

Ю.О. ШУЛЬПЕКОВА<sup>1</sup>, к.м.н., Н.В. ШУЛЬПЕКОВА<sup>1</sup>, М.С. СЕМЕНИСТАЯ<sup>1</sup>, А.А. УСАНОВА<sup>2</sup>, Ч.С. ПАВЛОВ<sup>1</sup>, д.м.н., профессор

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup> Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева

# ЛЕЧЕНИЕ HCV-ИНФЕКЦИИ

## КОМБИНАЦИЕЙ СОФОСБУВИРА И ДАКЛАТАСВИРА

*Цель обзора:* оценить эффективность и безопасность применения пангенотипической комбинации «софосбувир/даклатасвир» — препаратов прямого противовирусного действия в терапии хронической HCV-инфекции на различных стадиях поражения печени. *Основные положения:* софосбувир — антисмысловый нуклеотид, угнетающий РНК-зависимую РНК-полимеразу NS5B, этот препарат заслужил репутацию одного из сильнейших антирепликативных средств, в том числе при резистентности к интерферону. Даклатасвир — мощный ненуклеотидный ингибитор NS5A-белка, катализирующего образование репликативных комплексов. Оба компонента обладают доказанным эффектом в отношении 1-6 генотипов HCV. Их сочетание обеспечивает пангенотипическую активность, а взаимное усиление эффекта уменьшает риск развития лекарственной устойчивости. Показаниями к назначению комбинации «софосбувир/даклатасвир» являются: лечение HCV-инфекции на стадии острого гепатита (при 1—6 генотипах вируса), лечение HCV-инфекции на стадии хронического гепатита (при 1—6 генотипах вируса), лечение HCV-инфекции при ко-инфекции ВИЧ, лечение HCV-инфекции на стадии цирроза печени, лечение рецидива HCV-инфекции после трансплантации печени, лечение HCV-инфекции с иммунокомплексными проявлениями. *Заключение:* для комбинации «софосбувир/даклатасвир» показана высокая эффективность в лечении HCV-инфекции 1—6 генотипов с частотой достижения УВО 93—97% на стадии гепатита и 88—95% — на стадии цирроза. Хорошая переносимость и высокая эффективность обусловили активное применение этой комбинации на стадии цирроза печени. Данная комбинация с успехом применяется для лечения рецидива HCV-инфекции в трансплантате печени, в том числе при ко-инфекции ВИЧ.

*Ключевые слова:* препараты прямого противовирусного действия, софосбувир/даклатасвир, гепатит, фиброз, цирроз печени, трансплантация печени, показания к лечению хронической HCV-инфекции.

Y.O. SHULPEKOVA<sup>1</sup>, PhD in medicine, N.V. SHULPEKOVA<sup>1</sup>, M.C. SEMENISTAYA<sup>1</sup>, A.A. USANOVA, C.S. PAVLOV<sup>1</sup>, MD, Professor

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup> Ogarev National Research Mordovian State University

### TREATMENT OF HCV INFECTION BY A COMBINATION OF SOFOSBUVIR AND DAACLATASVIR

*The purpose of the review is to evaluate the efficacy and safety of using pangenotypic combination «of Sofosbuvir/Daclatasvir» — the direct action antiviral drugs in the treatment of chronic HCV infection at different stages of liver damage. Main provisions:* Sofosbuvir is the antisense nucleotide, inhibiting RNA-dependent RNA-polymerase NS5B, this drug has earned a reputation as one of the strongest anti-replication drugs, including when there is interferon resistance. Daclatasvir is a powerful non-nucleotide inhibitor of NS5A protein, catalyzing formation of replicative complexes. Both components are proven to be effective against HCV genotypes 1-6. Their combination provides pangenotypic activity, and the mutual strengthening effect diminishes the risk of development of drug resistance. Indications for the administration of a combination «Sofosbuvir/Daclatasvir» are: treatment of HCV infection at the stage of acute hepatitis (for genotypes 1-6 of the virus), treatment for HCV infection at the stage of chronic hepatitis (for genotypes 1-6 of the virus), treatment of HCV infection in co-infection with HIV, treatment of HCV infection at the stage of liver cirrhosis, treatment of recurrent HCV infection after liver transplantation, treatment of HCV infection with immune manifestations. *Conclusion:* the combination «Sofosbuvir/Daclatasvir» is shown to be highly effective in the treatment of HCV infection of genotypes 1-6 with a frequency of SVR 93—97% at the stage of the hepatitis and 88—95% — at the stage of cirrhosis. Good tolerance and high efficiency has led to active use of this combination on the stage of cirrhosis. This combination has been successfully used for the treatment of recurrence of HCV infection in the liver graft, including co-infection with HIV.

