕ 1 исследование 310 наивных лечением и - опытных пациентов без цирроза рандомизированно назначили на 12 по сравнению с 8 неделями simeprevir плюс sofosbuvir режим. ([Kwo, 2015 [24]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#kwo2015)), полный уровень SVR12 составлял 97% (150/155) по сравнению с 83% (128/155), соответственно, со статистически значительно большим уровнем рецидива в 8-недельной руке. В 12-недельной руке не было никакого различия в SVR12; treatmentnaive и - опытные пациенты достиг ставок SVR12 97% и 95%, соответственно. Не было также никакого различия в SVR12 на основе генотипа 1 подтип или наличие начальной мутации устойчивости Q80K. Апостериорный анализ предположил, что пациенты с начальным уровнем РНК HCV ниже 4 миллионов IU/mL достигли того же уровня SVR12 (96%) независимо от продолжительности лечения. Этот определенный начальный уровень РНК HCV отличается, чем 6 миллионов IU/mL, определенные в ИОНЕ 3 испытания, предполагая, что эти posthoc аналитические сокращения произвольны и маловероятны перевести к клинической практике. В это время не может быть рекомендован 8-недельный режим simeprevir и sofosbuvir.

ОПТИМИСТ 2 исследования был единственной рукой, открытое исследование, расследующее 12 недель simeprevir плюс sofosbuvir в 103 наивных лечением и - опытные пациенты с циррозом. ([Lawitz, 2015 [25]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#lawitz2015)), полный уровень SVR12 составлял 83% (86/103) с 88% (44/50) наивных лечением и 79% (42/53) treatmentexperienced пациентов, достигающих SVR12. Кроме того, пациенты заразили генотипом HCV 1a, и 1b без мутации Q80K имел подобные ставки SVR12 (84% [26/31] и 92% [35/38], соответственно). Однако у пациентов с генотипом HCV 1a инфекция и мутация Q80K были ниже ставки SVR12 (74% [25/34]). Таким образом продление лечения к 24 неделям, с или без RBV, рекомендуется для пациентов с циррозом, получающим simeprevir плюс sofosbuvir, чтобы уменьшить риск рецидива. В это время неясно, увеличит ли продление лечения, с или без добавления RBV, эффективность в генотипе 1a–infected пациенты с мутацией Q80K. Учитывая более низкую долю ответивших у больных с циррозом, обоснованно избежать этого режима у больных с этой начальной мутацией.

Профили безопасности всех рекомендуемых режимов выше превосходны. Через многочисленные программы фазы III меньше чем 1% пациентов без цирроза прекратил лечение рано, и нежелательные явления были умеренными. Наиболее нежелательные явления произошли в RBV-содержании рук. Ставки прекращения были выше для пациентов с циррозом (приблизительно 2% для некоторых испытаний), но все еще очень низко.

## B. Генотип 1b

***Несколько вариантов с подобной эффективностью в целом рекомендуются для treatmentnaive пациентов с генотипом HCV 1b инфекция (перечисленный в алфавитном заказе; см. текст).***

**Ежедневный daclatasvir (60 мг\*) и sofosbuvir (400 мг) в течение 12 недель (никакой цирроз) или 24 недель с или без основанного на весе RBV (цирроз) рекомендуется для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 1b инфекция.**

**Рейтинг:** Класс I, Уровень B (никакой цирроз); Класс IIa, Уровень B (цирроз)

**Ежедневная комбинация фиксированной дозы ledipasvir (90 мг)/sofosbuvir (400 мг) в течение 12 недель рекомендуется для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 1b инфекция.**

**Рейтинг:** класс I, уровень A

**Ежедневная комбинация фиксированной дозы paritaprevir (150 мг)/ritonavir (100 мг)/ombitasvir (25 мг) плюс два раза в день дозируемый dasabuvir (250 мг) в течение 12 недель рекомендуется для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 1b инфекция.**

**Рейтинг:** класс I, уровень A

**Ежедневный simeprevir (150 мг) плюс sofosbuvir (400 мг) в течение 12 недель (никакой цирроз) или 24 недель с или без основанного на весе RBV (цирроз) рекомендуется для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 1b инфекция.**

**Рейтинг:** класс I, уровень A

\*Доза daclatasvir, возможно, должна увеличиться или уменьшиться, когда используется сопутствующе с индукторами P450 3A/4 цитохрома и ингибиторами, соответственно. См. информация о предписании и секция на [**коинфекции HIV/HCV**](http://www.hcvguidelines.org/node/71) **[11]** для пациентов на антиретровирусной терапии.

Для генотипа HCV 1b–infected, наивных лечением пациентов, существует 4 режима сопоставимой эффективности, как обрисовано в общих чертах выше.

Нет никакого измеримого различия, продемонстрированного до настоящего времени в реакции лечения на daclatasvir и sofosbuvir или ledipasvir/sofosbuvir для генотипа HCV 1 подтипы, таким образом доказательства поддержки остаются тем же что касается генотипа HCV 1a–infected пациенты (см. **Генотип 1**). В СОЮЗНИКЕ 2 руки daclatasvir и sofosbuvir в течение 12 недель в наивных лечением пациентах, только 12 были генотипом 1b, и все достигли SVR12. ([Wyles, 2015 [12]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#wyles2015)), Кроме того, в СОЮЗНИКЕ 1 исследование, которое все 11 генотипов 1b заразили пациентами прогрессирующим циррозом, достигло SVR12. Из-за ограниченных чисел генотипа 1b пациенты, представленные в испытаниях фазы 3 этого режима, существует недостаточно доказательств, чтобы поддержать другой подход подтипом в это время.

