

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ
ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С
У ДОРΟΣЛИХ, ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ

Код МКХ-10: В 18.2
В 20.3

Дата наступного оновлення Протоколу: 01.12.10 р.

В даному Протоколі використовується шкала переконливості доказів даних А, В, С, D.

Критерії рівня доказовості лікування

- I a Доказова база ґрунтується на результатах мета-аналізу або рандомізованих контрольованих досліджень
- I в Доказова база ґрунтується на результатах щонайменше одного рандомізованого контрольованого дослідження
- II Доказова база ґрунтується на результатах щонайменше одного контрольованого дослідження або іншому типі квазі-експериментальних досліджень
- III Доказова база ґрунтується на результатах неекспериментальних дескриптивних досліджень (наприклад порівняльних, кореляційних або по типу випадок-контроль)
- IV Доказова база ґрунтується на результатах звітів експертних груп, практичного клінічного досвіду фахівців

Шкала переконливості доказів даних

- A Безпосередньо ґрунтується на доказах категорії I
- B Безпосередньо ґрунтується на доказах категорії II або екстраполюється з доказів категорії I
- C Безпосередньо ґрунтується на доказах категорії III або екстраполюється з доказів категорій I та II
- D Безпосередньо ґрунтується на доказах категорії IV або екстраполюється з доказів категорій I, II та III

ЗАГАЛЬНІ ПИТАННЯ

Протокол розроблений на виконання Національної програми забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, допомоги і лікування ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2004-2008 роки, Концепції стратегії дій уряду, спрямованих на запобігання поширення ВІЛ-інфекції/СНІДу на період до 2011 року з метою його використання у роботі закладів охорони здоров'я,

які проводять лікування хворих на ВІЛ-інфекцію, відповідно до рекомендацій ВООЗ (Management of Hepatitis C and HIV Co-infection, Клінічний протокол для країн Європейського регіону, 2006), Клінічного протоколу ведення та лікування хворих на хронічні гепатити В і С в поєднанні з ВІЛ інфекцією (Європейське клінічне товариство СНІДу (EACS), 2007).

Протокол розроблений для встановлення єдиних вимог до діагностичних та лікувальних заходів медичного забезпечення; уніфікації і оптимізації медичної допомоги; визначення оптимальних обсягів, доступності і якості медичної допомоги дорослим хворим на ВІЛ-інфекцію у поєднанні з гепатитом С. Протокол призначається лікарям-інфекціоністам, які здійснюють лікування ВІЛ-інфікованих, а також фахівцям мультидисциплінарних команд з впровадження лікування, догляду та підтримки людей, які живуть з ВІЛ/СНІД (ЛЖВС). Протокол буде корисним також студентам медичних ВУЗів, які вивчають питання ВІЛ/СНІД.

Сьогодні, в умовах розширення доступу до антиретровірусної терапії, що суттєво продовжує тривалість життя ЛЖВ, захворювання печінки виходять на провідні місця серед причин смертності інфікованих ВІЛ. За даними досліджень, якщо в епоху до АРТ внаслідок термінальних стадій захворювань печінки, наприклад, в Італії, Іспанії та США помирали 13%, 5% та 12% інфікованих ВІЛ, відповідно, то з початком розширення доступу до АРТ їх частка зросла до 35%, 45% і 50%. Це пов'язано як зі збільшенням тривалості життя інфікованих ВІЛ в результаті впровадження АРТ, так і з прискореними темпами прогресування ураження печінки до термінальних стадій у випадку ко-інфекції з ВІЛ, порівняно з моноінфекцією ВГ.

Поширеність вірусних гепатитів серед ЛЖВ у Європейському регіоні, за оцінками ВООЗ, в середньому становить 40%, а максимально—90%. Найбільш ураженою ВГС серед ЛЖВ лишається категорія СІН—70-95%. Серед осіб, інфікованих ВІЛ внаслідок гетеросексуальних статевих контактів ВГС інфіковано 9-27%, серед ЧСЧ—1-12%. Ризик трансмісії ВГС, порівняно з ВІЛ-інфекцією, в 10 разів вище при парентеральному шляху передачі. У СІН інфікування ВГС відбувається з найбільшою ймовірністю протягом перших 10 місяців споживання ін'єкційних наркотиків. У випадках ко-інфекції ВІЛ і ВГС ризик вертикальної трансмісії від матері до дитини зростає для обох інфекцій.

За результатами дослідження частоти виявлення маркерів ВГС-інфекції серед різних груп населення, що проводилося у лабораторії вірусних гепатитів і ВІЛ-інфекції ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України» (2006—2007), у загальній популяції інфікованих ВІЛ анти-ВГС виявлялися у 82,4% пацієнтів. Серед ВІЛ-інфікованих СІН частота виявлення анти-ВГС становила 94,8%; серед осіб, інфікованих ВІЛ статевим шляхом—22,8%.

ВІЛ-інфекція обтяжує перебіг ХГС та прискорює його прогресування до цирозу печінки та ГЦК. Низька кількість CD4 лімфоцитів, чоловіча стать, старший вік, зловживання алкоголем є обтяжуючими факторами щодо перебігу ХГС і прискорення його прогресування до ЦП та ГЦК. Обтяжуючий

вплив ВГС на перебіг ВІЛ-інфекції опосередкований підвищенням ризику розвитку реакцій гепатотоксичності та обмеженим терапевтичним вибором лікарських засобів для лікування ВІЛ-інфекції, опортуністичних, супутніх захворювань та ускладнень за наявності хронічного прогресуючого захворювання печінки. Протівірусна терапія ХГС спрямована на досягнення стійкої вірусологічної ремісії ХГС, попередження прогресування та зворотній розвиток ураження печінки, усунення позапечінкових проявів ХГС. Це, у свою чергу, покращує прогноз для життя і здоров'я ВІЛ-інфікованих пацієнтів, а також якість життя.

Розробники:

Директор ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л.В.Громашевського АМН України"
д.мед.н. **Марієвський В.Ф.**

Спеціаліст з лікування ВІЛ/СНІД/ІПСШ, Бюро ВООЗ в Україні
Боброва А.О.

Завідувач відділенням СНІДу Клініки ДУ "Інститут
епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л.В.Громашевського АМН України"
Антоняк С. М.

Директор департаменту з питань лікування та закупівель
ВБО "Всеукраїнська мережа людей, які живуть з ВІЛ"
к.мед.н. **Курпіга В. І.**

Заступник начальника управління соціально
небезпечних хвороб – начальник відділу медичних і
соціальних проблем Комітету з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу
та іншим соціально небезпечним хворобам
Павленко О. М.

Рецензенти:

Завідувач кафедри інфекційних хвороб Національної
медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
д.мед.н., професор **Гебеш В.В.**

Завідувач кафедри інфекційних хвороб Вінницького національного
медичного університету ім.М.І. Пирогова, д.мед.н., професор **Мороз Л.В.**

Директор Українського інституту стратегічних досліджень МОЗ України
Слабкий Г. О.

Консультанти:

Завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного
університету ім. О.О.Богомольця
к.мед.н. **Печінка А.М.**

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАТ	аланінамінотрансфераза
Анти- ВГС	загальні антитіла до вірусу гепатиту С
Анти – НВсor	загальні антитіла до серцевинного антигену вірусу гепатиту В (НВсorAg)
АМН	Академія медичних наук
Анти-LKM- 1	антитіла домікросомальних антигенів печінки та нирок
АРВ	антретровірусний
АРТ	антиретровірусна терапія
АсАТ	аспартатаамінотрансфераза
АТ	антитіла
АТТГ	антитіла до тиреоглобуліну
АТПО	антитіла до тиреопероксидази
АРТ	антиретровірусна терапія
ВГС	вірус гепатиту С
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВН	вірусне навантаження
ВУЗ	вищий навчальний заклад
ГС	гепатит С
ГГТ	гама-глутамілтрансфераза
ГЦК	гепатоцелюлярна карцинома
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ДУ	державна установа
ЕКГ	електрокардіографія
ЗПТ	замісна підтримувальна терапія
ЗПСШ	захворювання, які передаються статевим шляхом
ІФН	інтерферон
ІІ	інгібітор протеази
ЛЖВ (ЛЖВС)	люди, які живуть з ВІЛ (ВІЛ/СНІД)
ЛФ	лужна фосфатаза
НІЗТ	нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази
ННІЗТ	ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази
ОІ	опортуністична інфекція
ПЕГ-ІФН	пегільований інтерферон
ПТІ	протромбіновий індекс
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
РНК	рибонуклеїнова кислота
СВВ	стійка вірусологічна відповідь
СВІС (СІР)	синдром відновлення імунної системи (синдром імунної ре конституції
СІН	споживач ін'єкційних наркотиків
СНІД	синдром набутого імунодефіциту
ТСЗП	термінальна стадія захворювання печінки
ТТГ	тиреотропний гормон
УЗД	ультразвукове дослідження
ФЕГДС	фіброезофагогастроуденоскопія
ХГВ	хронічний гепатит В
ХГС	хронічний гепатит С
ЦП	цироз печінки
ЧСЧ	чоловіки, які мають секс з чоловіками
ШОЕ	швидкість осідання еритроцитів
ANA	антинуклеарні антитіла
ASMA	антитіла до гладких м'язів

HBsAg	поверхневий антиген вірусу гепатиту В
3TC	ламівудин
ABC	абакавір
AZT	азидотимідин
AZT/3TC	комбінована форма лікарського засобу зідовудин в сполученні з ламівудином
CD4	клітина, що містить на поверхні молекулу CD4 (Cluster Designation 4+)
ddI	диданозин
d4T	ставудин
EFV	ефавіренз
F	фіброз
FTC	емтрицитабін
NVP	невірапін
NFV	нелфінавір
LPV/rtv	комбінована форма лікарського засобу лопінавір в сполученні з ритонавіром в якості фармакокінетичного підсилювача
rtv	ритонавір в якості фармакокінетичного підсилювача
per os	перорально, всередину
TDF	тенофовір
TDF/FTC	комбінована форма лікарського засобу тенофовір в сполученні з емтрицитабіном
DRV	дарунавір

1. ДІАГНОСТИКА ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ІНФІКОВАНИХ ВІЛ

1.1 Виявлення маркерів ВГС

З метою встановлення діагнозу інфекції, спричиненої вірусом гепатиту С (ВГС), та визначення показань до початку противірусної терапії хронічного гепатиту С мають проводитися наступні дослідження (рівень переконливості доказів В):

Етап 1. Усі ВІЛ-інфіковані пацієнти повинні бути обстежені на наявність антитіл до ВГС.

- Варто пам'ятати, що у пацієнтів з гострою ВГС-інфекцією антитіла до ВГС (анти-ВГС) можуть не виявлятися протягом перших 3-8 тижнів після інфікування. Якщо ризик інфікування ВГС зберігається, зокрема у СІН або ЧСЧ, дослідження на наявність антитіл до ВГС необхідно повторювати кожні 2 роки.
- Виявлення антитіл до ВГС вказує на гостру, хронічну або перенесену у минулому ВГС-інфекцію. За наявності хронічної ВГС-інфекції антитіла персистують протягом тривалого часу. У випадку елімінації ВГС (спонтанно або внаслідок противірусної терапії) титри антитіл можуть знижуватися аж до повного зникнення.
- ВІЛ-інфекція може послабити антитільну відповідь на ВГС-інфекцію, тому для виявлення антитіл до ВГС у пацієнтів з ко-інфекцією ВГС/ВІЛ необхідно використовувати тест-системи ІФА другого або третього покоління.
- За наявності важкого імунодефіциту, зумовленого ВІЛ, антитіла до ВГС можуть не визначатися, навіть коли у пацієнта спостерігаються відхилення біохімічних показників крові або клінічні ознаки хвороби печінки. У таких випадках рекомендується проведення визначення РНК ВГС у крові методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Етап 2. У випадку виявлення антитіл до ВГС необхідно провести визначення РНК ВГС для підтвердження або виключення активної реплікації ВГС.