*Keywords:* direct action antiviral drug, Sofosbuvir/Daclatasvir, hepatitis, fibrosis, cirrhosis, liver transplantation, indications for treatment of chronic HCV infection.

Стандартом терапии хронической HCV-инфекции в последние годы стали препараты прямого противовирусного действия (ППД). Первыми представителями этого класса стали ингибиторы вирусных протеаз NS3-4 телупревир и боцепревир. На протяжении нескольких лет эти препараты применялись при инфекции 1-м генотипом вируса в комбинации с пегилирован-

ным интерфероном (ПЭГ-ИФН) и рибавирином (РИБ) («тройная терапия»). Помимо недостаточной эффективности и значительной частоты нежелательных явлений на фоне такого лечения, существенным недостатком было наличие противопоказаний к применению на стадии цирроза. Телупревир и боцепревир влияют на активность CYP3A4 и кинетику других лекарств, в частности,

ТАБЛИЦА 1. Функции белков HCV [2]

Белок HCV	Его функции
Core	Нуклеокапсид
F-протеин	Недостаточно изучены
E1	Компонент оболочки, отвечает за слияние с мембраной клетки «хозяина» и эндоцитоз
E2	Компонент оболочки, отвечает за рецепторное взаимодействие с мембраной клетки «хозяина» и эндоцитоз
P7	Кальциевый структурный элемент (виropортин)
NS2	NS2-3-аутопротеаза
NS3	Компонент NS2-3-аутопротеазы и NS3-4-протеиназ, NTPаза/геликаза
NS4A	Кофактор NS3-4A-сериновой протеиназы
NS4B	Индуктор образования мембранозной сети
NS5A	Репликация вирусной РНК — этап образования репликативных комплексов
NS5B	РНК-зависимая РНК-полимераза

ингибиторов кальциневрина, что крайне осложняет их применение для лечения рецидива HCV-инфекции после трансплантации печени [1].

С 2013 г. в странах Европы и Америки и с 2015 г. в России начались регистрация и активное применение средств ППД второго поколения. Препараты ППД классифицируют по типу вирусных белков, которые служат мишенью их действия (табл. 1) [2]:

— Ингибиторы протеаз (наименования препаратов оканчиваются на «-превир»): симепревир, асунапревир, данопревир, фалдапревир, совапревир и пр.

— Ингибиторы полимеразы (наименования препаратов оканчиваются на «-бувир»): аналоги нуклеозидов/нуклеотидов — софосбувир, мерситабин, ALS-2200 (VX-135), а также нуклеозидные препараты — делеобувир, сетробувир, АВТ-072, АВТ-333, BMS-791325 и VX-222.

— Ингибиторы NS5A (наименования препаратов оканчиваются на «-асвир»): даклатасвир, ледипасвир и АВТ-267.

Принципиально иные типы препаратов, находящихся в фазе исследований, — это блокатор микро-РНК миривирсен, терапевтическая вакцина TG4040, ингибиторы циклофилина. Разработано уже более 50 препаратов ППД, часть из которых проходит доклинические испытания.

Препараты ППД второго поколения показали отличные результаты в достижении устойчивого вирусологического ответа (УВО) — порядка 90—98% (на стадии цирроза печени несколько ниже). При назначении современных препаратов ППД на стадии гепатита стадия фиброза печени не оказывает влияния на вероятность эрадикации HCV — в отличие от схем на основе интерферона [3]. В большинстве случаев эти препараты хорошо переносятся. Выраженность побочных эффектов, как правило, незначительная, наиболее типичные — общая слабость, головная боль, тошнота, диарея [4]. Одна из проблем при применении средств ППД — вероятность селекции мутантных штаммов вируса, делающая его резистентным к лечению.

