

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-3-83-88

ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТИТА С БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ИНТЕРФЕРОНА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ

М.Ш. Хубутия, В.Е. Сюткин

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского», Москва, Российская Федерация

В обзоре представлен анализ текущего состояния проблемы противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов, перенесших трансплантацию печени. В работе рассматриваются основные ограничения, связанные с применением существующих на рынке препаратов, и предпосылки к внедрению новых схем, не содержащих интерферона. Представлен обзор опубликованных к настоящему времени исследований, посвященных применению препаратов прямого противовирусного действия с основными результатами и выводами.

Ключевые слова: трансплантация печени, хронический гепатит С, противовирусные препараты.

TREATMENT OF HEPATITIS C WITHOUT INTERFERON IN PATIENTS UNDERGOING LIVER TRANSPLANTATION

M.Sh. Khubutia, V.E. Syutkin

N.V. Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

This review contains analysis of current approaches to HCV treatment in liver transplant recipients. The authors explore key limitations associated with the usage of available treatment options and benefits related to the implementation of IFN-free regimens. The review summarizes results of published up-to-date studies on the usage of direct antiviral agents after liver transplantation.

Key words: liver transplantation, chronic hepatitis C, antiviral drugs.

Несмотря на значительные успехи в лечении хронической инфекции HCV, она остается основной причиной, приводящей к развитию терминальных стадий болезни печени в большинстве стран мира. Так, в 2012 г. в мире было проведено около 24 000 ортотопических трансплантаций печени (ОТП), большинство из которых было обусловлено хроническим гепатитом С [1, 2]. После трансплантации печени репликация HCV возобновляется практически у всех реципиентов, причем уровень виремии превышает дооперационный в 50–100 раз, а прогрессирование болезни ускоряется по сравнению с иммунокомпетентными больными гепатитом С. Через 5 лет цирроз трансплантата печени развивается у 20–30% реципиентов, не получавших противовирусной терапии (ПВТ) [3, 4].

Кроме того, у реципиентов печени, инфицированных HCV, на фоне иммуносупрессивной терапии может развиваться особый злокачественный вариант болезни – фиброзирующий холестатический гепатит, исход которого в отсутствие эффективной ПВТ обычно фатален [5]. Таким образом, возвратная инфекция HCV является ведущей причиной потери трансплантата и смерти реципиентов печени. Выживаемость трансплантатов и реципиентов, инфицированных HCV, значительно хуже, чем больных, перенесших ОТП по не связанным с HCV причинам [6, 7].

Успешное излечение от гепатита С может снизить риск развития цирроза и потери трансплантата печени [6, 8, 9]. Стандартной ПВТ реципиентов печени, инфицированных HCV 1-го генотипа, до

Для корреспонденции: Сюткин Владимир Евгеньевич. Адрес: 129010, г. Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, корп. 9. Тел. (903) 127-94-78. E-mail: vladsyutkin@gmail.com.

For correspondence: Syutkin Vladimir Eugenievich. Address: 3/9, B. Sukharevskaya sq., Moscow, 129010, Russian Federation. Tel. (903) 127-94-78. E-mail: vladsyutkin@gmail.com.

недавнего времени оставалась комбинация препаратов пегилированного интерферона альфа (ПЕГИФН) и рибавирина, обеспечивающая стойкий вирусологический ответ (СВО) не более чем в 25–30% случаев [10]. Кроме того, ПВТ с использованием препаратов интерферона может привести к развитию аллоиммунного повреждения печени, что отрицательно сказывается на выживаемости трансплантатов и реципиентов [8, 11].

Ингибиторы кальциневрина (такролимус, циклоспорин) являются ключевыми компонентами иммуносупрессивной терапии после ОТП. При их длительном применении наблюдается прогрессивное снижение функции почек, что значительно замедляет выведение рибавирина. Это, в свою очередь, приводит к увеличению частоты и выраженности гемолитической анемии, потребности в назначении факторов эритропоэза и гемотрансфузиях. Попытка использования ингибиторов сериновой протеазы HCV 1-го поколения (боцепревира и телапревира) в комбинации с ПЕГИФН и рибавирином у реципиентов печени приводит к некоторому увеличению частоты СВО (50–70%). Однако широкое клиническое применение этих препаратов у больных, перенесших ОТП, ограничивается значительным числом побочных явлений (анемия, инфекции), а также сложностью их применения и большим числом лекарственных взаимодействий, требующих тщательного лабораторного мониторинга [12–15].