- РНК ВГС можна виявити в крові вже через декілька діб після зараження.
- В Україні РНК ВГС визначають методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).
- Персистенція РНК ВГС у крові понад 6 місяців свідчить на користь хронічного гепатиту С.
- ПЛР дозволяє визначити РНК ВГС якісним або кількісним методами:
 - для встановлення діагнозу достатньо якісного аналізу;
 - кількісний аналіз (визначення вірусного навантаження) має значення у випадку вирішення питання щодо призначення противірусного лікування ВГС-інфекції та моніторингу його ефективності.
- Високе вірусне навантаження ВГС (понад 800 000 МО/мл) асоціюється з нижчою ймовірністю досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ)

після завершення лікування.

Етап 3. Для прогнозу відповіді на лікування необхідно визначити генотип ВГС.

- Генотипи 1 та 4 вважаються прогностично несприятливими та асоціюються з нижчою ймовірністю досягнення СВВ в результаті лікування.

1.2 Оцінка важкості ХГС

Оцінка важкості хронічного гепатиту С (ХГС) проводиться на підставі наступних критеріїв:

1. Орієнтовна тривалість інфікування. Звичайно моментом інфікування вважається перший контакт, який міг супроводжуватися інфікуванням (наприклад, перший епізод вживання ін'єкційних наркотиків).
2. Клінічна картина ураження печінки: наявність гепато- та спленомегалії; позапечінкових проявів; ознак цирозу печінки; симптомів печінкової недостатності.
3. Біохімічні показники: аланінамінотрансфераза (АлАТ), гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ), лужна фосфатаза (ЛФ), білірубін, альбумін, протромбіновий індекс (ПТІ); тощо.
4. За наявності цирозу печінки (ЦП) слід визначити клас за шкалою Чайлд-Пью (див. табл. 1). Шкала дозволяє оцінити важкість захворювання печінки за наявністю клінічних та біохімічних ознак; індекс за шкалою Чайлд-Пью необхідно визначати для усіх пацієнтів з ЦП.

Таблиця 1

Шкала Чайлд-Пью для визначення ступеня компенсації цирозу печінки

Клінічні та біохімічні параметри	Оцінка у балах		
	1	2	3
Білірубін (мкмоль/л)	<34	34 – 50	>50
Альбумін (г/дл)	>3,5	2,8 – 3,5	<2,8
Асцит	відсутній	помірний	значний / рефрактерний
Енцефалопатія	відсутня	помірна (стадії I – II)	тяжка (стадії III - IV)
Протромбіновий індекс %	>60	40 – 60	<40

Інтерпретація результатів:

- 2.2 клас А : 5 – 6 балів (компенсований цироз),
- 2.2 клас В : 7 – 9 балів (субкомпенсований цироз),
- 2.2 клас С: 10 -15 балів (декомпенсований цироз).

Наявність ЦП класу В та С є протипоказанням до проведення противірусної терапії ВГС-інфекції (рівень переконливості доказів А).

5. Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини з метою виявлення ознак ЦП, жирової дистрофії печінки, гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) тощо.
6. Гістологічне дослідження печінки (біопсія печінки¹) з метою оцінки активності запального процесу та ступеня фіброзу печінки (за шкалою METAVIR), а також виявлення супутніх патологічних процесів у печінці (алкогольний стеатогепатит, токсичний гепатит тощо). У деяких клінічних випадках питання щодо початку противірусної терапії гепатиту С може вирішуватися без проведення біопсії печінки (див.табл.2).
7. Оцінка супутніх захворювань та станів.

Таблиця 2.

**Показання до біопсії печінки у хворих на ко-інфекцію ВГС/ВІЛ
(рівень переконливості доказів А)**

Показання до біопсії	Біопсія не обов'язкова
<ul style="list-style-type: none"> • Генотипи 1 або 4 і висока концентрація РНК ВГС (понад 800 000 МО/мл) • Супутні захворювання та стани: зловживання алкоголем, ко-інфекція вірусами гепатиту В та дельта, підозра на гепатотоксичність лікарських засобів. 	<ul style="list-style-type: none"> • Генотипи 2 та 3 • Генотип 1 (і, можливо, 4) та низька концентрація РНК ВГС (менше 800 000 МО/мл) • Клінічні ознаки ЦП

Таблиця 3.

Система оцінки активності запалення та фіброзу печінки за шкалою METAVIR

Показники активності (A)		Лобулярне запалення		
		Відсутнє 0	Помірне 1	Тяжке 2
Часточкові сходинокоподібні некрози	Відсутні 0	A 0	A 1	A 2
	Мінімальні 1	A 1	A 1	A 2
	Помірні 2	A 2	A 2	A 3
	Тяжкі 3	A 3	A 3	A 3
Показники фіброзу (F)		Гістоморфологічні зміни		
F 0	Відсутність портального фіброзу			
F 1	Незначний портальний фіброз без септ (відсутні порушення цитоархітекτονіки печінкових часточок)			
F 2	Помірний портальний фіброз з окремими септами (поодинокі порушення цитоархітекτονіки печінкових часточок)			
F 3	Значний портальний фіброз, багато септ, але без ознак цирозу			
F 4	Цироз			

¹ Зважаючи на недоліки біопсії печінки, а також більш швидке прогресування фіброзу печінки при ХГС у інфікованих ВІЛ, лікування слід пропонувати навіть тоді, коли пацієнт відмовляється від біопсії або відсутня можливість її проведення

Відповідно до шкали METAVIR:

Оцінка активності гепатиту:

A 0 = відсутня гістологічна активність

A 1 = мінімальна активність

A 2 = помірна активність

A 3 = значна активність

Стадії фіброзу печінки:

F 0 = фіброз відсутній

F 1 = портальний фіброз без септ (мінімальний)

F 2 = портальний фіброз із рідкими септами (помірний)

F 3 = численні септи без цирозу (значний)

F 4 = цироз (із градацією його активності)

1.3 Додаткові обстеження при призначенні противірусної терапії ХГС

Додаткові діагностичні заходи при вирішенні питання щодо проведення лікування ХГС у інфікованих ВІЛ:

- загальний аналіз крові та сечі;
- визначення кліренсу креатиніну, дослідження глюкози крові;
- визначення стану та функції щитоподібної залози: тиреотропний гормон (ТТГ), антитіла до тиреоглобуліну (АТТГ), антитіла до тиреопероксидази (АТПО) – за можливості, за неможливості — УЗД щитоподібної залози. Противірусна терапія ХГС може спричинити загострення або розвиток захворювання щитоподібної залози у формі тиреопатії;
- визначення титру аутоантитіл до гладких м'язів (ASMA), мікросомальних антигенів печінки та нирок (анти-LKM-1), антинуклеарних антитіл (ANA) з метою виключення аутоімунного компоненту;
- визначення рівня сироваткового заліза (перевантаження печінки залізом знижує ефективність противірусної терапії ХГС);
- електрокардіографія (ЕКГ) з метою виявлення ознак ішемічної хвороби серця (ІХС) у зв'язку з можливістю її декомпенсації внаслідок спричиненої лікуванням анемії;
- оцінка психічного статусу: застосування інтерферону (ІФН) може викликати депресію або спричинити її загострення;
- оцінка вживання алкоголю. Зловживання алкоголем є відносним протипоказанням до проведення противірусного лікування гепатиту С через низьку ефективність препаратів інтерферону (ІФН) та недостатню прихильність пацієнта до лікування. Відомо, що алкоголь стимулює реплікацію ВГС, обтяжуючи перебіг ХГС та прискорюючи формування фіброзу печінки. Необхідне забезпечення комплексної медичної, психологічної та соціальної допомоги, повна відмова пацієнта від вживання алкоголю або зниження його кількості до < 10 мл/добу у перерахунку на чистий етанол;
- оцінка вживання наркотичних речовин. Замісна підтримувальна терапія (ЗПТ) опіоїдами не є протипоказанням до лікування ХГС; питання щодо лікування ХГС у споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН) має вирішуватися індивідуально та вимагає забезпечення комплексної

- медичної, психологічної та соціальної допомоги;
- діагностика туберкульозу та захворювань, що передаються статевим шляхом (ІПСШ). Туберкульоз та ІПСШ слід лікувати до початку протівірусної терапії ХГС;
 - виявлення інших вірусних захворювань печінки (гепатит В, гепатит дельта);
 - тест на вагітність. Рибавірин має властивий виражений тератогенний ефект, тому слід використовувати надійні методи контрацепції під час лікування рибавірином та протягом 6 місяців після його завершення. Зважаючи на сперматотоксичний ефект рибавірину, запліднення є вкрай небажаним від чоловіка, що отримує рибавірин та протягом шести місяців після завершення курсу лікування. Протягом зазначеного періоду, як жінки, так і чоловіки мають використовувати надійні засоби контрацепції.

Для оцінки ВІЛ-статусу необхідним є визначення кількості CD4 лімфоцитів, вірусного навантаження (ВН) ВІЛ (за можливості) та діагностика опортуністичних інфекцій (ОІ). Оскільки імунодефіцит асоціюється з прискореним прогресуванням хронічного гепатиту та розвитком термінальних стадій захворювання печінки, а також підвищенням показників смертності, вкрай важливо не допускати розвитку важкого імунодефіциту (кількість CD4 < 200 кл/мкл) у осіб з ко-інфекцією ВГС/ВІЛ (рівень переконливості доказів В).

Таблиця 4.

Обстеження пацієнтів з ко-інфекцією ВГС/ВІЛ

	Дослідження	Первинне обстеження	Перед початком лікування
ВГС-інфекція	Анти-ВГС	х	
	РНК ВГС (якісно)	х	
	РНК ВГС (кількісно)		х
	Генотип ВГС		х
Визначення ступеня ураження печінки	АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЛФ, білірубін, альбумін, тимолова проба, ПТТ	х	х
	УЗД печінки	х	х (за показаннями)
	Гістологічне дослідження або неінвазивні методи оцінки фіброзу печінки		х (за можливості)
ВІЛ-інфекція	Кількість CD4 лімфоцитів		х
	ВН РНК ВІЛ		х
	Схема антиретровірусної терапії		х
Супутні захворювання і стани	Анти-НВсor, НВsAg;	х	

	Дослідження	Первинне обстеження	Перед початком лікування
	Діагностика туберкульозу	x	
	Діагностика ІПСШ	x	
	Рівень ТТГ		x
	Аутоантитіла (АТТГ, АТПО, АНА, ASMA, анти-LKM-1)		x
	Сечовина крові	x	x
	Креатинін крові (кліренс креатиніну)	x	x
	Амілаза крові	x	x
	Глюкоза крові	x	x
	Залізо сироватки крові		x
	Оцінка вживання алкоголю	x	
	Оцінка вживання наркотиків	x	
	Тест на вагітність		x
	ЕКГ (у осіб старше 50 років або за наявності захворювань серця)		x
	Консультація психіатра за наявності в анамнезі психічних розладів		x
	Загальний аналіз сечі	x	x

1.4 Інформування пацієнта перед початком ПВ ХГС

Перед початком лікування ВГС лікар та пацієнт повинні ретельно обговорити та взяти до уваги наступну інформацію: запланований термін лікування, дата початку терапії, орієнтовна дата завершення терапії, дозування лікарських засобів (ПЕГ ІФН та рибавірин), режим лікування, умови зберігання лікарських засобів, можливість та умови самостійного проведення ін'єкцій, необхідність контрацепції та контроль вагітності, можливі побічні ефекти, перестороги та випадки при наявності яких необхідно негайно звернутись до лікаря, засоби підтримки пацієнта, порядок лабораторного обстеження (наведено у додатку 1). Після отримання вищезазначеної інформації та її обговорення пацієнт має надати інформовану згоду на лікування.

2. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З КО-ІНФЕКЦІЄЮ ВГС/ВІЛ

2.1 Лікування хронічного гепатиту С у інфікованих ВІЛ

Основною метою проведення лікування ХГС є досягнення стійкої вірусологічної відповіді, тобто збереження невизначального рівня РНК ВГС при дослідженні методом ПЛР через 24 тижні після завершення повного курсу лікування (рівень переконливості доказів А). За даними досліджень, СВВ у більшості пацієнтів асоціюються з елімінацією вірусу, покращенням гістологічної картини, зниженням ризику розвитку термінальних стадій

захворювання печінки.

2.2 Алгоритми призначення противірусного лікування ХГС

(рівень переконливості доказів А)

Алгоритм 1 ґрунтується на визначенні генотипу ВГС.

- У випадку виявлення антитіл до ВІЛ та ВГС слід провести визначення РНК ВГС якісним або кількісним методом.
- За наявності у крові РНК ВГС слід провести визначення генотипу ВГС та кількісне визначення РНК ВГС у крові.
- При 2 та 3 генотипі ВГС показане лікування гепатиту С.
- У випадку виявлення 1 та 4 генотипу ВГС та низького ВН ВГС (≤ 800000 МО/мл) показане лікування ХГС без проведення гістологічного дослідження печінки.
- У випадку виявлення 1 та 4 генотипу ВГС та високого ВН ВГС (> 800000 МО/мл) слід провести біопсію печінки. Якщо ступінь фіброзу за результатами гістологічного дослідження печінки становить F0-1 (легкий фіброз) за шкалою METAVIR, пацієнту показане спостереження із повторним гістологічним дослідженням печінки через 3 роки. Проведення противірусного лікування ХГС у таких випадках можна відстрочити через низьку ймовірність досягнення СВВ.
- У випадку виявлення 1 та 4 генотипу ВГС та високого ВН ВГС (> 800000 МО/мл) при ступені фіброзу за результатами гістологічного дослідження печінки F2-4 (помірний або важкий ступінь фіброзу) за шкалою METAVIR, лікування ХГС слід починати негайно.
- У випадку виявлення 1 та 4 генотипу ВГС та відсутності можливості проведення біопсії печінки, або відмови хворого від біопсії, необхідно починати противірусне лікування ХГС, зважаючи на більш швидке прогресування фіброзу печінки при гепатиті С у інфікованих ВІЛ, але у даній ситуації слід очікувати нижчу ймовірність досягнення СВВ в результаті лікування.

Алгоритм 2 необхідно використовувати у випадках неможливості проведення генотипування ВГС. Він ґрунтується на результатах гістологічного дослідження печінки або оцінки ступеня фіброзу із застосуванням неінвазивних методів.

- У випадку виявлення антитіл до ВІЛ та ВГС слід провести визначення РНК ВГС якісним або кількісним методом.
- У випадку неможливості визначення генотипу ВГС, необхідно провести біопсію печінки або використати неінвазивні методи оцінки фіброзу.
- При легкому ступені фіброзу F0-1 за шкалою METAVIR лікування можна відстрочити. Пацієнту показане спостереження із повторним визначенням ступеня фіброзу через 3 роки або при появі клінічних та/або лабораторних ознак прогресування захворювання печінки. Якщо при повторному визначенні ступеню фіброзу він оцінений як помірний або тяжкий (F2-4 за шкалою METAVIR), слід розпочинати лікування ХГС.

- Якщо при першому визначенні ступеня фіброзу він оцінений як помірний або тяжкий (F2-4 за шкалою METAVIR), слід розпочинати лікування ХГС. Тривалість такого лікування повинна складати 48 тижнів.

2.3. Препарати, схеми та тривалість лікування ВГС-інфекції

(рівень переконливості доказів А)

Пацієнтам призначається стандартна комбінована протівірусна терапія, що передбачає поєднання препаратів пегільованих інтерферонів (ПЕГ-ІФН): ПЕГ-ІФН альфа-2а або альфа-2в з рибавірином. Стандартна доза ПЕГ-ІФН альфа-2а становить 180 мкг і вводиться підшкірно 1 раз на тиждень, ПЕГ-ІФН альфа-2в - 1,5 мкг/кг маси тіла і вводиться підшкірно 1 раз на тиждень.

Доза рибавірину для пацієнтів з ко-інфекцією ВГС/ВІЛ становить:

- при генотипах ВГС 1 та 4 – 1000-1200 мг/добу, у два прийоми, per os;
- при генотипах ВГС 2 та 3 – 800 мг/добу, у два прийоми, per os.

Протипоказання до лікування ХГС:

(рівень переконливості доказів А, В)

- вагітність (з причин токсичності ІФН та рибавірину);
- захворювання серця (ІХС або серцева недостатність);
- наявні психічні розлади або епізоди у минулому;
- зловживання алкоголем (більше 50 мл/добу у перерахунку на чистий етанол);
- декомпенсований ЦП (клас В та С за шкалою Чайлд-Пью).

Основною метою лікування ВГС-інфекції є досягнення елімінації ВГС з крові пацієнта, що призводить до припинення прогресування хронічного гепатиту та регресу ураження печінки.

Тривалість визначається на підставі початкових вірусологічних характеристик ВГС-інфекції та результатів моніторингу ефективності протівірусної терапії ХГС (генотип вірусу, кількісне та якісне визначення РНК ВГС у крові пацієнта перед початком лікування та після 4, 12, 24 тижнів лікування) (рівень переконливості доказів А):

- якщо при 2 та 3 генотипі ВГС при початково низькому ВН ВГС (менше 400 000 МО/мл) та незначному ступені фіброзу (F0-1 за шкалою METAVIR) після 4 тижнів лікування у крові пацієнта не виявляється РНК ВГС (швидка вірусологічна відповідь), що підтверджується дослідженням після 12 тижнів терапії (рання вірусологічна відповідь), лікування може бути завершено через 24 тижні від початку. Це не впливає на ймовірність СВВ та не призводить до підвищення ризику розвитку вірусологічного рецидиву ХГС;
- якщо при 2 та 3 генотипах ВГС після 4 тижнів лікування у крові пацієнта виявляється РНК ВГС, але після 12 тижнів лікування РНК ВГС не визначається, або його концентрація знижується на 2 чи більше log порівняно з початковою, після 24 тижнів лікування РНК ВГС не

- визначається, протівірусна терапія ХГС триває 48 тижнів;
- тривалість лікування - 48 тижнів передбачена для випадків інфікування генотипами 2 та 3 з початково високим ВН ВГС (понад 400 000 Од/мл) або вираженим ступенем фіброзу (F 2-3 за шкалою METAVIR) за алгоритмом, наведеним для генотипів 1 та 4;
 - якщо при 1 та 4 генотипі ВГС після 4 тижнів лікування у крові пацієнта не виявляється РНК ВГС (швидка вірусологічна відповідь), що підтверджується дослідженнями після 12 та 24 тижнів терапії, тривалість лікування ХГС має складати 48 тижнів;
 - якщо при 1 та 4 генотипах ВГС після 4 тижнів лікування у крові пацієнта виявляється РНК ВГС; після 12 тижнів лікування концентрація РНК ВГС знижується на 2 чи більше log порівняно з початковою, проте РНК ВГС продовжує виявлятися, а після 24 тижнів лікування РНК ВГС не виявляється, тривалість лікування ХГС слід продовжити до 72 тижнів;
 - якщо, незалежно від генотипу ВГС, після 12 тижнів лікування не відбувається зниження концентрації РНК ВГС на 2 чи більше log порівняно з початковою, лікування припиняють у зв'язку з низькою ймовірністю досягнення СВВ, яка не перевищує 1-2%;
 - якщо, незалежно від генотипу ВГС, після 24 тижнів лікування РНК ВГС виявляється у крові пацієнта (якісним або кількісним методом), незалежно від її концентрації, лікування припиняють, у зв'язку з низькою ймовірністю досягнення СВВ.

Стійка вірусологічна відповідь оцінюється через 24 тижні після завершення повного курсу лікування. Якщо зберігається негативізація РНК ВГС у крові, констатується СВВ, тобто успіх лікування. Якщо протягом періоду 24 тижнів після завершення повного курсу лікування ХГС у крові пацієнта якісним або кількісним методом визначається РНК ВГС, констатується вірусологічний рецидив. Ризик розвитку рецидиву у більш віддалені терміни вважається незначним.

2.4. Антитретровірусна терапія пацієнтів з ко-інфекцією ВГС/ВІЛ

(Рівень переконливості доказів А, В)

Метою антитретровірусної терапії (АРТ) є максимальне пригнічення реплікації ВІЛ, відновлення функції імунної системи, продовження та підвищення якості життя ВІЛ-інфікованих. АРТ є невід'ємним компонентом надання комплексної медичної допомоги хворим на ВІЛ-інфекцію. АРТ передбачає одночасне призначення щонайменше трьох препаратів з різною антитретровірусною активністю: як правило, двох класів. Вкрай важливим є забезпечення безперервності АРТ. Згідно сучасним рекомендаціям, після початку лікування пацієнтам необхідно отримувати АРТ протягом усього життя. Досягнення найкращих результатів лікування можливе лише за умови надзвичайно високого рівня прихильності до терапії.

Прихильність до терапії означає, що пацієнт:

- вчасно приймає ліки;
- приймає їх у необхідній, призначеній лікарем дозі;
- дотримується рекомендацій щодо дієти;
- дотримується призначеного лікарем режиму лікування (кратність прийому ліків, інші спеціальні рекомендації).

При проведенні АРТ прихильність до лікування є критичною умовою ефективного пригнічення ВІЛ. Доведено, що для досягнення оптимального результату АРТ хворий повинен прийняти 90-95% призначених доз, а нижчий рівень прийому препаратів асоціюється з невдачею лікування та розвитком резистентності ВІЛ до лікарських засобів (Рівень переконливості доказів А).

Перелік антиретровірусних (АРВ) препаратів, їх дози та форми випуску наведено у додатку 2. Режим АРТ першої лінії/ряду призначають пацієнтам, які ніколи не отримували АРТ. Схема АРТ другої лінії рекомендована тільки у разі доведеної невдачі лікування (додаток 3). Основними факторами, які впливають на вибір режиму АРТ є:

- активність препаратів;
- наявність побічних реакцій та токсичності;
- лікарські взаємодії з препаратами для лікування ВГС, ЗПТ тощо;
- простота прийому для підвищення прихильності до лікування.

Призначення АРТ пацієнтам з ко-інфекцією ВГС/ВІЛ вимагає індивідуального підходу, відповідно до Клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, затвердженого наказом МОЗ України від 04.10.06 р. № 658 та даного протоколу.

Таблиця 5.