К началу 2016 г. схемы на основе ПЭГ-ИФН и РИБ практически полностью оказались «вытеснены» комбинаци-

ями препаратов ППД последнего поколения — особенно при 1-м генотипе HCV и у «неответчиков». Как правило, препараты ППД назначают в комбинациях — в виде двойной, тройной терапии, монотерапия не дает удовлетворительных результатов. Для усиления эффекта препараты ППД также сочетают с комплексным ингибитором протеаз ритонавиром, в качестве дополнительных компонентов в схемы могут включаться рибавирин (РИБ) и ПЭГ-ИФН, хотя это влечет рост частоты нежелательных явлений, особенно астенического синдрома и анемии [5].

Вопрос о выборе схемы следует решать исходя из рекомендаций международных сообществ и с учетом индивидуальных особенностей пациента. Схемы лечения разработаны с учетом генотипа HCV, стадии болезни, факта проведения трансплантации печени [6, 7]. Согласно рекомендациям, незамедлительное начало противовирусного лечения показано при выраженном фиброзе печени (METAVIR F2, F3, F4), в т. ч. при декомпенсированном циррозе печени классов В и С по Child — Рugh, выраженных внепеченочных проявлениях (криоглобулинемическом васкулите, иммунокомплексной нефропатии, неходжкинской В-лимфоме), рецидиве инфекции после трансплантации печени [8]. «Золотым стандартом» контроля эффективности лечения служит метод ПЦР с высокой пороговой чувствительностью <15 МЕ/мл (при недоступности такой методики допустима ПЦР-диагностика с более низкими порогами). Контроль вирусемии проводится через 12 и 24 недели после окончания терапии [6, 7].

### КОМБИНАЦИЯ «СОФОСБУВИР/ДАКЛАТАСВИР»

Софосбувир — антисмысловый нуклеотид, угнетающий РНК-зависимую РНК-полимеразу NS5B, этот препарат заслужил репутацию одного из сильнейших антирепликативных средств, в том числе при резистентности к интерферону [9, 10]. Даклатасвир — мощный нуклеотидный ингибитор NS5A-белка, катализирующего образование репликативных комплексов [11]. Оба компонента обладают доказанным эффектом в отношении 1—6 генотипов HCV [7]. Их сочетание обеспечивает пангенотипическую активность, а взаимное усиление эффекта

уменьшает риск развития лекарственной устойчивости. На фармацевтическом рынке появляются все новые дженерики, воссоздающие эту комбинацию.

Суточная доза софосбувира составляет 400 мг, даклатасвира — 60 мг. Препараты принимаются внутрь. В отдельных случаях доза даклатасвира снижается до 30 мг/сут.

Софосбувир и даклатасвир обладают благоприятными фармакокинетическими параметрами, так что нарушения функции печени и почек не оказывают клинически значимого влияния на эффективность и безопасность препаратов. При назначении сопутствующей терапии необходимо учитывать, что метаболизм даклатасвира зависит от активности CYP3A4 [7].

В случаях инфекции HCV 1-го генотипа следует определить подтип — а или b, так как от этого зависят вероятность появления лекарственной резистентности и режим терапии. На стадии гепатита и компенсированного цирроза печени продолжительность терапии составляет 12 недель (табл. 2). У «неответчиков» с HCV генотипов 1a, 3-6 и на стадии декомпенсированного цирроза печени лечение более целесообразно продолжать 24 недели, а в ряде случаев также комбинировать с РИБ [7, 12] (табл. 2), хотя преимущества этого не всегда очевидны (см. ниже). При комбинации с РИБ продолжительность лечения уменьшается с 24 до 12 недель [7] (табл. 2).

**Показания.** Комбинация «софосбувир/даклатасвир» применяется по следующим показаниям (табл. 2):

- лечение HCV-инфекции на стадии острого гепатита (при 1—6 генотипах вируса),
- лечение HCV-инфекции на стадии хронического гепатита (при 1—6 генотипах вируса),
- лечение HCV-инфекции при ко-инфекции ВИЧ,
- лечение HCV-инфекции на стадии цирроза печени,
- лечение рецидива HCV-инфекции после трансплантации печени,
- лечение HCV-инфекции с иммунокомплексными проявлениями.