В последние два года в США, Канаде, странах Евросоюза и России были одобрены для клинического применения несколько режимов ПВТ с использованием препаратов прямого противовирусного действия (ПППД), в которых не предполагается применение ПЕГИФН. Принципиально существует четыре различных класса ПППД: ингибиторы протеазы HCV (ИП), нуклеозидные и нуклеозидные ингибиторы полимеразы вируса (ИПОЛ), а также ингибиторы неструктурного 5А фрагмента полипротеина вируса гепатита С (И5А), точная роль которого в жизненном цикле вируса пока не уточнена. Наиболее многочисленный класс ПППД представляют ИП вируса гепатита С, но их применение ограничивается HCV 1-го генотипа. При 3-м генотипе HCV эти препараты неэффективны. Первым препаратом, одобренным в США и Европе для клинического применения в составе режимов, не содержащих ПЕГИФН, явился софосбувир – единственный пока представитель класса нуклеотидных ИПОЛ. Препарат быстро подавляет репликацию HCV, может применяться при всех генотипах вируса в комбинации с рибавирином; в комбинации с ИП симепревирином – только при 1-м генотипе HCV. В США и Европе существует также два одобренных для клинического применения препарата, относящихся к И5А – даклатасвир

и ледипасвир, – применение которых возможно в комбинации с софосбувиром при всех основных генотипах HCV.

В декабре 2014 г. в США, а 21 апреля 2015 г. и в России одобрена для лечения хронического гепатита С, вызванного вирусом 1-го генотипа, комбинация ИП паритапревира, И5А омбитасвира и первого из нуклеозидных ИПОЛ – дасабувира в сочетании с рибавирином, получившая коммерческое название Виейра Пак (в США – Viekira Pak, в Евросоюзе – Viekirax + Exviera). Нужно отметить что препарат стал первой доступной в нашей стране комбинацией, не включающей интерферон. Для улучшения фармакокинетических свойств паритапревира его действие усилено ритонавиром, который в малых дозах ингибирует ферментные системы цитохрома р450, что приводит к увеличению базовой, пиковой концентраций препарата и продлевает его время полувыведения [16]. Паритапревир (75 мг) с ритонавиром (50 мг) и омбитасвир (12,5 мг) комбинированы в одну таблетку. Две таких таблетки необходимо принимать внутрь одномоментно один раз в сутки. Дасабувир (250 мг) в составе другой таблетки принимается внутрь дважды в день с едой. Эффективность этой комбинации для лечения гепатита С была подтверждена в 6 клинических испытаниях III фазы, включавших 2308 больных, в том числе с циррозом печени. Частота СВО в различных подгруппах составляла от 91 до 100% в зависимости от схемы ПВТ [17–21].






К сожалению, применение ПППД без ПЕГИФН у больных гепатитом С, перенесших ОТП, остается недостаточно изученным в рамках контролируемых клинических испытаний. В исследовании II фазы ПВТ софосбувиром и рибавирином позволила достичь СВО у 28 из 40 (70%) реципиентов печени, больных гепатитом С [22]. Больные, включенные в это исследование, в основном страдали тяжелыми формами посттрансплантационного гепатита с выраженным фиброзом, что могло отразиться на результатах терапии.

Предварительные результаты другого исследования II фазы (SOLAR-1) были представлены в Бостоне, на ежегодной конференции Американского общества по изучению заболеваний печени в ноябре 2014 г. В исследование включались больные гепатитом С, инфицированные 1-м или 4-м генотипами вируса, перенесшие ОТП. Лечение проводилось комбинацией софосбувира (400 мг/сут), ледипасвира (90 мг/сут) и рибавирина в течение 12 или 24 нед. Эффективность терапии составила 96% у больных без цирроза и с компенсированным циррозом печени и 85% – у больных с декомпенсированным циррозом трансплантата класса В по Child-Pugh. Малое число пациентов с циррозом Child-Pugh С в исследовании не дает точного представления об