Алгоритм початку лікування ХГС та ВІЛ-інфекції у пацієнтів з ко-інфекцією ВГС/ВІЛ

(рівень переконливості доказів В)

Хворі	АРТ	Лікування ГС
Які не отримували АРТ	Немає показань до початку АРТ (кількість CD4 лімфоцитів > 350 кл/мкл) →	Спочатку проводять противірусну терапію ХГС.
	Є показання до початку АРТ (кількість CD4 лімфоцитів від 200 до 350 кл/мкл) →	Починають АРТ, потім приєднують противірусну терапію ХГС
	Кількість CD4 лімфоцитів <200 кл/мкл →	Починають АРТ та, за умови її стабільності та задовільної переносимості, розпочинають лікування ГС

Які отримують АРТ	Продовжують АРТ, але, за можливості, замінюють диданозин (ddI), зидовудин (ZDV), ставудин (d4T), абакавір (ABC), невірапін (NVP), ефавіренз (EFV) на інші препарати відповідних класів. У окремих випадках слід обміркувати можливість переривання АРТ до завершення терапії ХГС за наполяганням хворого, якщо рівень CD4 ніколи не знижувався <300-350 клітин/мкл	Лікують ХГС, якщо CD4 > 200 клітин/мкл
-------------------	--	--

Під час вибору схем АРТ необхідно брати до уваги наступне: (рівень переконливості доказів А, В)

- гепатотоксичність НІЗТ доведено для зидовудину, диданозину та ставудину у вигляді гепатомегалії, підвищення активності АлАТ, АсАТ та/або лактацидозу. Абакавір, ламівудин, емтрицитабін, тенофовір також можуть викликати вказані ефекти, але набагато рідше та менш виражені. Необхідно суворо уникати схем терапії, що містять комбінації ставудин + диданозин та зидовудин + диданозин;
- ламівудин та тенофовір активні проти ВІЛ та вірусу гепатиту В;
- диданозин підвищує ризик панкреатиту у пацієнтів, які зловживають алкоголем;
- ставудин підвищує ризик полінейропатії у пацієнтів, які зловживають алкоголем;
- гепатотоксичність ННІЗТ пов'язана передусім з невірапіном, проте описана і для ефавірензу. За можливості варто уникати призначення невірапіну. Жінки та чоловіки з високою кількістю CD4 лімфоцитів (більше 250 та 400 кл/мкл відповідно) мають підвищений ризик гепатотоксичності (до летальних наслідків після прийому невірапіну);
- ефавірензу властивий тератогенний ефект, тому необхідно використовувати надійні засоби контрацепції;
- непереносимість нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ), наявність активних захворювань печінки (гепатитів С та В) або психічних розладів є показаннями для призначення підсилених ритонавіром ІІ або абакавіра у першій лінії терапії;
- ІІ мають помірну гепатотоксичність. Зокрема, високі дози ритонавіру (>1000 мг на добу) можуть бути дуже токсичними. На сьогодні ритонавір не застосовується у високих дозах, але обов'язково застосовується у низьких дозах в якості підсилювача (бустеру) інших ІІ. На відміну від ефекту ННІЗТ, який проявляється у перші тижні прийому, гепатотоксичність ІІ може розвинутися у будь-який період лікування. У випадку декомпенсованого захворювання печінки визначити оптимальну дозу ІІ важко; в

даному випадку може бути рекомендований моніторинг концентрації препарату у сироватці.

- пошкодження печінки може бути пов'язане як з гепатотоксичністю препаратів, так і з синдромом відновлення імунної системи (СВІС) у пацієнтів з вірусними гепатитами;
- незважаючи на високу поширеність гепатотоксичності АРВ-препаратів, у 90% ВІЛ-інфікованих пацієнтів, незалежно від наявності ко-інфекції ВГС/ВІЛ і/або ВГВ/ВІЛ АРТ не викликає важкого ураження печінки.

При одночасному проведенні АРТ та комбінованої противірусної терапії ХГС слід враховувати наступні лікарські взаємодії (рівень переконливості доказів В):

- при одночасному застосуванні зидовудину з рибавірином підвищується ризик розвитку анемії;
- поєднання диданозину з рибавірином асоціюється з підвищеним ризиком розвитку лактацидозу та панкреатиту, а також прискоренням прогресування печінкової недостатності у пацієнтів з ЦП;
- внаслідок взаємодії ПЕГ-ІФН з ефавірензом можливий розвиток або загострення важкої депресії;
- абакавір при одночасному застосуванні з рибавірином може стати причиною зниження рівнів рибавірину у зв'язку зі спільними шляхами метаболізму; результати когортних досліджень демонструють гірший результат у досягненні СВВ у пацієнтів, які отримують абакавір у складі схеми АРТ при одночасному лікуванні ХГС.

Таблиця 6.

Схеми АРТ, які рекомендовані для хворих з ко-інфекцією ВГС/ВІЛ при наявності показань до лікування ХГС.
(рівень переконливості доказів – А, В)

Основні схеми 1 лінії терапії	Альтернативна схема 1 лінії	Основна схема 2 лінії терапії	Альтернативна схема 2 лінії
TDF+FTC(3TC)+LPV/rtv	Заміна тенофовіру на зидовудин ^{2,3} або ставудин ³ . LPV/rtv можна замінити на інший підсилений ритонавіром ІІ. LPV/rtv можна замінити на ефавіренз ¹ . LPV/rtv можна замінити на абакавір ⁴ .	ddI ^{3, 5} +3TC+LPV/rtv ddI ^{3, 5} +3TC+DRV/rtv	Якщо TDF не застосовувався в схемі АРТ 1 лінії: TDF+3TC(±AZT)+LPV/rtv TDF+FTC(±AZT)+LPV/rtv LPV/rtv можна замінити на інший, підсилений ритонавіром ІІ. Можлива комбінація 2 ІІ ⁶ , без НІЗТ: ІІ ₁ /rtv+ІІ ₂

¹ Внаслідок взаємодії ПЕГ-ІФН з ефавірензом можливий розвиток або загострення важкої депресії.

² При одночасному застосуванні зидовудину з рибавірином підвищується ризик розвитку анемії.

³ Гепатотоксичність НІЗТ доведено для зидовудину, ставудину та диданозину у вигляді гепатомегалії, підвищення активності печінкових ферментів та/або лактацидозу. Ставудин підвищує ризик полінейропатії у пацієнтів, які зловживають алкоголем.

⁴ Абакавір при одночасному застосуванні з рибавірином може стати причиною зниження рівнів рибавірину у зв'язку зі спільними шляхами метаболізму; результати когортних досліджень демонструють гірший результат у досягненні СВВ у пацієнтів, які отримують абакавір у складі схеми АРТ при одночасному лікуванні ХГС.

⁵ Поєднання диданозину з рибавірином асоціюється з підвищеним ризиком розвитку лактацидозу та панкреатиту, а також прискоренням прогресування печінкової недостатності у пацієнтів з ЦП.

⁶ Необхідно враховувати, що не всі препарати класу ІІІ комбінуються між собою. Прикладом оптимальної комбінації 2 ІІІ може бути: LPV/rtv+SQV (в твердих желатинових капсулах).

При одночасному проведенні комбінованої противірусної терапії ХГС та ЗПТ, взаємодії між опіоїдами і препаратами для лікування ХГС на сьогодні не виявлено (рівень переконливості доказів D).

АРВ препарати невірапін, ефавіренз та ритонавір можуть знижувати концентрацію препаратів ЗПТ метадонону або бупренорфіну та провокувати абстинентний синдром. Ймовірність взаємодії ННІЗТ з метадоном значно вище, ніж з ІІІ. Показано, що ІІІ - лопінавір/ритонавір підвищує або знижує метаболізм метадонону, що потребує у деяких випадках корекції дози останнього.

Взаємодія між опіоїдами, ЗПТ та АРВ препаратами наведено в Стандарті лікування ВІЛ-позитивних людей, які є споживачами ін'єкційних наркотиків, затвердженого наказом МОЗ України від 19.08.08 р. № 476 (Рівень переконливості доказів А, В, С, D).

Побічні ефекти АРВ препаратів спостерігаються досить часто (приблизно у 50% пацієнтів).

Лікування побічних ефектів АРТ є успішним, коли медичний персонал підготовлений до їх появи і може вжити відповідних дій, а пацієнт розуміє причини та характер цих ефектів та важливість своєчасного інформування медичного персоналу про їх появу. Побічні ефекти АРТ можуть відрізнятися за ступенем важкості. Основні побічні ефекти АРТ та тактика їх ведення представлені у додатках 4, 5.

2.5. Побічні ефекти лікування гепатиту С у інфікованих ВІЛ та їх корекція

Основні побічні ефекти препаратів ІФН:

- псевдогрипозний синдром (переважно в перші тижні лікування);
- лейко- і тромбоцитопенія;
- алопеція;
- психічні розлади;
- порушення функції щитовидної залози (тиреопатії);
- зниження маси тіла.

Побічні ефекти рибавіріну:

- гемолітична анемія;
- нудота;
- шкірна екзантема;
- кашель;
- задишка;
- свербіж;
- діарея;
- безсоння;
- тератогенні й ембріотоксичні ефекти.

Призначаючи ПЕГ-ІФН у комбінації з рибавірином, насамперед, слід пам'ятати про можливі тяжкі ускладнення з боку системи крові:

- анемія (Hb <100 г/л);
- нейтропенія (менше 1000 клітин/мкл);
- тромбоцитопенія (менше 50 000 клітин/мкл).

Виходячи з динаміки гематологічних показників у інфікованих ВІЛ хворих на ХГС, що отримують лікування будь-якими препаратами ІФН та рибавірином, може знадобитись модифікація лікування.

Таблиця 7.

Корекція доз ІФН та рибавіріну в залежності від гематологічних ускладнень лікування:

Характер зміни терапії	Зменшення рибавіріну до 600 мг/добу	Відміна рибавіріну	Зниження дози ПЕГ-ІФН на 50%	Відміна ПЕГ-ІФН	Відміна обох препаратів
Показники, що враховуються					
Нейтрофіли			<750 клітин/мкл	<500 клітин/мкл	
Тромбоцити			25 000-50 000 клітин/мкл		<25 000 клітин/мкл
Гемоглобін за відсутності серцевих захворювань	<100 г/л, але >85 г/л	<85 г/л			
Гемоглобін у осіб із захворюваннями серця	Зменшення на ≥ 20 г/л протягом будь-яких 4 тижнів лікування	< 120 г/л через 4 тижні після зменшення дози рибавіріну			

Повернення до попередніх доз рибавіріну у наведених вище випадках не рекомендується, якщо лікування цим препаратом припинялось повністю через

його серйозну побічну дію. Через 4 тижні, за умови відновлення нормальних гематологічних показників, знову призначають лікування рибавірином, але вже у зменшеній, порівняно з початковою, дозі – 600 або 800 мг/добу. На період відміни рибавірину слід продовжити монотерапію препаратами ПЕГ-ІФН. У випадку абсолютної неможливості відновлення лікування рибавірином необхідно продовжити монотерапію препаратами ПЕГ—ІФН.

При зменшенні вмісту нейтрофілів крові <500 клітин/мкл необхідно відмінити препарати ІФН до збільшення кількості нейтрофілів до 1000 клітин/мкл. Відновлення лікування розпочинають з 50% попередньої дози ІФН під контролем вмісту нейтрофілів крові. Зниження дози будь-яких препаратів ІФН на 50% необхідне при зниженні вмісту тромбоцитів <50 000 клітин/мкл. Коли їх рівень знижується до показника <25 000 клітин/мкл, лікування препаратами ІФН слід тимчасово припинити до підвищення вмісту тромбоцитів до 50 000 клітин/мкл.

Корекція анемії можлива препаратами еритропоетину (40 тис. МО на тиждень п/ш) (рівень переконливості доказів А), а нейтропенії – призначенням колонієстимулюючих факторів (GCSF)- від 150 до 300 мкг 2 – 3 рази на тиждень (рівень переконливості доказів С).

Корекція інших побічних ефектів лікування препаратами ІФН:

- Псевдогрипозний синдром (підвищення температури, ломота у тілі, головний біль, міалгії, розбитість) не слід коригувати із застосуванням таких препаратів, як ацетилсаліцилова кислота, диклофенак натрію, ібупрофен, особливо у випадку зниженого рівня тромбоцитів. Хворим призначають велику кількість рідини всередину, препарати німесулідіду або целекоксибу протягом 1 – 3 днів. Допустиме 1-2 разове застосування препаратів парацетамолу або його комбінацій з німесулідом (рівень переконливості доказів С). При грипоподібних симптомах парацетамол або інші нестероїдні протизапальні засоби доцільно застосовувати перед введенням ПЕГ-ІФН.
- Нудоту зменшують шляхом призначення препаратів метоклопраміду (10 мг 3 рази на добу).
- Депресію попереджають, за наявності відповідного анамнезу, призначенням антидепресантів до початку лікування будь-якими препаратами ІФН. Для попередження та усунення депресії на тлі лікування ІФН, застосовують (рівень переконливості доказів С):
 - інгібітори зворотного захоплення серотоніну (наприклад, циталопрам, пароксетин) або трициклічні антидепресанти (усі у початковій дозі 20 мг/добу);
 - докsepін в початковій дозі 50 мг/добу.
- У випадку найменших проявів депресії необхідно залучити психіатра. У випадку наявності тяжких проявів депресії або психозу в анамнезі варто утриматися від призначення препаратів ІФН.
- Якщо в анамнезі пацієнта є дані про вживання ін'єкційних наркотиків, необхідно утримуватися від застосування бензодіазепінів через ризик розвитку звикання.