**Данные по эффективности.** Для комбинации «софосбувир/даклатасвир» показана высокая эффективность в лечении HCV-инфекции 1—6 генотипов с частотой достижения УВО 93—97% на стадии гепатита и 88—95% — на стадии цирроза, хотя данные могут несколько различаться [12—14].

Комбинация «софосбувир/даклатасвир» — терапия выбора при инфекции HCV 2 и 3 генотипов [7].

По данным анализа Ирландского национального регистра пациентов с гепатитом С за 2015/16, частота достижения УВО через 12 недель (УВО<sub>12</sub>) при лечении софосбувиром/даклатасвиром (± рибавирином) составила 89% [15]. Во французском исследовании комбинация «софосбувир/даклатасвир» назначалась пациентам с фиброзом печени 3—4-й стадии, внепеченочными проявлениями HCV-инфекции, при рецидиве HCV-инфекции в трансплантате. Решение о добавлении РИБ определялось индивидуально врачом. Частота достижения УВО<sub>12</sub> составила 98% среди пациентов без признаков цирроза, 86% — при циррозе печени на разной стадии. Добавление РИБ не давало прироста частоты УВО<sub>12</sub>. Переносимость лечения была хорошей [16].

Хорошая переносимость и высокая эффективность обусловили активное применение этой комбинации на стадии цирроза печени. Согласно современным рекомендациям, большая продолжительность лечения (24 недели) показана при инфекции вирусом 3-го генотипа, а «подключение» РИБ — на стадии декомпенсированного цирроза, последнее позволяет существенно повысить шанс излечения [7]. Лечение следует начинать как можно раньше.

Анализ данных клинических исследований с участием пациентов с HCV-инфекцией на стадии компенсированного цирроза печени показал, что применение комбинации «софосбувир/даклатасвир» обеспечивает частоту УВО, сходную с таковой при лечении пациентов без признаков цирроза. Все же в случаях, когда имеются предикторы более низкой вероятности достижения УВО (отсутствие ответа на предшествующую терапию, признаки более продвинутой стадии цирроза, отсутствие раннего ответа), рекомендуется добавление РИБ и/или увеличение продолжительности лечения [17].

В ходе систематического анализа данных публикаций базы Medline и абстрактов, представленных в рамках мероприятий Европейской и Американской ассоциаций по изучению печени (EASL, AASLD), оценивался эффект комбинированной терапии софосбувиром и даклатасвиром при вирусном циррозе печени класса С по Child-Pugh. Проведен метаанализ 10 наиболее качественных исследований, в которых пациенты с циррозом получали схемы «софосбувир/симепревир», «софосбувир/даклатасвир», «софосбувир/ледипасвир». Средняя частота достижения УВО<sub>12</sub> во всей популяции больных составила 74,9%, среди получавших «софосбувир/даклатасвир» — 76,0%. Ни увеличение продолжительности лечения (24 против 12 недель), ни добавление РИБ не оказывали влияния на результат. К сожалению, в проанализированных работах не были доступны данные по частоте дальнейших рецидивов и восстановления функции печени. Однако есть данные других работ, указывающих, что после успешной терапии препаратами ППД пациентов с циррозом печени частота отсроченных рецидивов может составлять 12,1%, а у более чем половины больных удается достичь улучшения функции печени  $\geq 2$  балла по MELD [18].

Высокая эффективность комбинации «софосбувир/даклатасвир» на стадии цирроза печени (частота УВО<sub>12</sub> > 80%) показана и в европейском ретроспективном исследовании Named Patient Program, проводившемся в Австрии, Дании, Испании, Швеции, Швейцарии и Великобритании. В анализ включали пациентов, у которых ожидаемая продолжительность жизни составляла менее года [19].

При лечении пациентов с HCV-инфекцией 3-го генотипа на стадии цирроза печени необходим более продолжительный курс с добавлением РИБ, прогностическое значение имеет достижение вирусологического ответа на 4 неделе [20].