Первая в России безинтерфероновая схема терапии хронического гепатита С – Викеяра Пак

НОВЫЙ ОБРАЗ ТЕРАПИИ ГЕПАТИТА С

Викеяра Пак:

-  **3 препарата прямого противовирусного действия¹**
-  **97% УВО у различных групп пациентов²**
-  **Простой и короткий курс терапии³**
-  **Удобный пероральный способ применения⁴**
-  **Более 2600 больных в программе исследований II и III фазы⁵**



RUHCVI 150408

1. Паритапревир, бустированный ритонавиром, омбитасвир, дасабувир.
2. Средний показатель УВО у пациентов GT1, включая больных с компенсированным циррозом печени, а также безуспешным опытом двойной терапии ПегИФН/ПВБ. SmPC от 09.03.2015. EMA (Европейское агентство по оценке лекарственных средств).
3. 12 недель терапии ± ПВБ для большинства групп пациентов. 24 недели + ПВБ только при GT1a с циррозом и GT1 после трансплантации печени.
4. Полностью пероральный режим: 4 таблетки Викеяра Пак в сутки ± ПВБ
5. Инструкция по применению препарата Викеяра Пак

Краткая инструкция по применению препарата Викеяра Пак, апрель 2015

МНН: Дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир. **Фармакотерапевтическая группа:** противовирусное средство, код АТХ J05A. **Лекарственная форма:** Набор таблеток, содержащий: Дасабувир — овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневого цвета с гравировкой «AVZ» на одной стороне, 250 мг; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир — продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета с гравировкой «AV1» на одной стороне, 12,5 мг + 75 мг + 50 мг. **Показания к применению:** Хронический гепатит С генотипа 1, включая пациентов с компенсированным циррозом печени, в сочетании с рибавирином или без него. Нет необходимости в коррекции дозы препарата Викеяра Пак в зависимости от возраста, пола, массы тела, расы и этнической принадлежности. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к омбитасвиру, паритапревиру, ритонавиру, дасабувиру или любым вспомогательным веществам препарата; тяжелая степень печеночной недостаточности (класс С по Чайлд-Пью); противопоказания к применению рибавирина (при совместном применении препарата Викеяра Пак и рибавирина); одновременное применение с мощными ингибиторами CYP2C8, индукторами изофермента CYP3A, алфузозином; карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом, эфавирензом, алкалоидами спорыньи, гемфиброзилом, ловастатином, симvastатином, мидозололом, триазололом (внутри), пимозидом, рифампицином, сальметеролом, препаратами зверобоя, силденафилом для лечения легочной артериальной гипертензии, рилпивирином, лопинавиром/ритонавиром, дарунавиром/ритонавиром, препаратами этинилэстрадиола, атазанавиром/ритонавиром в фиксированной комбинации; детский возраст до 18 лет; дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** совместное применение Викеяра Пак и флутиказона или других глюкокортикостероидов, которые метаболизируются с участием изофермента CYP3A4; антиаритмическими препаратами. Печеночная недостаточность средней степени тяжести. **Способ применения и дозы:** Викеяра Пак следует принимать внутрь во время еды, независимо от жирности или калорийности пищи. Рекомендуемая доза препарата Викеяра Пак включает две таблетки омбитасвира/паритапревира/ритонавира 12,5/75/50 мг один раз в день (утром) и одну таблетку дасабувира 250 мг два раза в день (утром и вечером).

Генотип 1a без цирроза	Викеяра Пак + рибавирин	12 недель
Генотип 1a с циррозом	Викеяра Пак + рибавирин	24 недели*
Генотип 1b без цирроза	Викеяра Пак	12 недель
Генотип 1b с циррозом	Викеяра Пак + рибавирин	12 недель

Рекомендуется следовать режиму дозирования для генотипа 1a у больных с неизвестным подтипом генотипа 1 или генотипом 1 смешанного типа.

* Схема применения препарата Викеяра Пак в комбинации с рибавирином в течение 12 недель может быть рассмотрена для некоторых пациентов на основе предшествующей терапии.