PrOD (плюс RBV для тех с циррозом) был одобрен FDA для лечения генотипа HCV 1b инфекция в наивных лечением пациентах на основе 3 регистрационных испытаний: САПФИР-I (151 наивный лечением пациент с генотипом HCV 1b и без цирроза), PEARL-III (419 наивных лечением пациентов, все с генотипом 1b и без цирроза), и БИРЮЗА-II (119 наивных лечением и - испытали пациентов с генотипом 1b с циррозом). САПФИР-I сообщил о высоком уровне SVR12 (98%) с 12 неделями PrOD и RBV у больных с генотипом HCV 1b. ([Фелд, 2014 [19]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#feld2014)) Данный высокие показатели SVR12, замеченные в САПФИРЕ-I, PEARL-III был специально предназначен, чтобы определить роль основанного на весе RBV с PrOD в наивных лечением пациентах с генотипом HCV 1b без цирроза. ([Ferenci, 2014 [20]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#ferenci2014)) уровень SVR12 составлял 99% в обеих руках, подтверждая, что нет никакой дополнительной помощи от использования основанного на весе RBV для пациентов без цирроза, у которых есть генотип HCV 1b инфекция. БИРЮЗА-II зарегистрировалась наивный лечением и - опытные пациенты с классом CTP цирроз, чтобы получить или 12 недель или 24 недели лечения с PrOD и RBV. В целом, ставки SVR12 составляли 98,5% в 12-недельной руке и 100% в 24-недельной руке. ([Poordad, 2014 [22]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#poordad2014)), Чтобы обратиться к потребности в RBV с этим режимом у больных с генотипом HCV 1b и цирроз, БИРЮЗОВОЕ-III исследование оценило безопасность и эффективность PrOD без RBV в течение 12 недель у больных с генотипом HCV 1b инфекция и дало компенсацию циррозу. Были зарегистрированы шестьдесят пациентов (62%-е мужчины, 55%-е опытное лечение, 83% с генотипом IL28B non-CC, 22% с количеством тромбоцитов <90 x 109/L и 17% с уровнями белка <3,5 г/дл). Все пациенты закончили лечение, и все пациенты достигли SVR12. На основе этого исследования, леча пациентов с генотипом HCV 1b с PrOD, но без RBV рекомендуется, независимо от предшествующего опыта лечения или наличия цирроза. ([Фелд, 2015 [26]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#feld2015))

До настоящего времени нет никакого измеримого различия, продемонстрированного в реакции лечения на simeprevir плюс sofosbuvir для генотипа HCV 1 подтипы (за исключением пациентов с генотипом 1a с циррозом, у кого также есть начальная мутация Q80K), таким образом доказательства поддержки остаются тем же что касается генотипа HCV 1a–infected пациенты (см. [**Генотип 1**](http://hcvguidelines.org/full-report/initial-treatment-hcv-infection#genotype1) [27]).

Профили безопасности к дате всех рекомендуемых режимов выше превосходны. Через многочисленные программы фазы III меньше чем 1% пациентов без цирроза прекратил лечение рано, и нежелательные явления были умеренными. Наиболее нежелательные явления произошли в RBV-содержании рук. Ставки прекращения были выше для пациентов с циррозом (приблизительно 2% для некоторых испытаний), но все еще очень низко.

|  |
| --- |
| ***Следующие режимы НЕ рекомендуются для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 1.\****  ■ **Ежедневный sofosbuvir (400 мг) и основанный на весе RBV в течение 24 недель. Рейтинг:** Класс IIb, Уровень A  ■ **ШТИФТ-IFN и RBV с или без sofosbuvir, simeprevir, telaprevir, или boceprevir в течение 12 недель к 48 неделям. Рейтинг:** Класс IIb, Уровень A  ■ **Монотерапия со ШТИФТОМ-IFN, RBV или действующим прямым образом противовирусным средством. Рейтинг:** Класс III, Уровень A \*Видит секции на [коинфекции HIV/HCV](http://www.hcvguidelines.org/full-report/unique-patient-populations-patients-hivhcv-coinfection) [4], [декомпенсированный цирроз](http://www.hcvguidelines.org/full-report/unique-patient-populations-patients-decompensated-cirrhosis) [5], [пересадка печени](http://www.hcvguidelines.org/full-report/unique-patient-populations-patients-who-develop-recurrent-hcv-infection-post–liver) [7], и [почечное ухудшение](http://www.hcvguidelines.org/full-report/unique-patient-populations-patients-renal-impairment) [8]. |

Несмотря на то, что режимами sofosbuvir и RBV или ШТИФТА-IFN и RBV плюс sofosbuvir, simeprevir, telaprevir, или boceprevir в течение 12 недель к 48 неделям (некоторая использующая управляемая реакцией терапия) является также одобренная FDA, они являются низшими по сравнению с током, рекомендуемым режимы. Большая часть IFN-содержания режимов связана с более высокими показателями серьезных нежелательных явлений (например, анемия и высыпание), более длительная продолжительность лечения, высоко обирает бремя, многочисленное взаимодействие лекарств, более частое дозирование, более высокую интенсивность контроля для продолжения и остановки терапии и требования, которое будет взято с едой или с едой с высоким содержанием жиров. Несмотря на то, что испытание НЕЙТРИНО фазы III сообщило о самом высоком уровне SVR (89%) для IFN-содержания режима (sofosbuvir [400 мг ежедневно]) в сочетании со ШТИФТОМ-IFN 2a (180 μg подкожной инъекцией еженедельно) и основанный на весе RBV в генотипе HCV 1 инфекция и ограничило выделение к IFN ко всего 12 неделям, профиль безопасности и толерантности ограничивает свою полноценность в урегулировании одобренных FDA, очень эффективных оральных комбинаций DAA. ([Lawitz, 2013a](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#lawitz2013a) [28])

ШТИФТ-IFN и RBV в течение 48 недель для наивных лечением пациентов, зараженных генотипом HCV 1, были заменены лечением, включающим DAAs, и не должны использоваться.