Комбинация «софосбувир/даклатасвир» с успехом применяется для лечения рецидива HCV-инфекции в трансплантате печени, в том числе при ко-инфекции ВИЧ. Такое лечение целесообразно назначать как мож-

ТАБЛИЦА 2. Режимы применения комбинации «софосбувир/даклатасвир» [7]

Стадия болезни	Особенности	Режим лечения
Острый гепатит С Хронический гепатит С: — моноинфекция HCV у «наивных» пациентов или у «неответчиков» на терапию ПЭГ-ИФН и РИБ, — ко-инфекция ВИЧ	Все генотипы	8 недель, без РИБ
	Генотип 1а — «наивные»	12 недель, без РИБ
	Генотип 1а — «неответчики»	12 недель, с РИБ* или 24 недели, без РИБ
	Генотип 1b	12 недель, без РИБ
	Генотип 2	12 недель, без РИБ
	Генотип 3 — «наивные»	12 недель, без РИБ
	Генотип 3 — «неответчики»	12 недель, с РИБ** или 24 недели, без РИБ
	Генотипы 4, 5, 6 — «наивные» Генотипы 4, 5, 6 — «неответчики»	12 недель, без РИБ 12 недель, с РИБ или 24 недели, без РИБ
Компенсированный цирроз печени (класс А по Child-Pugh): — моноинфекция HCV у «наивных» пациентов или у «неответчиков» на терапию ПЭГ-ИФН и РИБ, — ко-инфекция ВИЧ	Генотип 1а — «наивные»	12 недель, без РИБ
	Генотип 1а — «неответчики»	12 недель, с РИБ* или 24 недели, без РИБ
	Генотип 1b	12 недель, без РИБ
	Генотип 2	12 недель, без РИБ
	Генотип 3	24 недели, с РИБ
	Генотип 4 — «наивные»	12 недель, без РИБ
	Генотип 4 — «неответчики»	12 недель, с РИБ или 24 недели, без РИБ
Декомпенсированный цирроз печени без гепато- целлюлярного рака, по MELD <18—20 баллов	Генотипы 1, 2, 4, 5, 6	12 недель, с РИБ
	Генотип 3	24 недели, с РИБ
Декомпенсированный цирроз печени без гепатоцеллюлярного рака, по MELD ≥18—20 баллов	Все генотипы при противопоказаниях к назначению РИБ	24 недели, без РИБ
	Период ожидания трансплантации < 6 мес. Период ожидания трансплантации > 6 мес.	Сначала трансплантировать – затем лечить Лечение показано
Рецидив инфекции после трансплантации печени	Генотипы 1, 2, 4, 5, 6. Стадия фиброза пече- ни и печеночной компенсации — любая	12 недель, с РИБ
	Генотип 3. Стадия фиброза печени и пече- ночной компенсации — любая	24 недели, с РИБ
	Все генотипы, при любой стадии поражения печени и противопоказаниях к назначению РИБ	24 недели, без РИБ

\* РИБ добавляют при исходном выявлении мутаций устойчивости, указывающих на высокую степень резистентности к ингибиторам NS5A (если исследование доступно).

\*\* РИБ добавляют при исходном выявлении мутации устойчивости Y93H (если исследование доступно).

Примечание. РИБ назначают в расчете на массу тела.

но раньше, по истечении 3 месяцев после операции [7]. В одном из исследований эта схема назначалась на сроках от 20 до 116 месяцев после трансплантации. У 69% больных не отмечено эффекта предшествующей терапии на основе схем с ПЭГ-ИФН (в т. ч. с включением препаратов ППД первого поколения). Более чем у половины пациентов имелись признаки цирроза, в части случаев — с асцитом. Сочетанная терапия «софосбувир/даклатасвир» проводилась в течение 24 недель, при этом не зафиксировано серьезных нежелательных явлений (кроме случая развития брадикардии), в отдельных ситуациях требовалась минимальная коррекция доз иммуносупрессоров. У всех пациентов достигнут УВО<sub>12</sub> [21]. Сходные результаты получены в шведском исследовании [22]. В 2017 г. опубликованы результаты метаанализа применения комбинации «софосбувир/даклатасвир» (±РИБ) у трансплантированных больных. Общая эффективность достигала 93—98% (в зависимости от исследований, отобранных в метаанализ). Для 1-го и 3-го генотипов HCV, которые выявлены у подавляющего большинства больных, различий в результатах терапии не обнаружено. Среди побочных эффектов чаще регистрировались анемия (32%), инфекции (26%), нейтропения (23%), тромбоцитопения (21%), почечная недостаточность (8%) [23].

Есть опыт успешного применения схемы «софосбувир/даклатасвир» у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе [24].