- Порушення функції щитовидної залози можуть не потребувати відміни лікування препаратами ІФН:
 - прояви гіпотиреозу усувають додатковим призначенням препаратів тиреоїдних гормонів у якості замісної гормональної терапії відповідно до рекомендацій ендокринолога (рівень переконливості доказів В);
 - прояви гіпертиреозу коригують призначенням бета-блокаторів з мінімальною гепатотоксичністю (рівень переконливості доказів D).

При виникненні проявів гіпотиреозу або тиреотоксикозу до ведення пацієнта має бути залучений ендокринолог.

2.6. Моніторинг лікування вірусного гепатиту С у хворих на ВІЛ - інфекцію

З метою забезпечення якісного лікування вірусного гепатиту С у хворих на ВІЛ-інфекцію обов'язково проводиться лабораторний моніторинг лікування. Порядок проведення лабораторного моніторингу лікування вірусного гепатиту С у хворих на ВІЛ-інфекцію наведено у додатку 6.

Перед початком курсу протівірусної терапії ХГС, після 4,12, 24, 48 тижнів лікування, одразу після завершення лікування, а також через 24 тижні після завершення повного курсу, проводиться забір плазми крові пацієнтів та її банкування з наступним транспортуванням до Українського Центру профілактики та боротьби зі СНІДом МОЗ України (додаток 7 «Порядок забору біологічного матеріалу (крові) для визначення РНК ВГС методом ПЛР»).

2.7. Критерії якості лікування

Критерієм якості лікування хронічного гепатиту С є завершення повного курсу протівірусної терапії, здійснення моніторингу ефективності та безпечності лікування у встановленому даним протоколом обсязі, своєчасне виявлення та корекція побічних ефектів, контроль досягнення стійкої вірусологічної відповіді.

Оскільки успіх лікування хронічного гепатиту С при ко-інфекції з ВІЛ досягається, за даними різних досліджень, в середньому у 30-60% випадків проведення протівірусної терапії, а ефективність лікування, окрім якості послуг, залежить від ряду об'єктивних чинників з боку вірусу та організму хазяїна, відсутність СВВ не має розглядатися як провідний або єдиний критерій якості лікування.

Як критерії якості лікування ВІЛ-інфекції використовуються відсутність клінічних та імунологічних ознак прогресування ВІЛ-інфекції, вірусологічна ефективність ВААРТ.

2.8. Характеристика кінцевого результату лікування

Основною метою лікування хронічного гепатиту С є досягнення у пацієнта стійкої вірусологічної відповіді, яка оцінюється через 24 тижні після завершення лікування. Якщо зберігається негативізація РНК ВГС у крові,

констатується СВВ, тобто успіх лікування. Якщо після 24 тижнів лікування ХГС у крові пацієнта якісним або кількісним методом визначається РНК ВГС, констатується вірусологічний рецидив. Ризик розвитку рецидиву у більш віддалені терміни вважається незначним. Вторинними результатами успішного лікування є регрес фіброзу печінки, позапечінкових проявів ХГС та зниження ризику передачі вірусу гепатиту С (рівень переконливості доказів А).

Будь-яка схема лікування ВГС-інфекції може виявитися неефективною. Під неефективністю лікування гепатиту С розуміють цілий спектр його несприятливих наслідків: від відсутності зниження ВН ВГС в процесі лікування до рецидивів після досягнення вірусологічної відповіді. Рішення щодо проведення повторного курсу лікування із застосуванням ПЕГ-ІФН приймається індивідуально з урахуванням наступних факторів (рівень переконливості доказів D):

- тип відповіді або невідповіді на лікування;
- переносимість першого курсу лікування;
- важкість ураження печінки;
- генотип ВГС.

Якщо у пацієнтів із важким фіброзом або ЦП відповідь на лікування через 12-24 тижні відсутня, слід розглядати питання щодо проведення у подальшому монотерапії ПЕГ-ІФН з метою попередження прогресування захворювання, оскільки препаратам ІФН властивий антифібротичний ефект (рівень переконливості доказів D). Згідно результатів досліджень, навіть за відсутності вірусологічної відповіді на лікування препаратами ІФН при їх застосуванні у 35% випадків спостерігається гістологічна відповідь. Проте даних щодо тривалості такого лікування, дозах ПЕГ-ІФН та його перевагах у пацієнтів на ко-інфекцію ВГС/ВІЛ на сьогодні немає, що вимагає подальшого вивчення.

3. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ВІЛ-ІНФІКОВАНИМ ХВОРИМ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Інфіковані ВІЛ пацієнти потребують постійного диспансерного нагляду з приводу ВІЛ-інфекції, що передбачає регулярні обстеження. Після завершення або перерваного курсу лікування ХГС пацієнтам на ко-інфекцію ВГС/ВІЛ необхідно проводити наступні обстеження: біохімічне дослідження крові – не рідше двох разів на рік, ПЛР РНК ВГС: у випадку відсутності СВВ - щорічно, кількісно; у випадку успіху лікування – 1 раз на 3 роки, якісно; УЗД ОБП – щорічно.

Повторне гістологічне дослідження печінки показане лише у тих випадках, коли не вдається досягти СВВ, оскільки його результати можуть вплинути на терапевтичну стратегію по відношенню до пацієнта. Рекомендується проводити гістологічне дослідження печінки, за можливості, 1 раз на 3 роки.

4. ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ВІЛ-ІНФІКОВАНИМ, ХВОРИМ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

4.1. Рівні надання медичної допомоги

1 рівень: кабінети інфекційних захворювань в центральних районних лікарнях, кабінети «Довіра», фельдшерсько-акушерські пункти у сільській місцевості, дільничні лікарні, сільські лікарські амбулаторії.

2 рівень: обласні та міські центри профілактики та боротьби зі СНІДом, інфекційні відділення районних та міських лікарень.

3 рівень: інфекційні відділення обласних лікарень, ДУ «Інститут епідеміології і інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України», Український центр профілактики та боротьби зі СНІДом МОЗ України.

Медичні заклади третинного рівня можуть надавати послуги, які відповідають третинному, вторинному та первинному рівню; заклади вторинного рівня—послуги, які відповідають вторинному та первинному.

4.2. Обсяги надання медичної допомоги

Скринінг на маркери ВГС-інфекції має проводитися усім ВІЛ-інфікованим пацієнтам та може здійснюватися у закладах первинного, вторинного та третинного рівня надання медичної допомоги. У випадку отримання позитивних результатів дослідження у закладі первинного рівня пацієнт має направлятися до медичного закладу вторинного або третинного рівня для дообстеження з метою уточнення діагнозу, вирішення питання про призначення лікування та його проведення.

Діагностика та лікування хронічного гепатиту С у інфікованих ВІЛ здійснюється у міських та обласних Центрах профілактики і боротьби зі СНІДом, відділенні СНІДу ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України», тобто у закладах вторинного і третинного рівнів, фахівцями, які забезпечують моніторинг та лікування ВІЛ-інфекції. У вищенаведених закладах здійснюються клінічна, лабораторна та інструментальна діагностика хронічного гепатиту С, призначення лікування, його проведення, моніторинг ефективності та побічних ефектів з їх корекцією, а також подальше спостереження за ВІЛ-інфікованими пацієнтами з хронічним гепатитом С після завершення курсу лікування.

У кожному окремому клінічному випадку необхідно проводити індивідуальну оцінку показань та протипоказань до проведення лікування ХГС, визначення схем лікування, готовності пацієнта до дотримання режиму противірусної терапії ВГ, здійснювати роботу з підтримання високого рівня прихильності лікуванню. У складних клінічних випадках лікування хронічного гепатиту С у інфікованих ВІЛ проводиться в стаціонарних умовах. Терміни госпіталізації в таких випадках визначаються індивідуально залежно від особливостей перебігу хвороби, переносимості противірусних препаратів

тощо. Продовження противірусної терапії ХВГ у інфікованих ВІЛ можливе в амбулаторних умовах під наглядом кваліфікованих спеціалістів поліклінічних відділень Центрів профілактики й боротьби зі СНІДом.

Диспансерний нагляд за інфікованими ВІЛ пацієнтами з хронічним гепатитом С здійснюється пожиттєво в обласних та міських Центрах профілактики та боротьби зі СНІДом, відділенні СНІД ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім.Л.В.Громашевського АМН України», кабінетах інфекційних захворювань, кабінетах «Довіра».

Лікування ВІЛ-інфекції проводять в центрах профілактики та боротьби зі СНІДом, ДУ «Інститут епідеміології і інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України», протитуберкульозних закладах та закладах наркологічного профілю усіх рівнів за стандартними схемами ВААРТ під наглядом фахівця лікаря-інфекціоніста, який здійснює систематичне спостереження за пацієнтами на ВІЛ-інфекцію.

Таким чином, на кожному з рівнів надання медичної допомоги мають надаватися наступні обсяги послуг:

1 рівень: скринінг на маркери ВГС з подальшим перенаправленням до медичного закладу 2 або 3 рівня у випадку отримання позитивного результату;

2 рівень: скринінг на маркери ВГС; клінічна, лабораторна і інструментальна діагностика ВГС і ВІЛ-інфекції; вирішення питання щодо проведення лікування ВГС та ВІЛ-інфекції; проведення лікування ХГС та ВІЛ-інфекції на амбулаторному та/або стаціонарному етапах лікування; моніторинг безпечності та ефективності лікування; лікування побічних ефектів та ускладнень; пожиттєвий диспансерний нагляд за пацієнтами з ко-інфекцією ВГС/ВІЛ; перенаправлення до закладів третинного рівня у складних клінічних випадках, що вимагають надання висококваліфікованої медичної допомоги;

3 рівень: скринінг на маркери ВГС; клінічна, лабораторна і інструментальна діагностика ВГС і ВІЛ-інфекції; вирішення питання щодо проведення лікування ВГС та ВІЛ-інфекції; проведення лікування ХГС та ВІЛ-інфекції на амбулаторному та/або стаціонарному етапах лікування; моніторинг безпечності та ефективності лікування; лікування побічних ефектів та ускладнень; пожиттєвий диспансерний нагляд за пацієнтами з ко-інфекцією ВГС/ВІЛ; надання висококваліфікованої консультативної допомоги з питань ведення ко-інфекції ВГС/ВІЛ закладам 2 рівня.

Діагностика, амбулаторне та стаціонарне лікування та диспансерний нагляд за пацієнтами з ко-інфекцією ВГС/ВІЛ має здійснюватися спеціалістами за фахом «інфекційні хвороби», які пройшли навчання з питань ведення ВІЛ-інфекції/СНІДу, а саме: проведення АРТ, діагностика та лікування опортуністичних інфекцій, супутніх захворювань та ускладнень, проблем ВІЛ/вірусний гепатит. За показаннями в якості консультантів до ведення пацієнтів можуть залучатися фахівці іншого профілю: фтизіатри, наркологи, психіатри, ендокринологи тощо.

5. ВИМОГИ ДО ДІЄТИЧНИХ ПРИЗНАЧЕНЬ І ОБМЕЖЕНЬ

ВІЛ-інфікованим пацієнтам з ХГС рекомендується лікувальне харчування відповідно до столу №5, або 5а – у випадку загострення хронічного захворювання печінки. З раціону виключаються жирні, смажені, гострі продукти, екстрактивні речовини, прянощі, кава та міцний чай. Протипоказаним є вживання алкоголю. Рекомендується часте харчування дрібними порціями – 5-6 разів на добу. До раціону включаються овочеві та круп'яні страви, нежирні сорти м'яса, риби, птиці, нежирні молочні продукти, фрукти.