## II. Генотип 2

***Рекомендуемый режим для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 2***

***инфекция.***

**Ежедневный daclatasvir (60 мг\*) и sofosbuvir (400 мг) в течение 12 недель рекомендуется для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 2 инфекции, кто не может вынести RBV.**

**Рейтинг:** класс IIa, уровень B

**Ежедневный sofosbuvir (400 мг) и основанный на весе RBV в течение 12 недель рекомендуются для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 2 инфекции.**

**Рейтинг:** класс I, уровень A

**Продление лечения к 16 неделям рекомендуется у больных с циррозом.**

**Рейтинг:** класс IIb, уровень C

\*Доза daclatasvir, возможно, должна увеличиться или уменьшиться, когда используется сопутствующе с индукторами P450 3A/4 цитохрома и ингибиторами, соответственно. См. информация о предписании и секция на [**коинфекции HIV/HCV**](http://www.hcvguidelines.org/node/71) **[11]** для пациентов на antiretoviral терапии.

Daclatasvir с sofosbuvir в течение 12 недель был одобрен FDA для лечения генотипа HCV 3 инфекции у больных без и с циррозом. Несмотря на то, что daclatasvir с sofosbuvir не был одобрен для лечения генотипа HCV, 2 инфекции, daclatasvir поддерживают соответствующую активность против HCV

генотип 2 несмотря на 50%-ю эффективную концентрацию (EC50), увеличивающийся на несколько бревон в присутствии распространенного полиморфизма M31. ([Ван, 2014 [29]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#wang2014)) Фактически, daclatasvir с sofosbuvir был связан с высокими показателями SVR в наивных лечением пациентах с генотипом HCV 2 заражения и 12 неделями и 24 неделями терапии. ([Wyles, 2015 [12]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#wyles2015)); ([Сульковский, 2014 [13]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#sulkowski2014)) неясно, существует ли подгруппа генотипа HCV 2 зараженные пациенты, которые извлекли бы выгоду из продления лечения к 24 неделям. Для пациентов, которые требуют лечения, но не могут вынести RBV, альтернативный режим daclatasvir с sofosbuvir для 12

недели рекомендуются, и рассмотрение продления лечения к 24 неделям для пациентов с плохими начальными особенностями (цирроз) обоснованное.

Sofosbuvir (400 мг ежедневно) был объединен с основанным на весе RBV для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 2 инфекции в 3 клинических испытаниях, каждом из который зарегистрированные пациенты с генотипом HCV 2 или 3: ДЕЛЕНИЕ, ПОЗИТРОН и ВАЛЕНТНОСТЬ. ([Lawitz, 2013a](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#lawitz2013a) [28]); ([Джэйкобсон, 2013c](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#jacobson2013c) [30]); ([Zeuzem, 2013c](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#zeuzem2013c) [31]), исследование ДЕЛЕНИЯ рандомизировало пациентов, чтобы получить ежедневный ШТИФТ-IFN и RBV (800 мг) в течение 24 недель или sofosbuvir плюс ежедневный основанный на весе RBV в течение 12 недель. ([Lawitz, 2013a](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#lawitz2013a) [28]) уровень SVR был выше (94%) у больных, кто получил sofosbuvir плюс RBV, чем в тех, кто получил ШТИФТ-IFN и RBV (78%; 52/67). Через все 3 испытания 201 из 214 (94%-х) пациентов с генотипом HCV 2 достигли SVR с sofosbuvir плюс RBV. Среди пациентов, не достигнувших SVR, sofosbuvir связанные с устойчивостью варианты (RAVs), не были обнаружены. ([Американская FDA, 2013a](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#usfda2013a) [32]) На основе реальных данных от здоровья Трио, более низкие доли ответивших были замечены в наивных лечением пациентах с циррозом, чем в тех без цирроза. ([Dieterich, 2014a](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#dieterich2014a) [33]) Несмотря на то, что данные, чтобы поддержать вытяжение терапии еще не доступны наивным лечением пациентам с генотипом HCV 2 инфекции, более длительная продолжительность лечения, улучшает SVR в испытанных лечением пациентах с циррозом. ([Джэйкобсон, 2013c](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#jacobson2013c) [30]); ([Фостер, 2015 [34]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#foster2015)) Вследствие небольших чисел пациентов с генотипом HCV 2 инфекции и цирроз, зарегистрированный в регистрационных испытаниях, несколько фаз, исследования IIIb являются продолжающимися, чтобы специфично определить адекватную продолжительность лечения для этой подгруппы пациентов (NCT01962441, NCT 02128542). Пока эти данные не доступны, продлевая лечение от 12 недель до 16 недель в генотипе HCV, который рекомендуют 2 зараженным пациентам с циррозом**.**

***Альтернативные режимы для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 2 инфекции.***

**Ни один.**

Несколько других доступных DAAs имеют активность в естественных условиях против генотипа HCV 2. Simeprevir имеет умеренную потенцию против генотипа HCV 2, но не был формально проверен в сочетании с sofosbuvir в генотипе HCV 2 инфекции. ([Морено, 2012 [35]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#moreno2012))