Успешная терапия препаратами ППД, в т. ч. софосбувиром/даклатасвиром, у пациентов с HCV-индуцированным криоглобулинемическим васкулитом приводит к нормализации иммунологических отклонений: отмечаются повышение содержания регуляторных Т-клеток, снижение доли В-клеток «памяти» и фолликулярных Т-хелперов и другие благоприятные изменения [25].

Отдельная работа французских исследователей посвящена оценке эффективности комбинированного лечения софосбувиром/даклатасвиром (±РИБ) при сочетанной инфекции HCV (генотипов 1, 3, 4) и ВИЧ. Изучаемая

популяция (n = 407) была представлена преимущественно пациентами с циррозом печени, из них 18% — на стадии декомпенсации. Продолжительность терапии составляла 24 недели. Общая частота достижения УВО<sub>12</sub> составила 92% (90% — при циррозе, 95% — при отсутствии цирроза). Частота достижения УВО не зависела от генотипа HCV и режима антиретровирусной терапии [26].

**Особые замечания.** На стадии цирроза печени эрадикация HCV полностью не устраняет риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, даже после излечения от инфекции необходимо продолжать следовать программе скрининга опухолей [7]. Также необходимо продолжать наблюдение пациентов на предмет осложнений портальной гипертензии — даже после успешной эрадикации HCV [27].

Отдельные данные, свидетельствующие о том, что после излечения от вирусного гепатита С средствами ППД риск рецидива гепатоцеллюлярной карциномы может возрастать, опровергаются другими исследователями — этот аспект требует дальнейшего изучения [28, 29].

В случаях цирроза печени с тяжелой декомпенсацией (показатель по шкале MELD ≥ 18—20) показана трансплантация с последующим проведением противовирусной терапии — при появлении признаков рецидива HCV-инфекции. При затяжном периоде ожидания трансплантации (>6 месяцев) лечение нецелесообразно проводить и до трансплантации [7]. От лечения в предтрансплантационном периоде, по мнению многих экспертов, целесообразно воздерживаться, так как вследствие продвинутой стадии цирроза вероятность достижения УВО ниже, в то же время растет риск развития лекарственной резистентности [30].

Остается недостаточно изученным вопрос о влиянии приема иммуносупрессоров в посттрансплантационном периоде на возможную селекцию устойчивых штаммов вируса на фоне терапии препаратами ППД [31].



## ЛИТЕРАТУРА

- Su H, Liu Z, Sun Y, Li H, Zhou S, Zhou X, Gao Y, Tang R, Zhang D, Zhang M. Efficacy and safety of low accelerating dose regimen of interferon/ribavirin antiviral therapy in patients with hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Ann Transplant*, 2015 May 11, 20: 263-8. doi: 10.12659/AOT.892255.
- Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): An open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*, 2013, 381: 2100-7.
- Carmona I, Cordero P, Ampuero J, Rojas A, Romero-Gomez M. Role of assessing liver fibrosis in management of chronic hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect*, 2016 Oct, 22(10): 839-845. doi: 10.1016/j.cmi.2016.09.017.
- Schinazi RF, Bassit L, Gavegnano C. HCV drug discovery aimed at viral eradication. *J Viral Hepat*, 2010, 17: 77-90.
- Suwanthawornku T, Anothaisintawee T, Sobhonslidsuk A, Thakkinstian A, Teerawattananon Y. Efficacy of Second Generation Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment Naïve Hepatitis C Genotype 1: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*, 2015 Dec 31, 10(12): e0145953. doi: 10.1371/journal.pone.0145953.
- AASLD-IDSА. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. 2016. <http://www.hcvguidelines.org/full-report/unique-patient-populations-patients-decompensated-cirrhosis>. 7 января 2017.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver. [www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2016](http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2016). 7 января 2017.
- Barsa JE, Branch AD, Schiano TD. A pleasant dilemma to have: to treat the HCV patient on the waiting list or to treat post-liver transplantation? *Clin Transplant*, 2015 Oct, 29(10): 859-65. doi: 10.1111/ctr.12596.
- Koizumi Y, Ohashi H, Nakajima S, Tanaka Y, Wakita T, Perelson AS, Iwami S, Watashi K. Quantifying antiviral activity optimizes drug combinations against hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017 Feb 21, 114(8): 1922-1927. doi: 10.1073/pnas.1610197114.
- Павлов Ч.С., Шульпекова Ю.О., Шульпекова Н.В., Семенов М.Ч., Усанова А.А. Софосбувир в лечении хронической HCV-инфекции. *Медицинский Совет*. 2016, 14: 75-79. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-14-75-79.
- McCormack PL, Lyseng-Williamson KA. Daclatasvir in