6. ВИМОГИ ДО РЕЖИМУ ПРАЦІ, ВІДПОЧИНКУ, РЕАБІЛІТАЦІЇ

Хворим не рекомендується перебування під прямими сонячними променями, переохолодження та перегрівання. У періоди загострення хронічного гепатиту рекомендується обмеження фізичного навантаження.

Хворі зі стійким порушенням функцій печінки, інших органів та систем, спричинених або пов'язаних з ХГС скеровуються на МСЕК для освідчення на предмет визнання стійкої непрацездатності.

7. НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

При підготовці даного Протоколу використано наступні документи та джерела літератури:

1. Short Statement of the First European Consensus Conference on the Treatment of Chronic Hepatitis C and B in HIV Co-infected Patients, March 1-2, 2005, Paris, France.
2. World Health Organization. HIV/AIDS Treatment and Care. Clinical protocols for the WHO European Region. – Copenhagen, 2007 – 496 p.
3. Бартлетт Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. – Балтимор, Мэриленд, Соединенные Штаты Америки, 2007. – 475 с.
4. Закон України "Про ліцензування певних видів господарської діяльності" від 01.06.2000.
5. Закон України „Про запобігання захворюванню на синдром набутого імунodefіциту (СНІД) та соціальний захист населення». (Із змінами, внесеними згідно із Законом від 15.11.2001№ 2776-III (2776-14), ВВР, 2002, № 6, ст.41).
6. Закон України від 06.04.2000 р. №1645-III «Про захист населення від інфекційних хвороб».
7. Клинический протокол ведения и лечения хронических гепатитов В и С как инфекции, сочетанной с ВИЧ. Европейское клиническое общество СПИДа (ЕАКС), 2007.
8. Клінічний протокол АРТ ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків затверджений наказом МОЗ України від 04.10.2006 №658.
9. Клінічний протокол лікування опортуністичних інфекцій та загальних

- симптомів, затверджений наказом МОЗ України від 13.04.07 № 182.
- 10.Наказ МОЗ України від 12.12.2003 р. № 580 “Про удосконалення лікування хворих на ВІЛ-інфекцію та СНІД”.
 - 11.Наказ МОЗ України від 15.12.00 № 344 “Про затвердження методичних рекомендацій з удосконалення медичної допомоги дорослим, хворим на ВІЛ-інфекцію” (розділ „Профілактика туберкульозу”) зі змінами від 15.12.04.
 - 12.Наказ МОЗ України від 25.02.08 № 102 "Про функціонування кабінетів "Довіра".
 - 13.Стандарт лікування ВІЛ-позитивних людей, які є споживачами ін'єкційних наркотиків, затверджений наказом МОЗ України від 19.08.08 № 476.

**Перший заступник Голови Комітету
з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу
та іншим соціально небезпечним**

В. М. Михальчук

Інформування хворого на ВІЛ-інфекцію/вірусний
гепатит С перед початком лікування вірусного гепатиту С

Терапія розпочата _____ Терапія завершена _____	Призначена терапія Інтерферон _____, доза _____ Рибавірин _____, доза _____
<p>1 самостійне проведення ін'єкцій</p> <input type="checkbox"/> необхідні матеріали (шприц, дезінфектант, вата) <input type="checkbox"/> вибір та зміна місця ін'єкції (плече, стегно, живіт) <input type="checkbox"/> ін'єкція інтерферону	<p>4 вагітність та контрацепція</p> <input type="checkbox"/> щомісячний тест на вагітність <input type="checkbox"/> 2 види контрацепції <input type="checkbox"/> консультування партнера
<p>2 пересторога</p> негайно зверніться до лікаря у випадку виявлення <input type="checkbox"/> вагітності <input type="checkbox"/> депресії або суїцидальних намірів <input type="checkbox"/> болю за грудиною <input type="checkbox"/> утрудненого дихання <input type="checkbox"/> порушення зору <input type="checkbox"/> кровотечі <input type="checkbox"/> високої лихоманки <input type="checkbox"/> болю у животі або попереку <input type="checkbox"/> крові у випорожненнях	<p>5 зберігання препарату</p> <input type="checkbox"/> інтерферон зберігається на нижній полиці холодильника (Т +2°C - +8°C) <input type="checkbox"/> не залишати інтерферон поза холодильником більше 24 год <input type="checkbox"/> не заморожувати інтерферон <input type="checkbox"/> зберігати рибавірин при кімнатній температурі (+22-+23°C)
<p>3 побічні ефекти</p>	<p>6 підтримка пацієнта</p> <input type="checkbox"/> контактний телефон соціального працівника _____ Контактний телефон лікаря _____
	<p>7 лабораторне обстеження</p> <input type="checkbox"/> лабораторні дослідження повинні бути проведені в терміни визначені лікуючим лікарем у зазначеній лабораторії ² _____

² Лабораторні дослідження доцільно проводити у одній лабораторії

- грипоподібний синдром
- блювота
- втрата апетиту, нудота, діарея (пронос)
- підвищення рівня глюкози в крові
- ураження шкіри (сухість, висипка, свербіння)
- втрата волосся
- порушення сну

8 інформована згода

Я _____ отримав усі необхідні
пояснення про призначення мені лікування вірусного гепатиту С та
погоджуюся прийняти участь у запропонованій терапії

Дата _____

Підпис _____

Додаток 2
до пункту 2.4 Клінічного протоколу діагностики
та лікування вірусного гепатиту С
у дорослих, хворих на ВІЛ-інфекцію

Дози та форми випуску АРВ-препаратів для дорослих та підлітків

Препарат*	Рекомендована доза
НІЗТ	
Абакавір (ABC)	300 мг 2 рази на добу
Диданозин (ddI)	400 мг один раз на добу (250 мг, якщо маса тіла <60 кг)
Ламівудин (ЗТС)	150 мг 2 рази на добу або 300 мг один раз на добу
Зидовудин (AZT)	300 мг 2 рази на добу
Ставудин (d4T)	30 мг 2 рази на добу
Тенофовір (TDF)	300 мг один раз на добу
ННІЗТ	
Ефавіренз (EFV)	600 мг один раз на добу
Невірапін	200 мг один раз на добу в перші два тижні лікування, потім 200 мг 2 рази на добу
ІІІ	
Лопінавір/ритонавір (LPV/r)	400/100 мг 2 рази на добу

*Спектр препаратів розширюється за рахунок розробки та реєстрації нових АРВ препаратів.

Форми випуску АРВ-препаратів для дорослих та підлітків

Препарат	Форма випуску	Доза діючої речовини
Монокомпонентні		
Абакавір	таблетки	300 мг
Диданозин	капсули кишковорозчинні	250, 400 мг
Ламівудин	таблетки	150 мг
Зидовудин	таблетки	300 мг
	капсули	100 мг
	розчин для в/в введення	10 мг/мл
Ставудин (d4T)	капсули	30 мг
Тенофовір	таблетки	300 мг
Ефавіренз	таблетки	600 мг
	капсули,	200 мг
Невірапін	таблетки	200 мг
Ритонавір	капсули	100 мг
Комбіновані препарати з фіксованою дозою		
Зидовудин + ламівудин	таблетки	300 мг + 150 мг
Зидовудин + ламівудин + абакавір	таблетки	300 мг + 150 мг + 300 мг
Тенофовір + емтрицитабін	таблетки	300 мг + 200 мг
Лопінавір/ритонавір *	таблетки	200 мг/50 мг

* В комбінації лопінавір/ритонавір лопінавір є основним препаратом класу інгібіторів протеаз, ритонавір (також ІІІ) є підсилювачем (бустером) лопінавіру, та застосовується в малій дозі.

Додаток 3

**до пункту 2.4 Клінічного протоколу діагностики
та лікування вірусного гепатиту С
у дорослих, хворих на ВІЛ-інфекцію**

Невдача АРТ

Невдача АРТ визначається за наступними критеріями: вірусне навантаження, рівень клітин CD4, а також на підставі клінічних даних.

Вірусологічна невдача

- Нездатність досягти зменшення вірусного навантаження до рівня нижче 50 копій/мл через 24 тижня лікування розцінюється як вірусологічна невдача.
- На ризик вірусологічної невдачі вказує вірусне навантаження на рівні вище 1000 копій на 4-8 тижні АРТ.
- Якщо через 24 тижні лікування вірусне навантаження лишається визначальною (вище 50 копій/мл), необхідно виключити наступні причини вірусологічної невдачі лікування: низький рівень прихильності, недостатня концентрація АРВ препарату внаслідок порушення всмоктування чи лікарських взаємодій.
- При проведенні АРТ необхідний ретельний контроль та підтримка прихильності, оцінка та прогнозування лікарських взаємодій, а при можливості - здійснення моніторингу терапевтичних рівнів антиретровірусних препаратів.
- Якщо вищенаведених причин вірусологічної невдачі не виявлено, слід розглянути можливість зміни схеми АРТ, тобто призначення схеми другого ряду.
- Треба прийняти до уваги, що так звані «бліпи» вірусного навантаження - незначні підвищення вірусного навантаження з рівня нижче порогу чутливості тест системи приблизно до 1000 копій/мл, можуть мати місце без виникнення стійкого штаму вірусу, проте вказують на необхідність обговорення з пацієнтом прихильності до лікування. В такій ситуації також може бути корисним моніторинг терапевтичних рівнів АРВ препаратів. «Бліп» підлягає контролю через 2-4 тижні.
- У випадку встановленої вірусологічної невдачі лікування, ключовим питанням є, наскільки небезпечно продовження попередньої схеми АРТ. У першу чергу підлягають зміні схеми на основі ННЗТ: застосування неефективної схеми вже за кілька тижнів може спричинити розвиток стійкості до інших компонентів схеми (НЗТ) і значно обмежити терапевтичний вибір щодо наступних схем лікування.
- Вірусне навантаження є найпершим індикатором успіху або невдачі лікування.

Дещо запізнюється по відношенню до вірусного навантаження відповідь зростання кількості лімфоцитів CD4 (або його відсутність). Таким чином, вірусне навантаження слід розглядати у сукупності з рівнем клітин CD4. У деяких випадках (особливо при застосуванні комбінації TDF+ddI) має місце парадоксальна реакція: наявність вірусологічної ефективності у поєднанні з погіршенням імунологічного показника CD4. У випадку вірусологічно ефективної АРТ на фоні імунологічної або клінічної невдачі лікування, доцільність зміни схеми АРТ не є доведеною. Подібні випадки вимагають залучення національних експертів з АРТ для реалізації індивідуального підходу до лікування.

Імунологічна невдача

- Якщо визначення вірусного навантаження не є доступним, як показник успіху або невдачі лікування слід використовувати відповідь зростання кількості клітин CD4.
- Нездатність підвищити рівень клітин CD4 більше ніж на 50 клітин/мм³ протягом першого року АРТ вважається імунологічною невдачею. (В середньому приріст рівня клітин CD4 становить 100-150 клітин/мм³ на рік у пацієнтів, що раніше не отримували лікування, тобто „наївних”).
- Якщо рівень клітин CD4 не підвищився протягом 9 місяців від початку АРТ, слід обміркувати можливість призначення АРТ другого ряду. У такій ситуації досить цінним є визначення вірусного навантаження. Вірусне навантаження нижче порога чутливості тест системи свідчить про доцільність збереження призначеної схеми, вірусне навантаження > 50 копій/мл вказує на імунологічну невдачу та необхідність призначення схеми другого ряду та/або перевірки прихильності пацієнта.

- Якщо рівень клітин CD4 не підвищився за шість місяців, слід повторно оцінити та забезпечити прихильність до лікування.