У пациентов после трансплантации печени курс терапии Викеяра Пак в комбинации с рибавирином составляет 24 недели при ХГС 1 генотипа при нормальной функции печени и стадии фиброза по шкале Metavir – 2 и менее. При применении препарата Викеяра Пак с ингибиторами кальциневрина необходима коррекция дозы ингибиторов кальциневрина. В клинических исследованиях дозы рибавирина подбирались индивидуально и составляли от 600 мг до 800 мг в день.

У пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1 следует выполнять те же рекомендации, что и при моноинфекции ХГС.

Побочные действия. Оценка безопасности основана на объединенных данных фазы 2 и 3 клинических испытаний более чем у 2600 пациентов, получавших препарат Викеяра Пак с рибавирином или без него. У пациентов, получавших препарат Викеяра Пак в сочетании с рибавирином, наиболее частыми побочными реакциями (более чем у 20% пациентов) были усталость и тошнота. Количество пациентов, полностью прекративших лечение из-за побочных реакций, составило 1,2% (25/2044), 1,3% (27/2044) пациентов прервали (с возможностью дальнейшего возобновления) лечение из-за побочных эффектов. 7,7% (158/2044) пациентам потребовалось снижение дозы рибавирина вследствие возникновения побочных реакций. Профиль безопасности препарата Викеяра Пак и рибавирина у пациентов с циррозом был таким же, что и у пациентов без цирроза. У пациентов в клиническом исследовании, получавших препарат Викеяра Пак без рибавирина, единственной зафиксированной побочной реакцией был зуд. Количество пациентов, полностью прекративших лечение из-за побочных реакций, составило 0,3% (2/588), 0,5% (3/588) пациентов сделали перерывы в лечении из-за побочных реакций. Для получения подробной информации о побочных эффектах, пожалуйста, обратитесь к полной инструкции по медицинскому применению. **Лекарственные взаимодействия:** информацию о лекарственных взаимодействиях можно найти в полной инструкции по применению. Список препаратов, противопоказанных к применению с препаратом Викеяра Пак указан в разделе «противопоказания». **Особые указания:** В ходе клинических исследований препарата Викеяра Пак с рибавирином или без рибавирина, приблизительно в 1% случаев наблюдалось преходящее, бессимптомное повышение активности АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы. Биохимические показатели печени следует измерять в течение первых 4-х недель терапии. Если показатели активности АЛТ в сыворотке превышают верхнюю границу нормы, необходимо повторно провести исследование и далее контролировать активность АЛТ у таких пациентов. У пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1, которые получают курс терапии препаратом Викеяра Пак, следует также проводить антиретровирусную терапию, направленную на уменьшение риска развития резистентности к ингибиторам протеазы ВИЧ-1. Хранить при температуре не выше 25 °С. Срок годности 2 года. Условия отпуска по рецепту. Владелец регистрационного удостоверения ООО «ЭббВи», Россия 125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 1. Производитель: Дасабувир – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг: ЭббВи Айрлэнд НЛ Б.В., Ирландия Манорхамилтон Роуд, Слайго, Ирландия; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 75 мг + 50 мг: Фурнье Лабораториз Айрлэнд Лимитед, Ирландия, Эннрув, Карригтвилл, Ко. Кок, Ирландия. Фасовщик, упаковщик и выпускающий контроль качества: ЭббВи Инк., США 32 N. Вокенан Роуд, Норт Чикаго, Иллинойс 60064, США. Регистрационное удостоверение ЛП-002965 от 21.04.2015.

Полную информацию о препарате можно найти в зарегистрированной инструкции по применению препарата Викеяра Пак или обратившись по адресу: 141400, Московская область, г. Химки, ул. Ленинградская, владение 39, строение 5, тел. +7 495 258 42 77, факс +7 495 258 42 87, e-mail: Russia.info@abbvie.com

abbvie



Викеяра Пак
паритапревир/ритонавир,
омбитасвир, дасабувир

эффективности данной комбинации препаратов в этой подгруппе больных. Во всех группах больных частота СВО не зависела от продолжительности ПВТ [23]. Частота серьезных нежелательных явлений (СНЯ) в подгруппе больных без цирроза составила 16% (11% при продолжительности ПВТ в 12 нед. и 21% – при 24-недельной ПВТ). Серьезные нежелательные явления также наблюдались у 7 из 51 (14%) больного с компенсированным циррозом трансплантата и у 21 из 61 (34%) больного с декомпенсированным циррозом трансплантата. Наблюдалось 9 СНЯ, связанных с ПВТ, к которым относились анемия, тромбоз воротной вены, синдром слабости синусового узла, а также синусовая аритмия [23]. Шесть пациентов прекратили ПВТ из-за развития нежелательных явлений.