***Следующие режимы НЕ рекомендуются для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 2.***

■**ШТИФТ-IFN и RBV для 24 weeksRating:** Класс IIb, Уровень A

■**Монотерапия со ШТИФТОМ-IFN, RBV или прямым действием antiviralRating:** Класс III, Уровень A

■**Telaprevir-, boceprevir-, или ledipasvir-содержащий regimensRating:** Класс III, Уровень A

ПРИВЯЖИТЕ-IFN 2a (180 мкг еженедельно), или ШТИФТ-IFN 2b (1,5 мкг/кг еженедельно) плюс RBV (800 мг ежедневно) в течение 24 недель был по сравнению с sofosbuvir (400 мг ежедневно) плюс основанный на весе RBV в испытании ДЕЛЕНИЯ. ([Lawitz, 2013a](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#lawitz2013a) [28]), уровень SVR12, достигнутый со ШТИФТОМ-IFN и RBV, был ниже, чем достигнутый с sofosbuvir и RBV в целом (78% и 95%, соответственно) и в подгруппах пациентов с или без цирроза. Безопасность и толерантность ШТИФТА-IFN и RBV были низшими по сравнению с наблюдаемым с sofosbuvir и RBV с большей частотой нежелательных явлений, о которых сообщают, и лабораторных патологий и более высокого уровня прекращения лечения вследствие нежелательных явлений. Далее, терапия со ШТИФТОМ-IFN и RBV составляет 12 недель дольше, чем с sofosbuvir плюс RBV.

Из-за его плохой активности в пробирке и в естественных условиях, boceprevir не должен использоваться в качестве терапии для пациентов с генотипом HCV 2 инфекции. Несмотря на то, что telaprevir плюс ШТИФТ-IFN и RBV имеет антивирусную активность против генотипа HCV 2, ([Фостер, 2011 [36]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#foster2011)), дополнительные неблагоприятные эффекты и более длительная продолжительность требуемой терапии не поддерживают использование этого режима. Точно так же несмотря на то, что ledipasvir имеет соответствующую активность против генотипа HCV 2, это потеряно в присутствии очень распространенногополиморфизма за 31 миллион фунтов и таким образом не рекомендуется для лечения генотипа HCV 2 инфекции. ([Nakamoto, 2014 [37]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#nakamoto2014))

## III. Генотип 3

***Рекомендуемые режимы для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 3 инфекции.***

**Ежедневный daclatasvir (60 мг\*) и sofosbuvir (400 мг) в течение 12 недель (никакой цирроз) или 24 недель с или без основанного на весе RBV (цирроз) рекомендуется для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 3**

**инфекция.**

**Рейтинг:** Класс I, Уровень A (никакой цирроз); Класс IIa, Уровень C (цирроз)

**Ежедневный sofosbuvir (400 мг) и основанный на весе RBV плюс еженедельный ШТИФТ-IFN в течение 12 недель рекомендуются для IFN-имеющих-право, наивных лечением пациентов с генотипом HCV 3 инфекции.**

**Рейтинг:** класс I, уровень A

\*Доза daclatasvir, возможно, должна увеличиться или уменьшиться, когда используется сопутствующе с индукторами P450 3A/4 цитохрома и ингибиторами, соответственно. См. информация о предписании и секция на [**коинфекции HIV/HCV**](http://www.hcvguidelines.org/node/71) [11] для пациентов на antiretoviral терапии.

Daclatasvir с sofosbuvir в течение 12 недель был одобрен FDA для лечения генотипа HCV 3 инфекции. Рекомендация основывается на СОЮЗНИКЕ 3, исследование фазы III ежедневного ингибитора NS5A daclatasvir плюс sofosbuvir в течение 12 недель; исследование включало 101 наивного лечением пациента и продемонстрировало уровень SVR12 90%. В наивных лечением пациентах без цирроза (Metavir F0-F3) 97% достигли SVR12, и в наивных лечением пациентах с циррозом (Metavir F4), 58% достигли SVR12. ([Нельсон, 2014 [38]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#nelson2014)). Это предполагает, что пациенты с генотипом, с 3 инфекциями и цирроз, вероятно, извлекут выгоду из вытяжения терапии к 24 неделям. Это было подтверждено в когортных исследованиях, включая европейскую сострадательную программу использования, сообщившую о ставках SVR12 76% по сравнению с 88%, когда daclatasvir и sofosbuvir использовались в течение 12 недель и 24 недель в генотипе HCV 3 зараженные пациенты с циррозом, соответственно. ([Hezode, 2015 [39]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#hezode2015))

Тройная рука, исследование БОЗОНА, которым управляют ([Фостер, 2015 [34]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#foster2015)) рандомизированно назначила наивным лечением и опытным пациентам с генотипом HCV 3 инфекции или к sofosbuvir и RBV в течение 16 недель (n=196) или к 24 неделям (n=199) или sofosbuvir плюс ШТИФТ-IFN и RBV в течение 12 недель (n=197). Уровень SVR12 среди наивных лечением пациентов составлял 77% (70/91), 88% (83/94) и 95% (89/94) для каждой руки, соответственно. Больший SVR12 в IFN-содержании руки был отмечен независимо от симптома цирроза со ставками SVR12 83% (58/70) по сравнению с 57% (12/21), 90% (65/72) по сравнению с 82% (18/22) и 96% (68/71) по сравнению с 91% (21/23), для тех в каждой руке без по сравнению с с циррозом, соответственно. Несмотря на то, что режим sofosbuvir плюс ШТИФТ-IFN и RBV имеет большие ставки нежелательного явления и требует увеличения контроля, сокращенные 12 недель лечения вместе с превосходящими результатами делает это рекомендуемым режимом для IFN-подходящих-пациентов, пока превосходящие IFN-свободные варианты не определяются.