Клінічна невдача

- Про клінічну невдачу свідчить розвиток опортуністичної інфекції або пов'язаного з ВІЛ захворювання після достатньо тривалого проведення АРТ (обережно: протягом перших трьох місяців лікування це може бути проявом синдрому відновлення імунної системи, особливо у разі початку АРТ при рівні CD4 < 50 клітин/мм, див. розділ 11). Велику цінність для прийняття рішення стосовно схеми другого ряду в подібних клінічних ситуаціях має показник вірусного навантаження.

Маркери невдачі схеми АРТ

	Вірусологічна невдача	Імунологічна невдача	Клінічна невдача
Маркер	Вірусне навантаження	рівень CD4	Інфекція (асоційована з ВІЛ)
Час від початку АРТ	24 тижні	48 тижнів	48 тижнів
Показник	> 50 копій/мл	Збільшення менше ніж на 50 клітин/мкл	Опортуністична інфекція (слід виключити синдром відновлення імунної системи)

Додаток 4
до пункту 2.4 Клінічного протоколу діагностики
та лікування вірусного гепатиту С
у дорослих, хворих на ВІЛ-інфекцію
Основні побічні ефекти АРВ-препаратів та тактика ведення пацієнтів

Препарат	Побічні ефекти	Примітки	Дії
AZT	Супресія кісткового мозку: • анемія та/або нейтропенія/або тромбоцитопенія	Контроль загального аналізу крові через 2 тижні від початку терапії, потім – щомісяця протягом 6 місяців, далі – 1 раз на 3 місяці (якщо ситуація стабільна)	При вираженій анемії (Hb ≤ 80 г/л) та /або лейкопенії (загальна кількість лейкоцитів ≤ 1,5-2 x 10 ⁹ /л) заміна AZT на d4T . Для корекції анемії застосовувати еритропоетин; лейкопенії – гранулоцитарний або гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор
	Розлади ШКТ: • нудота • блювання • діарея	Розлади ШКТ легкого ступеня розвиваються відносно часто, але майже завжди після першого місяця прийому препарату стан пацієнта покращується	Пояснити причину та розповісти про особливості цього побічного ефекту, симптоматичне лікування. Визначати рівень АЛТ через 2 тижні, потім щомісячно протягом 6 місяців від початку терапії, надалі - кожні 3 місяці для диференційної діагностики нудоти, блювання в якості проявів гепатотоксичності.
	Розлади ЦНС: • головний біль • міалгії • втомлюваність • безсоння	90% пацієнтів здатні переносити ці побічні ефекти	Якщо пацієнт не може їх переносити, замініть AZT на d4T
	Потемніння нігтьових пластинок	Немає уражень шкіри	Рекомендувати не надавати цьому значення
ЗТС	Добре переноситься		
ddI	Панкреатит	Ризик підвищується у поєднанні з d4T; поєднання суворо не рекомендується при вагітності	У випадку вираженості відмінити препарат
	Периферична нейропатія	Ризик підвищується у поєднанні з d4T, поєднання суворо не рекомендується при вагітності	Симптоми звичайно зникають протягом 2—3 тижнів після скасування препаратів. Призначити інший препарат класу НІЗТ, позбавлений нейротоксичної дії (наприклад, AZT, ABC).
ABC	Розлади ШКТ: • нудота • блювання • діарея • анорексія	Розлади ШКТ легкого ступеня розвиваються досить часто, але майже завжди після першого місяця прийому препарату стан пацієнта покращується	Пояснити причину та розповісти про особливості цього побічного ефекту, симптоматичне лікування. Визначати рівень АЛТ через 2 тижні, потім щомісячно протягом 6 місяців від початку терапії, надалі – кожні 3 місяці для диференційної діагностики нудоти, блювання в якості проявів гепатотоксичності.
	Розлади ЦНС: • головний біль	90% пацієнтів здатні переносити ці побічні ефекти	Якщо пацієнт не може їх переносити, замініть ABC на інші НІОТ
	Реакція гіперчутливості: • підвищення температури тіла в сполученні з гострим порушенням дихання та розладом ШКТ	Важкий побічний ефект!	Негайно припинити прийом ABC та всіх препаратів АРТ.

Препарат	Побічні ефекти	Примітки	Дії
TDF	Розлади ШКТ	Розлади ШКТ розвиваються не часто, мало даних	Пояснити причину та розповісти про особливості цього побічного ефекту, симптоматичне лікування.
	Нефроотоксична дія	Мало даних. Частіше в осіб із попереднім ураженням нирок Рідко: побічний ефект може бути важким (тубулярна недостатність)	Контролювати рівні креатиніну в крові, враховувати анамнез. Проводити симптоматичну терапію. В разі необхідності провести корекцію дози: TDF через день (потрібне визначення кліренсу креатиніну). Відміна TDF необхідна у випадку важкої ниркової тубулярної недостатності). На підставі результатів спостереження кількох хворих є повідомлення про необхідність гемодіалізу у випадку виникнення ускладнень.
EFV	Розлади ЦНС: • запаморочення • безсоння • патологічні сновидіння • зміни особистості	Ці побічні ефекти зустрічаються у 50% пацієнтів, але зазвичай послаблюються і зникають протягом 2 – 3 тижнів	Рекомендувати прийом препарату перед сном. Не рекомендований прийом перед сном важкої їжі з високим вмістом жирів. У випадках важких розладів ЦНС, важкої депресії, суїцидальних тенденціях показана заміна EFV на LPV/rtv, або NFV .
NVP	Токсична дія на печінку	Реєструється у 12,5% пацієнтів, які приймають NVP. При наявності у пацієнта вірусних гепатитів В і С ризик гепатотоксичних ефектів значно зростає.	Приймати початкову дозу протягом перших двох тижнів (1 таблетка на день), після чого збільшити її до терапевтичної. Визначати рівень АЛТ через 2 тижні, потім щомісячно протягом 6 місяців від початку терапії, надалі – кожні 3 місяці. Якщо АЛТ підвищується > норми в 6 – 8 разів, необхідно тимчасово припинити прийом усіх антиретровірусних препаратів , доки АЛТ не знизиться до прийняттого рівня, потім розпочати нову схему АРТ на основі III . Можна спробувати схему з EFV . Для корекції порушень застосовувати гепатопротектори.
	Висипка	Виникає в 15-30% випадків Відміна вимагається в 7% випадків Рідкісні випадки синдрому Стивенса-Джонсона	Пояснити причину та розповісти про особливості цього побічного ефекту Необхідно диференціювати з алергічною реакцією на інші препарати (котримоксазол, антибіотики та інш.) При появі макульозної, папульозної висипки або сухого лущення шкіри прийом NVP слід продовжувати, але не збільшувати дозу до зникнення висипки. При появі пухирців, виразок, мокнучих ділянок з лущенням або вогнищ ураження слизових оболонок, або лихоманки слід припинити АРТ, в подальшому заміна NVP на III .
LPV/rtv	Розлади ШКТ: • діарея • підвищення активності печінкових трансаміназ • порушення обміну ліпідів • гіперглікемія з інсулінорезистентністю	Розлади ШКТ різного ступеня виникають у 15-25% випадків Важка діарея зустрічається рідко Підвищення АЛТ >5 разів – у 10% випадків Порушення ліпідного обміну та інсулінорезистентність є віддаленими побічними ефектами, виникають при тривалому прийомі препарату	У випадку діареї-приймати достатньо рідини, не допускати зневоднення, застосовувати антидіарейні препарати. Контролювати рівень АЛТ - 1 раз на 3 місяці. Для корекції гіпертрансфераземії застосувати гепатопротектори. Контроль ліпідів 1 раз на 6 місяців та глюкози крові 1 раз на 3 місяці. У випадку непереносимості - заміна LPV/rtv на препарат класу НІЗТ: EFV або NVP, або III: NFV

Додаток 5
до пункту 2.4 Клінічного протоколу діагностики
та лікування вірусного гепатиту С
у дорослих, хворих на ВІЛ-інфекцію

**Серйозні побічні реакції АРВ препаратів:
клінічні прояви, діагностика і тактика ведення пацієнтів**

Побічна реакція	Препарат(и), які викликають таку побічну реакцію	Клінічні прояви	Тактика ведення пацієнта
Гострий гепатит, некроз печінки (загрожує життю)	NVP (2%), частіше якщо CD4 >250 мкл ¹ у жінок, та >400 мкл ¹ у чоловіків, рідше EFV; ще рідше AZT, ddI, d4T (<1%); інгібітори протеази (П): частіше всього RTV у випадку використання в терапевтичній дозі, а не в якості бустеру	Жовтяниця, гепатомегалія, симптоми розладів ШКТ, втомлюваність, втрата апетиту; підвищення АЛТ/АСТ. Гепатит, спричинений прийомом NVP, може супроводжуватися симптомами алергічної реакції (висипка, загальні симптоми, лихоманка, еозинофілія) Зазвичай розвивається в перші 6-18 тижнів лікування, рідко – через 48 тижнів	<ul style="list-style-type: none"> • Регулярно визначайте рівень АЛТ, АСТ, білірубину – через два тижні після початку лікування, потім щомісячно протягом 6 місяців, потім-- кожні 3 місяці при стабільній ситуації • Симптоматична терапія • Негайно припинити прийом усіх антиретровірусних препаратів до зникнення симптомів • NVP слід відмінити, в подальшому, коли клінічний стан хворого та лабораторні показники повернуться до норми, розпочати нову схему АРТ на основі П
Гострий панкреатит	ddI + d4T >ddI >d4T ddI – 1-7%, рідше за умов підбору дози; ризик підвищується при зловживанні алкоголю	Нудота, блювання, болі в животі, підвищений рівень ліпази	<ul style="list-style-type: none"> • Регулярно визначайте рівень панкреатичних амілази і ліпази у сироватці крові • Симптоматична терапія, знеболення, парентеральне харчування • Припинити прийом усіх антиретровірусних препаратів до зникнення симптомів Після перерви почати нову схему АРТ з новим НІЗТ, який не здійснює токсичної дії на підшлункову залозу (наприклад, AZT, TDF, ABC)
Лактацидоз (загрожує життю)	ddI + d4T >ddI >d4T >AZT Всі нуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази (НІЗТ)	Перші клінічні прояви лактацидозу можуть бути найрізноманітнішими: у продромальному періоді можуть розвиватися загальна слабкість та втомлюваність, розлади ШКТ (нудота, блювання, діарея, болі в животі, гепатомегалія, втрата апетиту і немотивована втрата ваги), розлади дихання (прискорене дихання, задишка) або неврологічні симптоми (включаючи м'язову	<ul style="list-style-type: none"> • Контроль рівня молочної кислоти не рутинно, а при наявності клінічних симптомів • Контроль рівня ЛДГ, АЛТ, електролітів при наявності симптомів • Припинити прийом усіх антиретровірусних препаратів до зникнення симптомів та нормалізації стану хворого; після повного припинення АРТ симптоми можуть зберігатися тривало (місяці) або посилюватися • Патогенетична синдромальна