Интересны результаты применения софосбувира в различных комбинациях у реципиентов печени в условиях реальной клинической практики. В условиях отсутствия стандартов ПВТ в интересующей нас подгруппе больных выбор лекарственной комбинации и продолжительность терапии зависели только от предпочтения врача. При лечении 179 больных гепатитом С 1-го генотипа, перенесших ОТП, в 62% случаев софосбувир назначался в комбинации с симепревиrom; в 18% – в составе тройной терапии с симепревиrom и рибавирином; еще в 13% случаев – в комбинации с ПЕГИНФ, и только в 7% случаев софосбувир назначался в комбинации только с рибавирином. Таким образом, в 149 случаях софосбувир был назначен врачами в комбинации с ИП симепревиrom (± рибавирин). Ретроспективный анализ начальной эффективности такой терапии (СВО через 4 нед. после завершения ПВТ) пока доступен только у 68 пациентов. Из них авиремия HCV наблюдается в 61 случае (90%). Переносимость ПВТ, в основе которой лежит софосбувир, у больных, перенесших ОТП, оказалась удовлетворительной. Отмечалась слабость (30%), анемия, связанная с применением рибавирина (21%), и неожиданно высокая частота нетяжелых инфекционных осложнений в подгруппах больных, получавших симепревиrom (16%) [24, 25].

Одним из первых серьезных исследований II фазы, полностью завершенных и опубликованных в полнотекстовом виде на момент написания настоящего обзора, является исследование CORAL-1 [26]. В это проспективное исследование были включены 34 реципиента печени, инфицированные HCV 1-го генотипа, с незначительным фиброзом печени, которые получали комбинированную терапию паритапревиrom/ритонавиrom, омбитасвиrom и дасабувиrom в стандартных (указанных выше) дозировках и рибавирином в течение 24 нед. Выбор начальной дозы рибавирина и изменение его дозы в процессе ПВТ в зависимости от выражен-

ности анемии оставались на усмотрение исследователя. Первичной конечной точкой являлся СВО, оцененный через 12 нед. после завершения терапии. Из 34 больных, включенных в исследование, у 33 (97%) был получен СВО, который сохранялся на 24-й нед. после завершения терапии (рис.). В целом ПВТ переносилась удовлетворительно. Из наиболее часто встречающихся нежелательных явлений следует отметить слабость (50%), головную боль (44%) и кашель (32%). Все указанные явления были слабо или умеренно выражены и не требовали изменения или прекращения ПВТ. В пяти случаях (15%) в связи с анемией, обусловленной использованием рибавирина, назначался эритропоэтин. Трансфузий препаратов крови не проводилось.

Серьезные нежелательные явления на фоне ПВТ, не связанные с действием исследуемых препаратов, наблюдались у двух пациентов. В одном случае развилась гипотензия, связанная с приемом альфа-адреноблокатора по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы; у другого пациента, больного сахарным диабетом, наблюдались умеренные отеки и боли в конечностях. Эти явления наблюдались у данного пациента и ранее. В единственном случае ПВТ была прекращена на 18-й нед. из-за умеренной сыпи, нарушения памяти, тревожности. Несмотря на раннее прекращение ПВТ был получен СВО.