- ▶ hepatitis C virus infection: a guide to its use in the EU. *Drugs Ther Perspect*, 2016, 32: 42-9. doi: 10.1007/s40267-015-0272-3.
12. Pol S, Bourliere M, Lucier S, Hezode C, Dorival C, Larrey D, Bronowicki JP, Ledinghen VD, Zoulim F, Tran A, Metivier S, Zarski JP, Samuel D, Guyader D, Marcellin P, Minello A, Alric L, Thabut D, Chazouilleres O, Riachi G, Bourcier V, Mathurin P, Loustaud-Ratti V, D'Alteroche L, Fouchard-Hubert I, Habersetzer F, Causse X, Geist C, Rosa I, Gournay J, Saillard E, Billaud E, Petrov-Sanchez V, Diallo A, Fontaine H, Carrat F, ANRS/AFEF HEPATHER study group. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *J Hepatol*, 2017 Jan, 66(1): 39-47. doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.021.
  13. Flisiak R, Pogorzelska J, Flisiak-Jackiewicz M. Hepatitis C: efficacy and safety in real life. *Liver Int*, 2017 Jan, 37(Suppl 1): 26-32. doi: 10.1111/liv.13293.
  14. van de Ven N, Fortunak J, Simmons B, Ford N, Cooke GS, Khoo S, Hill A. Minimum target prices for production of direct-acting antivirals and associated diagnostics to combat hepatitis C virus. *Hepatology*, 2015 Apr, 61(4): 1174-82.
  15. Gray E, O'Leary A, Bergin C, Norris S, Irish Hepatitis C Outcomes and Research Network (ICORN). Effectiveness of interferon-free therapy for the treatment of HCV-patients with compensated cirrhosis treated through the Irish early access program. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017 Feb, 22: 1-9. doi: 10.1080/17474124.2017.1292850.
  16. HOzode C, Lebray P, De Ledinghen V, Zoulim F, Di Martino V, Boyer N, Larrey D, Botta-Fridlund D, Silvain C, Fontaine H, D'Alteroche L, Leroy V, Bourliere M, Hubert-Fouchard I, Guyader D, Rosa I, Nguyen-Khac E, Fedchuk L, Akremi R, Bennai Y, Filipovics A, Zhao Y, Bronowicki JP. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, for hepatitis C virus genotype 3 in a French early access programme. *Liver Int*, 2017 Feb 8. doi: 10.1111/liv.13383.
  17. Schneider MD, Sarrazin C. Management of HCV-Associated Liver Cirrhosis. *Visc Med*. 2016 Apr, 32(2): 96-104. doi: 10.1159/000445330.
  18. Guarino M, Morisco F, Valvano MR, Ippolito AM, Librandi M, Andriulli N, Greco M, Amoroso A, Iacobellis A, Niro G, Caporaso N, Andriulli A. Systematic review: interferon-free regimens for patients with HCV-related Child C cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017 Mar 6. doi: 10.1111/apt.14017.
  19. Young J, Weis N, Hofer H, Irving W, Weiland O, Giostra E, Pascasio JM, Castells L, Prieto M, Postema R, Lefevre C, Evans D, Bucher HC, Calleja JL. The effectiveness of daclatasvir based therapy in European patients with chronic hepatitis C and advanced liver disease. *BMC Infect Dis*, 2017 Jan 7, 17(1): 45. doi: 10.1186/s12879-016-2106-x.
  20. Pineda JA, Morano-Amado LE, Granados R, MacTas J, TOLlez F, GarcTa-Deltoro M, RTos MJ, Collado A, Delgado-Fern3nandez M, Su3rez-SantamarTa M, Serrano M, Miralles-3lvarez C, Neukam K, Grupo de Estudio de Hepatitis VTrica, of the Sociedad Espa1lola de Enfermedades Infecciosas y MicrobiologTa ClTnica: GEHEP-SEIMC, Grupo de Estudio de Hepatitis VTrica, of the Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas y MicrobiologTa ClTnica: HEPAVIR / Red de Investigaci3n en SIDA (RIS-HEP07). Week 4 response predicts sustained virological response to all-oral direct-acting antiviral-based therapy in cirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 3 infection. *Clin Microbiol Infect*, 2017 Jan 28. pii: S1198-743X(17)30005-8. doi: 10.1016/j.cmi.2016.12.034.