***Альтернативный режим для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 3 инфекции.***

**Ежедневный sofosbuvir (400 мг) и основанный на весе RBV в течение 24 недель являются альтернативным режимом для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 3 инфекции, кто IFN-не-имеет-права.**

**Рейтинг:** класс I, уровень A

Исследование ВАЛЕНТНОСТИ, зарегистрировавшее пациентов с генотипом HCV 2 или 3, оценило эффективность и безопасность sofosbuvir (400 мг ежедневно) плюс основанный на весе RBV в течение 24 недель. Это испытание включало 250 наивных лечением (42%), и - испытал (58%-е) предметы с генотипом HCV 3 инфекции. Полный уровень SVR12 составлял 84% и был выше среди наивного лечением, чем - опытные пациенты (93% по сравнению с 77%, соответственно). ([Zeuzem, 2014 [40]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#zeuzem2014)) Эти результаты предполагают, что более высокие доли ответивших могут быть достигнуты с 24-недельным режимом sofosbuvir плюс RBV, чем те, о которых сообщают для генотипа HCV 3 зараженные участники, получающие 12-или 16week режимы в ДЕЛЕНИИ ([Lawitz, 2013a](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#lawitz2013a) [28]) (12 недель, уровень SVR12: 63%), ПОЗИТРОН, ([Джэйкобсон, 2013c](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#jacobson2013c) [30]) (12 недель, уровень SVR 12: 61%) и СЛИЯНИЕ (12 недель, уровень SVR12: 30%; 16 недель, уровень SVR12: 62%) испытания. Основная причина выше уровня SVR с расширенной терапией среди treatmentnaive пациентов происходила из-за сокращения уровня рецидива от 40% до 5%. В поданализе доли ответивших были столь же высоки среди тех с (n=45) и без (n=100) цирроза (92% и 93%, соответственно). Эти данные были подтверждены в рандомизированном испытании БОЗОНА, которым управляют, как описано выше. ([Приемный, 2015 [34]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#foster2015)) В испытании БОЗОНА этот 24-недельный режим имел ниже ставки SVR, чем 12-недельный режим sofosbuvir плюс ШТИФТ-IFN и RBV в наивных лечением пациентах, независимо от наличия цирроза. Поэтому это - альтернативный режим для пациентов, которые не могут взять IFN.

***Следующие режимы НЕ рекомендуются для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 3 инфекции.***

■**ШТИФТ-IFN и RBV в течение 24 недель к 48 weeksRating:** Класс IIb, Уровень A

■**Монотерапия со ШТИФТОМ-IFN, RBV или прямым действием antiviralRating:** Класс III, Уровень A

■**Telaprevir-, boceprevir-, или находящиеся в simeprevir режимы не должен использоваться для пациентов с генотипом 3 инфекции HCV. Рейтинг:** Класс III, Уровень A

Несмотря на то, что комбинация ШТИФТА-IFN и RBV является одобренным FDA режимом для генотипа HCV 3 инфекции, ее менее приемлемый профиль неблагоприятного эффекта требует более интенсивного контроля, и ее полная более низкая эффективность делает его менее желательным, чем рекомендуемый режим.

Из-за их ограниченного в пробирке и в естественных условиях активность против генотипа HCV 3, boceprevir, telaprevir, и simeprevir не должна использоваться в качестве терапии для пациентов с генотипом HCV 3 инфекции.

Очень ограниченные данные о фазе II доступны от одноцентрового исследования (ЭЛЕКТРОН-II), исследовавший ledipasvir/sofosbuvir с (n=26) или без (n=25) RBV в течение 12 недель в наивных лечением пациентах с генотипом HCV 3 инфекции, у 15% которого был цирроз. Все 26 (100%-х) пациентов в RBV-содержании руки достигли SVR12 по сравнению с 16 из 25 (64%) из тех в RBV-свободной руке. Несмотря на то, что эти данные указывают на возможность, что добавление ledipasvir к sofosbuvir и RBV может сократить курс терапии для людей с генотипом HCV 3 инфекции, высокий EC50 ledipasvir для генотипа HCV 3 инфекции ([Вонг, 2013 [41]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#wong2013)); ([Колер, 2014 [42]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#kohler2014)), и гомогенное население пациента училось, ограничивают generalizability этого исследования. Пока дальнейшие данные не доступны, чтобы подтвердить эти результаты исследования, рекомендация для использования этого режима не может быть сделана. ([Gane, 2013b](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#gane2013b) [43])

## IV. Генотип 4

***Три варианта с подобной эффективностью в целом рекомендуются для treatmentnaive пациентов с генотипом HCV 4 инфекции (перечисленный в алфавитном заказе; см. текст).***

**Ежедневная комбинация фиксированной дозы ledipasvir (90 мг)/sofosbuvir (400 мг) в течение 12 недель рекомендуется для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 4 инфекции.**

**Рейтинг:** класс IIb, уровень B

**Ежедневная комбинация фиксированной дозы paritaprevir (150 мг)/ritonavir (100 мг)/ombitasvir (25 мг) и основанного на весе RBV в течение 12 недель рекомендуется для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 4 инфекции.**

**Рейтинг:** класс I, уровень B

**Ежедневный sofosbuvir (400 мг) и основанный на весе RBV в течение 24 недель рекомендуются для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 4 инфекции.**