Большинство больных, включенных в исследование (29 человек, или 85%) получали такролимус, остальные 5 (15%) – циклоспорин. На основании фармакокинетических исследований I фазы были рекомендованы изменения доз ингибиторов кальциневрина. Доза циклоспорина снижалась в пять раз от исходной, сохранялся ежедневный однократ-

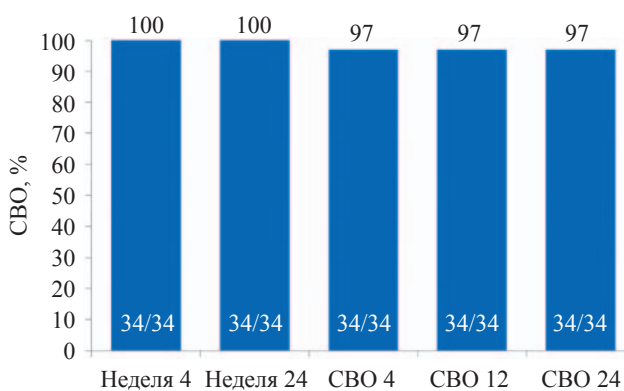


Рис. Исследование CORAL I: вирусологический ответ на фоне лечения комбинацией паритапревира/ритонавира, омбитасвира и дасабувира в сочетании с рибавирином в течение 24 нед. у пациентов после трансплантации печени

Fig. CORAL I study: virological response to the 24-weeks of treatment with paritaprevir/ritonavir, ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin in liver transplant recipients with recurrent HCV genotype 1 infection

ный прием препарата. Такролимус назначался один раз в неделю в дозе 0,5 мг (или 0,2 мг каждые три дня). Изменение доз ингибиторов кальциневрина в процессе ПВТ проводилось на основании определения их базовой концентрации в крови [26].

Таким образом, на момент написания обзора в США и Европе из всего многообразия ПППД можно выделить две стратегии, обеспечивающие высокую (более 90%) эффективность лечения гепатита С, вызванного вирусом 1-го генотипа, у больных, перенесших ОТП. В первом случае это комбинация нуклеотидного ИПОЛ софосбувира с одним из И5А (ледипасвиром или даклатасвиром) или же с ИП симепревирином. На усмотрение лечащего врача остается включение в схему ПВТ рибавирина и определение общей продолжительности ПВТ (12 или 24 нед.). При этом проспективные клинические испытания были проведены только для комбинации софосбувир/ледипасвир. К преимуществам этой комбинации следует отнести доказанную эффективность во всех группах больных, включая больных с циррозом трансплантата; к недостаткам – наличие кардиотоксических СНЯ. Другим доказанным проспективно и одобренным в США, Европе и России способом лечения гепатита С, вызванного 1-м генотипом вируса, является назначение комбинации паритапревир/ритонавир, омбутасвир, дасабувир с рибавирином. Высокая эффективность (97%) данной терапии показана в подгруппе больных со стадиями фиброза F0-F2. К достоинствам этой схемы следует отнести отсутствие специфических СНЯ, к недостаткам – необходимость изменения дозы ингибиторов кальциневрина в связи с лекарственными взаимодействиями. Широкому внедрению ПППД в рутинную клиническую практику не только в России, но и во многих странах мира препятствует высокая стоимость многих ПППД. Так, комбинация софосбувир/ледипасвир в США стоит \$94 500 на курс (12 нед.).

Стоимость доступной в России схемы 3D (Викейра Пак) за рубежом несколько ниже и составляет в США около \$83 000, и в Европе около €50 000 на аналогичный курс (12 нед.). Приятно отметить, что в России цена препарата значительно ниже европейской и американской и составляет около 950 000 рублей за 12 нед. терапии, или 1 900 000 рублей за 24-недельный курс, что с учетом курса доллара на момент написания статьи (64 рубля за 1\$) составляет \$14 800 и \$29 600 соответственно. Сроки регистрации комбинации софосбувир/ледипасвир и ее стоимость в России пока неизвестны.

В настоящее время проходят клинические испытания целого ряда режимов ПВТ, не включающих препараты ПЕГИФН, в группе больных, перенесших ОТП. Внедрение комбинированных режимов ПППД в рутинную клиническую практику способ-