Побічна реакція	Препарат(и), які викликають таку побічну реакцію	Клінічні прояви	Тактика ведення пацієнта
		слабкість), панкреатит, поліорганні ураження 1-10 на 1 000 пацієнтів-років для ddI та d4T	терапія (бікарбонат натрію, інфузійна терапія, ШВЛ при вираженій дихальній недостатності, гемодіаліз) <ul style="list-style-type: none"> • Тіамін і рибофлавін • При поновленні АРТ заміна на інші НІЗТ: АВС, TDF, ЗТС, FTC, або призначення схеми, що включає 1 ПІ + 1 ННІЗТ (тобто схема без НІЗТ)
Реакція гіперчутливості (загрожує життю)	АВС та NVP	АВС: <u>Гострий початок:</u> спектр клінічних проявів включає підвищення температури, втомлюваність, міалгії, нудоту й блювання, діарею, болі в животі, фарингіт, кашель, задишку; може з'являтися висипка; оскільки такі симптоми характерні для більшості поширених інфекційних захворювань, розвиток реакції гіперчутливості перш за все слід припустити у випадку, коли після початку прийому АВС гостро виникають порушення дихання, що супроводжуються розладом ШКТ 5%, зазвичай у перші 6 тижнів лікування NVP: <u>Загальні симптоми:</u> підвищення температури, міалгії, артралгії, гепатит, еозинофілія, можлива висипка	<ul style="list-style-type: none"> • Не починайте разом з іншими препаратами, які можуть спричинити висипку (ННІЗТ) • Нагляд за станом шкірних покривів • Припинити прийом усіх антиретровірусних препаратів до зникнення симптомів. На фоні прийому препарату реакція гіперчутливості посилюється і може призвести до смерті хворого • Призначити підтримуючу терапію (антигістамінні препарати, кортикостероїди) • Не можна ніколи надалі поновлювати прийом АВС (або NVP) через небезпеку анафілактичних реакцій та смерті хворих • Після зникнення симптомів поновлюють АРТ, замінивши АВС на інший НІЗТ: AZT, TDF, або d4T, якщо реакція гіперчутливості пов'язана з АВС; якщо вона пов'язана з NVP, призначити схему, що містить ПІ, або схему на основі НІЗТ (3 НІЗТ)
Виражена висипка/синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз	Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ): NVP, EFV NVP – 1% EFV – 0,1%	Висипка звичайно з'являється в перші 2-4 тижні лікування. Характерна еритематозна, макулопапульозна висипка із злиттям елементів, і найбільш виражена на тулубі та руках, може супроводжуватися сверблячкою. Температура підвищується не у всіх пацієнтів Синдром Стивенса-Джонсона, чи токсичний епідермальний некроліз, що загрожує життю хворого, розвивається у 1% хворих,	<ul style="list-style-type: none"> • Моніторинг стану шкіри, температури тіла, часті відвідування • Припинити прийом усіх антиретровірусних препаратів до зникнення симптомів • Припинити прийом NVP і ніколи його не поновлювати, якщо висипка супроводжується загальними симптомами (підвищенням температури), чи спостерігаються важкі ураження шкіри (з ураженням слизових оболонок чи по типу кропив'янки), чи синдром Стивенса-Джонсона

Побічна реакція	Препарат(и), які викликають таку побічну реакцію	Клінічні прояви	Тактика ведення пацієнта
		які отримують NVP	(токсичний епідермальний некроліз) <ul style="list-style-type: none"> Після зникнення симптомів відновити АРТ, призначивши препарати іншого класу (наприклад, 2 НІЗТ і 1 ІІ чи 3 НІЗТ)
Важка периферична нейропатія (може бути незворотною, якщо не припинити прийом цих препаратів)	ddI, d4T 10%, через кілька місяців лікування, також після декількох років	Може спостерігатися інтенсивний біль, втрата чутливості дистальних відділів верхніх та нижніх кінцівок, втрата периферичних рефлексів, м'язова слабкість	<ul style="list-style-type: none"> Здійснювати контроль стану периферичних нервів Попередити пацієнта про можливі прояви ускладнення Припинити прийом всіх антиретровірусних препаратів до зникнення симптомів Призначити нейралгін Призначити антидепресанти Призначити тіамін і рибофлавін При відновленні лікування призначити інший препарат класу НІЗТ, позбавлений нейротоксичної дії (наприклад, AZT, TDF, ABC)
Підвищення рівня трансаміназ > норми в 5-6 разів	Всі ННІЗТ (особливо NVP) Всі ІІ	Якщо немає інших пояснень, необхідно виключити ВГВ, ВГС	<ul style="list-style-type: none"> Здійснювати контроль АЛТ через два тижні після початку лікування, потім щомісячно протягом 6 місяців, потім кожні 3 місяці при стабільній ситуації Виключити інші причини порушення: прийом гепатотоксичних лікарських препаратів, наркотиків, вірусні гепатити Припинити ННІЗТ Індивідуальне рішення: при продовженні ІІ перевищення норми АЛТ у 5 разів часто зникає
Важка тубулярна ниркова недостатність	TDF. Частіше в осіб із попереднім ураженням нирок в анамнезі	Синдром Фанконі	<ul style="list-style-type: none"> Відміна TDF необхідна у випадку важкої ниркової тубулярної недостатності На підставі результатів спостереження кількох хворих, є повідомлення про необхідність гемодіалізу у випадку виникнення ускладнень Кількість відомостей лишається недостатньою

Додаток 6
до пункту 2.6 Клінічного протоколу діагностики
та лікування вірусного гепатиту С
у дорослих, хворих на ВІЛ-інфекцію

Порядок лабораторного моніторингу лікування вірусного гепатиту С у хворого на ВІЛ-інфекцію³

Дата початку лікування _____ Дата завершення лікування _____	Призначена терапія Інтерферон _____, доза _____ Рибавірін _____, доза _____																		
	Тижні лікування																		
	до	1	2	3	4	6	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	72	
Дата																			
Вага, кг																			
Лейкоцити, x 10 ⁹ /л																			
- нейтрофіли, %																			
Еритроцити, x 10 ¹² /л																			
Гемоглобін, г/л																			
Тромбоцити, x 10 ⁹ /л																			
Білірубін, мкмоль/л																			
АлАТ, Од/л																			
АсАТ, Од/л																			
ГГТП, Од/л																			
ЛФ, Од/л																			
Глюкоза крові, ммоль/л																			
Сечовина, мкмоль/л																			
Креатинін, мкмоль/л																			
Амілаза крові,																			

³ Незаштриховані клітинки вказують на необхідність проведення даного дослідження, заштриховані клітинки вказують на необов'язковість даного дослідження у зазначений період, усі дослідження бажано проводити у один день, в рядку «дата» вказати дату проведення, у клітинці напроти дослідження вказати результат. Таблиця включає мінімальний перелік досліджень необхідних для оцінки ефективності лікування пацієнта, але не обмежує лікаря у можливості додаткового обстеження

ммоль/лхг																		
Альбумін, г/л																		
ПТІ, %																		
Тимолова проба																		
Загальний аналіз сечі																		
Залізо сироватки крові, мкмоль/л																		
РНК ВГС (якісний)																		
РНК ВГС (генотип)																		
РНК ВГС (кількісний), МО/мл ⁴																		
ТТГ, мМО/мл																		
АТТГ, МО/мл																		
АТПО, МО/мл																		
ANA, ASMA, anti-LKM-1																		
CD4 лімфоцити, кл/мкл																		
Тест на вагітність																		
Забір плазми крові та забезпечення її банкування																		

Результат лікування:

1. Стійка вірусологічна відповідь _____;
2. Швидка (рання) вірусологічна відповідь, але відсутність СВВ _____ ,
3. Лікування перервано у результаті:
 - виражених побічних ефектів (вказати) _____
 - відсутності відповіді на лікування _____
 - смерті пацієнта (вказати причину) _____
4. Вибуття («втрата» пацієнта) _____,

⁴ Кількісне дослідження РНК ВГС рекомендовано у випадку встановлення генотипу 1 або 4 вірусу гепатиту С

Додаток 7
до пункту 2.6 Клінічного протоколу діагностики
та лікування вірусного гепатиту С
у дорослих, хворих на ВІЛ-інфекцію

Порядок забору біологічного матеріалу (крові) для визначення РНК ВГС
методом ПЛР

Загальні правила забору матеріалу:

- Здійснювати забір клінічного матеріалу, суворо дотримуючись інструкції, тільки стерильними одноразовими інструментами, в стерильні одноразові системи (або пробірки). Працювати тільки в одноразових гумових рукавицях.
- Суворо дотримуватись правил зберігання та транспортування клінічних проб. Охолоджувальні елементи перед транспортуванням клінічного матеріалу необхідно заморозувати при температурі мінус 20⁰С-70⁰С.

Забір матеріалу:

- Категорично заборонено використовувати гепарин у якості антикоагулянту.
- Категорично заборонено відкривати кришки стерильних пробірок під час забору крові.
- Визначення РНК вірусу гепатиту С проводять тільки в плазмі крові (в сироватці крові РНК ВГС не визначають).
 - Пробірку слід маркувати і вказати наступні дані:
 - ПІП або ідентифікаційний код пацієнту;
 - Дату забору крові;
 - Забір крові проводять натще із периферичної вени одноразовою голкою (діаметр 0,8-1,1 мм) в спеціальну пробірку - вакуумну систему типу “Venoject” (з ЕДТА) об’ємом 4 мл, або “Vacuett®” (з ЕДТА) об’ємом 4 мл у співвідношенні ЕДТА до крові як 1:20, не знімаючи гумових пробок з вакуумних систем. Під час забору пробку проколюють спеціальною насадкою з голкою, завдяки чому кров в стерильних умовах потрапляє до вакуумної системи, яка вміщує антикоагулянт. Для отримання достатньої кількості плазми **цільну кров** потрібно відбирати об’ємом **не менш 4 мл**.
 - Одразу після заповнення кров’ю пробірку акуратно перевертають 3-4 рази для перемішування крові з антикоагулянтом.
 - Для отримання плазми пробірку - вакуумну систему з цільною кров’ю та антикоагулянтом центрифугують при 1500 об./хв. протягом 20 хвилин при кімнатній температурі.
 - Після цього пробірку акуратно відкривають, не роблячи різких рухів, щоб не допустити розбризкувань, які ведуть до контамінації (забруднення) проб та робочих поверхонь.

- Плазму, об'ємом не менш 1 мл, відбирають окремими кінцівками з аерозольним бар'єром в одноразові стерильні пробірки системи „erpendorf”.
- Після перенесення плазми пробірки відразу щільно закривають, не торкаючись внутрішніх поверхонь самих пробірок та внутрішніх поверхонь кришок.
- Кінцівки з аерозольними бар'єрами, об'ємом до 1 мл, повинні знаходитись в спеціальних штативах для кінцівок.
- **Категорично заборонено торкатись поверхонь кінцівок гумовими рукавичками або руками. Кінцівки насаджують на піпетки змінного об'єму безпосередньо зі штативу.**
- У тих випадках, коли немає умов для відокремлення плазми протягом 6 годин, рекомендується використовувати пробірки для сепарування плазми - з розділювальним гелем (наприклад BD PPT™ з K2E (ЕДТА)). Кров відбирають, не знімаючи гумових пробок, потім пробірку акуратно перевертають 3-4 рази для перемішування крові з антикоагулянтном та негайно центрифугують 20 хвилин при 2000 об./хв. при кімнатній температурі (при цьому еритроцити повинні осісти на дно пробірки, а плазма – залишитись зверху над гелем). Пробірки транспортують у первинному вигляді протягом 30 годин при +4⁰С до лабораторії ПЛР-аналізу.

Умови зберігання матеріалу:

- Зразки плазми в пробірках „erpendorf”, об'ємом 1,5 мл, зберігають:
 - при температурі 2-8⁰С – протягом 4 годин;
 - при температурі **мінус 18⁰С** – протягом 4 місяців
 - при температурі **мінус 70⁰С** – довготривалий строк.
 - **дозволяється тільки однократне заморожування – відтаювання.**
- Зразки плазми в пробірках BD PPT™ з K2E зберігаються при температурі 2-8⁰С – протягом 30 годин. **Пробірки з розділювальним гелем до моменту відбору плазми не заморожують!**

Умови транспортування матеріалу:

- Транспортування клінічного матеріалу та оброблених проб здійснюється в спеціальному термоконтейнері з охолоджуючими елементами або в термосі з льодом.
- **Плазму** крові (не цільну кров) транспортують:
 - при температурі 2-8⁰С – **не більше 24 годин**,
 - в замороженому вигляді – **протягом 1 доби.**

Отриману плазму використовують для визначення РНК вірусу гепатиту С або ДНК вірусу гепатиту В.