**Рейтинг:** класс IIa, уровень B

Испытание СИНЕРГИИ было исследованием открытой этикетки, оценивая 12 недель ledipasvir/sofosbuvir в 21 генотипе HCV 4 зараженные пациенты, из которых 60% были наивным лечением, и 43% продвинули фиброз (стадия F3 или F4 Metavir). ([Kohli, 2015 [44]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#kohli2015)) Один пациент принял первую дозу и затем забрал согласие. Все 20 пациентов, закончивших лечение, достигли SVR12; таким образом уровень SVR12 составлял 95% в анализе намерения к удовольствию и 100% в анализе за протокол. Abergel и коллеги сообщили о данных от исследования единственной руки открытой этикетки включая 22 генотипа HCV 4 зараженные, наивные лечением пациенты (только 1 с циррозом) с уровнем SVR12 95% (21/22). ([Abergel, 2015 [45]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#abergel2015)), Эти 2 предварительных исследования поддерживают использование этого режима у больных с генотипом HCV 4 инфекции.

PEARL-I был фазой открытой этикетки исследование IIb, включавшее контингент 86 наивных лечением пациентов с генотипом HCV 4 инфекции без цирроза, кто получил 12 недель ежедневной комбинации фиксированной дозы paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (ПРО) с или без основанного на весе RBV. Ставки SVR12 составляли 100% (42/42) в группе, получающей RBV и 90,9% (40/44) в группе, не получающей RBV. Неблагоприятные эффекты были обычно умеренными, с головной болью, астенией, усталостью, и тошнота обычно сообщила. Не было никаких прекращений вследствие нежелательных явлений. ([Hezode, 2015 [39]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#hezode2015))

Несколько исследований поддерживают использование sofosbuvir и RBV в наивных лечением пациентах с генотипом HCV 4 инфекции. В маленьком исследовании египетских пациентов в США, с которыми отнеслись sofosbuvir плюс основанный на весе RBV, SVR12 был достигнут в 79% (11/14) и 100% (14/14) этих наивных лечением пациентов, которых лечат в течение 12 недель и 24 недель, соответственно. ([Ruane, 2014 [46]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#ruane2014)) В фазе II учатся в Египте, пациентах с генотипом HCV 4 инфекции, получаемые ежедневно sofosbuvir плюс основанный на весе RBV в течение 12 недель или 24 недель; среди наивных лечением пациентов ставки SVR12 составляли 84% (21/25) и 92% (22/24), соответственно. ([Постель, 2015 [47]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#doss2015)) ФОТОН 2, исследование открытой этикетки пациентов HIV/HCV-coinfected, включал 31 treatmentnaive пациента с генотипом HCV 4 инфекции, кто ежедневно получал sofosbuvir плюс основанный на весе RBV в течение 24 недель. В этом исследовании 84% пациентов (26/31) достигли SVR12. ([Молина, 2015 [48]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#molina2015))

***Альтернативный режим для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 4 инфекции.***

**Ежедневный sofosbuvir (400 мг) и основанный на весе RBV плюс еженедельный ШТИФТ-IFN в течение 12 недель являются приемлемым режимом для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 4 инфекции.**

**Рейтинг:** класс II, уровень B

В испытании НЕЙТРИНО фазы III, ([Lawitz, 2013a](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#lawitz2013a) [28]) 28 наивных лечением пациентов с генотипом HCV 4

с инфекцией отнеслись sofosbuvir (400 мг ежедневно) плюс ШТИФТ-IFN 2a (180 мкг еженедельно) и основанный на весе RBV в течение 12 недель. Из этих 28 пациентов с генотипом HCV 4 инфекции, 27 (96%) достигли SVR12. Единственный пациент, не достигнувший SVR, имел цирроз и имел рецидив после терапии. Профиль нежелательного явления был подобен связанному со ШТИФТОМ-IFN и терапией RBV.

***Следующие режимы НЕ рекомендуются для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 4 инфекции.***

■**ШТИФТ-IFN и RBV с или без simeprevir в течение 24 недель к 48 weeksRating:** Класс IIb,

Уровень A

■**Монотерапия со ШТИФТОМ-IFN, RBV или прямым действием antiviralRating:** Класс III, Уровень A

■**Telaprevir-или находящийся в boceprevir regimensRating:** Класс III, Уровень A

ШТИФТ-IFN и RBV в течение 48 недель были ранее рекомендуемым режимом для пациентов с генотипом HCV

4 инфекции. ([Ghany, 2009 [49]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#ghany2009)); ([AASLD/IDSA/IAS-USA, 2014 [50]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#aasld-idsa-iasusa)), Добавляющий sofosbuvir (400 мг ежедневно) к PEGIFN и долям ответивших увеличений RBV и заметно сокращает терапию без очевидных дополнительных неблагоприятных эффектов. Добавление simeprevir, чтобы ПРИВЯЗАТЬ-IFN и RBV увеличивает доли ответивших, но имеет низшие ставки SVR к другим доступным режимам и требует более длительной продолжительности ШТИФТА-IFN и RBV, увеличивающего риск нежелательных явлений и таким образом больше не рекомендующегося. ([Морено, 2013b](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#moreno2013b) [51])

Из-за их ограниченной активности против генотипа 4 HCV в пробирке и в естественных условиях, boceprevir и telaprevir не должны использоваться в качестве терапии для пациентов с генотипом HCV 4 инфекции.

## V. Генотип 5 или 6

Немного данных доступны, чтобы помочь вести принятие решения для пациентов, зараженных генотипом HCV 5 или 6.