но существенно улучшить выживаемость трансплантатов и реципиентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Scientific Registry of Transplant Recipients 2012 annual data report. Rockville, MD: Health Resources and Services Administration. 2012; Available from: http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2012/pdf/03_liver_13.pdf.
2. World Health Organization, Spanish National Transplant Organization. Global observatory on donation and transplantation. 2012; Available from: <http://issuu.com/o-n-t/docs/2012ad>.
3. Berenguer M, Ferrell L, Watson J et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol.* 2000; 32 (4): 673–684.
4. Prieto M, Berenguer M, Rayon JM et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology.* 1999; 29 (1): 250–256.
5. Narang TK, Ahrens W, Russo MW. Post-liver transplant cholestatic hepatitis C: a systematic review of clinical and pathological findings and application of consensus criteria. *Liver Transpl.* 2010; 16 (11): 1228–1235.
6. Crespo G, Marino Z, Navasa M et al. Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology.* 2012; 142 (6): 1373–1383 e1371.
7. Terrault NA and Berenguer M. Treating hepatitis C infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2006; 12 (8): 1192–1204.
8. Levitsky J, Fiel MI, Norvell JP et al. Risk for immune-mediated graft dysfunction in liver transplant recipients with recurrent HCV infection treated with pegylated interferon. *Gastroenterology.* 2012; 142 (5): 1132–1139 e1131.
9. Berenguer M, Palau A, Aguilera V et al. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant.* 2008; 8 (3): 679–687.
10. Gurusamy Ks TE, Xirouchakis E, Burroughs Ak, Davidson Br. Antiviral therapy for recurrent liver graft infection with hepatitis C virus (Review). 2010.
11. Selzner N, Guindi M, Renner EL et al. Immune-mediated complications of the graft in interferon-treated hepatitis C positive liver transplant recipients. *J Hepatol.* 2011; 55 (1): 207–217.
12. Coilly A, Roche B, Dumortier J et al. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience. *J Hepatol.* 2014; 60 (1): 78–86.
13. Pungpapong S, Aqel BA, Koning L et al. Multicenter experience using telaprevir or boceprevir with peginterferon and ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013; 19 (7): 690–700.
14. Burton JR Jr, O'leary JG, Verna EC et al. A US multicenter study of hepatitis C treatment of liver transplant recipients with protease-inhibitor triple therapy. *J Hepatol.* 2014; 61 (3): 508–514.
15. Saab S, Manne V, Bau S et al. Boceprevir in liver transplant recipients. *Liver Int.* 2014.

16. *Gentile I, Borgia F, Buonomo AR et al.* ABT-450: a novel protease inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infection. *Current medicinal chemistry*. 2014; 21 (28): 3261–3270.
17. *Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E et al.* Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014; 370 (17): 1594–1603.
18. *Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T et al.* Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014; 370 (17): 1604–1614.
19. *Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J et al.* ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014; 370 (21): 1983–1992.
20. *Andreone P, Colombo MG, Enejsa JV 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 (2): 359–365 e351.
21. *Poordad F, Hezode C, Trinh R et al.* ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014; 370 (21): 1973–1982.
22. *Samuel D, Charlton M, Gane E et al.* Sofosbuvir and ribavirin for the treatment of recurrent hepatitis C infection after liver transplantation: results of a prospective, multicenter Study. *J Hepatol*. 2014; 60 (Suppl.): S26.
23. *Reddy K, Everson GT, Flamm SL et al.* Ledipasvir/Sofosbuvir with Ribavirin for the Treatment of HCV in Patients with Post Transplant Recurrence: Preliminary Results of a Prospective, Multicenter Study. Program and abstracts of the 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, Massachusetts, 2014; 8.
24. *Brown RS, Reddy K, O'leary JG et al.* Safety and Efficacy of New DAA-based Therapy for Hepatitis C Post-Transplant: Interval Results from the HCV-TARGET Longitudinal, Observational Study. Program and abstracts of the 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, Massachusetts, 2014; LB-4.
25. *Levin RBJ.* Safety and Efficacy of New DAA-based Therapy for Hepatitis C Post-Transplant: Interval Results from the HCV-TARGET Longitudinal, Observational Study. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, Massachusetts, 2014; Available from: http://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD_19.htm.
26. *Kwo PY, Mantry PS, Coakley E et al.* An Interferon-free Antiviral Regimen for HCV after Liver Transplantation. *N Engl J Med*. 2014; 371 (25): 2375–2382.

*Статья поступила в редакцию 10.03.2015 г.
The article was submitted to the journal on 10.03.2015*