  21. Castells L, Llaneras J, Campos-Varela I, Bilbao I, Crespo M, Len O, RodrTguez-FrTas F, Charco R, Salcedo T, Esteban JI, Esteban-Mur R. Sofosbuvir and daclatasvir in mono- and HIV-coinfected patients with recurrent hepatitis C after liver transplant. *Ann Hepatol*, 2017 Jan-Feb 2017, 16(1): 86-93. doi: 10.5604/16652681.1226819.
  22. Maria C, Michael S, Susanne C, Catarina S, Ola W. INF-free sofosbuvir-based treatment of post-transplant hepatitis C relapse — a Swedish real life experience. *Scand J Gastroenterol*, 2017 May, 52(5): 585-588. doi: 10.1080/00365521.2017.1283439.
  23. Liao H, Tan P, Zhu Z, Yan X, Huang J. Sofosbuvir in combination with daclatasvir in liver transplant recipients with HCV infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2017 Jan 9. pii: S2210-7401(16)30207-8. doi: 10.1016/j.clinre.2016.12.001.
  24. Choudhary NS, Kumar A, Bodh V, Bansal SB, Sharma R, Jain M, Saigal S, Saraf N. Efficacy and safety of sofosbuvir-based regimens in chronic hepatitis C patients on dialysis. *Indian J Gastroenterol*, 2017 Mar 9. doi: 10.1007/s12664-017-0735-7.
  25. Comarmond C, Garrido M, Pol S, Desbois AC, Costopoulos M, Le Garff-Tavernier M, Si Ahmed SN, Alric L, Fontaine H, Bellier B, Maciejewski A, Rosenzwajg M, Klatzmann D, Musset L, Poynard T, Cacoub P, Saadoun D. Direct-acting Antiviral Therapy Restores Immune Tolerance to Patients With Hepatitis C Virus-induced Cryoglobulinemia Vasculitis. *Gastroenterology*, 2017 Mar 5. pii: S0016-5085(17)30235-4. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.037.
  26. Lacombe K, Fontaine H, Dhiver C, Metivier S, Rosenthal E, Antonini T, Valantin MA, Miaillhes P, Harent S, Batisse D, Pageaux GP, Chas J, Aumaitre H, Dominguez S, Allegre T, Lafeuillade A, Billaud E, De Truchis P, Perre P, Leroy V, De Ledinghen V, Sogni P, Dabis F, Zhao Y, Filipovics A, Fedchuk L, Akremi R, Bennai Y, Ceron DS. Real-World Efficacy of Daclatasvir and Sofosbuvir, With and Without Ribavirin, in HIV/HCV Co-Infected Patients With Advanced Liver Disease in a French Early-Access Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2017 Mar 6. doi: 10.1097/QAI.0000000000001342.
  27. Carmona I, Cordero P, Ampuero J, Rojas A, Romero-G4mez M. Role of assessing liver fibrosis in management of chronic hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect*, 2016 Oct, 22(10): 839-845. doi: 10.1016/j.cmi.2016.09.017.
  28. Manthravadi S, Paleti S, Pandya P. Impact of sustained viral response postcurative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, 2016 Nov 15. doi: 10.1002/ijc.30521.
  29. Robert S B Jr. The Possible Association Between DAA Treatment for HCV Infection and HCC Recurrence. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2016 Dec, 12(12): 776-779.
  30. Herzer K, Gerken G. When and How to Treat HCV Infection with the New Antivirals before or after Liver Transplantation. *Isr Med*, 2016 Aug, 32(4): 258-262.
  31. Gambato M, Lens S, Navasa M, Forns X. Treatment options in patients with decompensated cirrhosis, pre— and post-transplantation. *J Hepatol*, 2014 Nov, 61(1 Suppl): S120-31. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.020.