Тем не менее, ledispavir/sofosbuvir рекомендуется. ([Капур, 2014 [52]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#kapoor2014)); ([Abergel, 2015 [45]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#abergel2015)) ([Gane, 2014](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#gane2014)

[53])

***Рекомендуемый режим для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 5 или 6***

***инфекция.***

**Ежедневная комбинация фиксированной дозы ledipasvir (90 мг)/sofosbuvir (400 мг) в течение 12 недель рекомендуется для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 5 или 6 инфекций.**

**Рейтинг:** класс IIa, уровень B

Несмотря на то, что существуют ограниченные данные по пациентам с генотипом HCV 5 инфекций, в пробирке, активность для sofobuvir и ledipasvir довольно хороша с EC50 15 нм и 0,081 нм, соответственно. Abergel и коллеги сообщили о данных от открытой этикетки, единственное исследование руки, включавшее 41 генотип HCV 5 зараженные пациенты с полным уровнем SVR12 95% (39/41). ([Abergel, 2015 [45]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#abergel2015)) уровень SVR12 был также 95% специфично в наивных лечением пациентах (20/21), кого только 3 имели цирроз, но кто все 3 достигли SVR12.

***Альтернативный режим для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 5 или 6 инфекций.***

**Ежедневный sofosbuvir (400 мг) и основанный на весе RBV плюс еженедельный ШТИФТ-IFN в течение 12 недель являются альтернативным режимом для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 5 или 6 инфекций.**

**Рейтинг:** класс IIa, уровень B

В испытании НЕЙТРИНО фазы III, ([Lawitz, 2013a](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#lawitz2013a) [28]) наивные лечением пациенты с генотипами HCV 1

(с n=291), 4 (n=28), 5 (n=1), и 6 (n=6) отнеслись sofosbuvir (400 мг ежедневно) плюс ШТИФТ-IFN 2a (180 мкг еженедельно) и основанный на весе RBV в течение 12 недель. Все 6 пациентов с генотипом HCV 6 и 1 пациент с генотипом HCV 5 достигли SVR12. Профиль нежелательного явления в этих пациентах и в более многочисленном населении исследования был подобен замеченному со ШТИФТОМ-IFN и терапией RBV.

Ledipasvir имеет в пробирке активность против большей части генотипа HCV 6 подтипов (за исключением 6e). ([Вонг, 2013 [41]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#wong2013)); ([Колер, 2014 [42]](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#kohler2014)), маленькое, исследование открытой этикетки с 2 центрами (NCT01826981) исследовало безопасность и в естественных условиях эффективность ledipasvir/sofosbuvir в течение 12 недель в наивном лечением и - опытные пациенты с генотипом HCV 6 инфекций. У двадцати пяти пациентов (92% были наивным лечением), кто был прежде всего азиатом (88%), была инфекция от 7 различных подтипов (32%, 6a; 24%, 6e; 12%, 6 л; 8%, 6 м; 12%, 6 пунктов; 8%, 6q; 4%, 6r). У двух пациентов (8%) был цирроз. Уровень SVR12 составлял 96% (24/25), и 1 пациент, испытавший рецидив, прекратил терапию в неделю 8 из-за употребления наркотиков. Никакой пациент не прекратил лечение вследствие нежелательных явлений.

В испытании НЕЙТРИНО фазы III, ([Lawitz, 2013a](http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#lawitz2013a) [28]) наивные лечением пациенты с генотипами HCV 1

(с n=291), 4 (n=28), 5 (n=1), и 6 (n=6) отнеслись sofosbuvir (400 мг ежедневно) плюс ШТИФТ-IFN 2a (180 мкг еженедельно) и основанный на весе RBV в течение 12 недель. Все 6 пациентов с генотипом HCV 6 и 1 пациент с генотипом HCV 5 достигли SVR12. Профиль нежелательного явления в этих пациентах и в более многочисленном населении исследования был подобен замеченному со ШТИФТОМ-IFN и терапией RBV.

***Следующие режимы НЕ рекомендуются для наивных лечением пациентов с генотипом HCV 5 или 6 инфекций.***

■**ШТИФТ-IFN и RBV с или без simeprevir в течение 24 недель к 48 weeksRating:** Класс IIb,

Уровень A

■**Монотерапия со ШТИФТОМ-IFN, RBV или прямым действием antiviralRating:** Класс III, Уровень A

■**Telaprevir-или находящийся в boceprevir regimensRating:** Класс III, Уровень A

ШТИФТ-IFN и RBV в течение 48 недель были предыдущим альтернативным режимом для пациентов, зараженных генотипом HCV 5, но доступность рекомендуемых режимов, существенно уменьшающих выделение к IFN и RBV, делает этот режим бедным выбором. Из-за их ограниченной активности против генотипов 5 и 6 HCV в пробирке и в естественных условиях, boceprevir и telaprevir не должны использоваться в качестве терапии для пациентов с генотипом HCV 5 или 6 инфекций.

### Смешанные генотипы

Редко, пробы генотипирования могут указать наличие смешанной инфекции (например, генотипы 1a и 2). Данные о лечении для смешанных генотипов с действующими прямым образом противовирусными средствами редки, и доступность ожидания pangenotypic режима можно рассмотреть. До тех пор, когда лечение необходимо, выбор антивирусной комбинации и продолжительность лечения должны максимизировать эффективность против каждого генотипа, представленного в пробе. Когда правильная комбинация или продолжительность неясны, опытная консультация должна быть разыскана.

**Начальный процедурный стол: лекарственные взаимодействия с действующими прямым образом противовирусными средствами и отобранными сопутствующими лечениями**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Сопутствующие лечения** | **Daclatasvir** | | **Ledipasvir** | | **Paritaprevir**  **/ Ritonavir /**  **Ombitasvir**  **+**  **Dasabuvir** | | **Simeprevir** | | **Sofosbuvir** | |
| **Кислотные восстановители\*** |  | | **X** | | **X** | |  | |  | |
| **Alfuzosin/tamsulosin** |  | |  | | **X** | |  | |  | |
| **Amiodarone** | **X** | | **X** | | **X** | | **X** | | **X** | |
| **Антиконвульсанты** | **X** | | **X** | | **X** | | **X** | | **X** | |
| **Антиретровирусные средства\*** | **Посмотрите секцию ВИЧ** | | **Посмотрите секцию ВИЧ** | | **Посмотрите секцию ВИЧ** | | **Посмотрите секцию ВИЧ** | | **Посмотрите секцию ВИЧ** | |
| **Azole antifungals\*** | **X \*\*** | |  | | **X** | | **X** | |  | |
| **Бупренорфин/налоксон** |  | |  | | **X** | |  | |  | |
| **Ингибиторы кальциневрина\*** |  | |  | | **X** | | **X** | |  | |
| **Блокаторы кальциевого канала\*** | **X** | |  | | **X** | | **X** | |  | |
| **Цисаприд** |  | |  | | **X** | | **X** | |  | |
| **Дигоксин** | **X** | | **X** | |  | | **X** | |  | |
| **Производные спорыньи** |  | |  | | **X** | |  | |  | |
| **Ethinyl**  **содержащие эстрадиол продукты** |  | |  | | **X** | |  | |  | |
| **Фуросемид** |  | |  | | **X** | |  | |  | |
| **Gemfibrozil** |  | |  | | **X** | |  | |  | |
| **Глюкокортикоиды\*** | | **X** | |  | | **X**  **(вдохнувший, внутриносовой** | | **X** | |  |
| **Гербарии**  **Затор Св. Джона**  **Молочный чертополох** | | **X** | | **X** | | **X** | | **X**  **X** | | **X** |
| **Антибактериальные препараты макролида\*** | | **X \*\*** | |  | |  | | **X** | |  |
| **Другой antiarrythmics\*** | |  | |  | | **X** | | **X** | |  |
| **Ингибиторы типа 5 фосфодиэстеразы\*** | |  | |  | | **X** | | **X** | |  |
| **Pimozide** | |  | |  | | **X** | |  | |  |
| **Антибактериальные препараты Rifamycin\*** | | **X** | | **X** | | **X** | | **X** | | **X** |
| **Salmeterol** | |  | |  | | **X** | |  | |  |
| **Седативные средства\*** | |  | |  | | **X** | | **X** | |  |
| **Simeprevir** | |  | | **X** | |  | |  | |  |
| **Статины\*** | | **X** | | **X** | | **X** | | **X** | |  |

**\*Некоторые лекарственные взаимодействия не являются определенным классом; посмотрите, что продукт предписывает информацию для определенных препаратов в пределах класса.**

**\*\* Требует daclatasvir модификации дозы**

*Изменения, внесенные 11 декабря 2015*

**Исходный URL (измененный на 14.01.2016 - 17:57):** http://www.hcvguidelines.org/full-report/initial-treatment-hcv-infection

**Связи**

1. http://www.hcvguidelines.org/node/11
2. http://www.hcvguidelines.org/node/72
3. http://www.hcvguidelines.org/node/29
4. http://www.hcvguidelines.org/full-report/unique-patient-populations-patients-hivhcv-coinfection
5. http://www.hcvguidelines.org/full-report/unique-patient-populations-patients-decompensated-cirrhosis
6. http://www.hcvguidelines.org/node/11#ctpclass

[7]

http://www.hcvguidelines.org/full-report/unique-patient-populations-patients-who-develop-recurrent-hcv-infection-post–live r

[8] http://www.hcvguidelines.org/full-report/unique-patient-populations-patients-renal-impairment [9] http://www.hcvguidelines.org/node/92

1. http://www.hep-druginteractions.org/
2. http://www.hcvguidelines.org/node/71
3. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#wyles2015
4. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#sulkowski2014
5. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#welzel2015
6. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#deledinghen2015
7. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#poordad2015 [17] http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#afdhal2014a
8. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#kowdley2014
9. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#feld2014
10. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#ferenci2014
11. http://www.rxabbvie.com/pdf/viekirapak\_pi.pdf
12. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#poordad2014
13. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm468634.htm
14. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#kwo2015
15. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#lawitz2015
16. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#feld2015
17. http://hcvguidelines.org/full-report/initial-treatment-hcv-infection#genotype1
18. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#lawitz2013a
19. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#wang2014
20. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#jacobson2013c
21. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#zeuzem2013c
22. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#usfda2013a
23. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#dieterich2014a
24. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#foster2015
25. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#moreno2012
26. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#foster2011
27. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#nakamoto2014
28. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#nelson2014
29. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#hezode2015
30. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#zeuzem2014
31. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#wong2013
32. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#kohler2014 [43] http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#gane2013b
33. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#kohli2015
34. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#abergel2015
35. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#ruane2014
36. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#doss2015
37. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#molina2015
38. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#ghany2009
39. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#aasld-idsa-iasusa
40. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#moreno2013b
41. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#kapoor2014
42. http://www.hcvguidelines.org/full-report/references#gane2014