



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII A REPUBLICII MOLDOVA

Hepatita cronică și Ciroza hepatică de etiologie virală C la adult

Protocol clinic național

PCN - 24

Chișinău 2015

**Aprobat la ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
din 28.12.2015, proces verbal nr.4**

**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.1035 din 31.12.2015
„Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Hepatita cronică și ciroza hepatică
de etiologie virală C la adult”**

Elaborat de colectivul de autori:

Dumbrava Vlada-Tatiana	d.h.ș.m., profesor universitar, șef Clinica Medicală nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Lupașco Iulianna	d.ș.m., conferențiar cercetător, Șef Laborator Gastroenterologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”;
Tofan-Scutaru Ludmila	d.ș.m., conferențiar universitar, Departamentul Medicină Internă, Disciplina de gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Țurcan Adela	d.ș.m., conferențiar universitar, Departamentul Medicină Internă, Disciplina de gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Holban Tiberiu	d.h.ș.m., profesor universitar, Șef Catedră Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Spînu Constantin	d.h.ș.m., profesor universitar, Om emerit, Vice director în cercetare și inovare, Centrul Național de Sănătate Publică

Recenzenți oficiali:

Victor Ghicavii	Catedră farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Valentin Gudumac	Catedră medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Grigore Bivol	Catedră medicina de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Vladislav Zara	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale;
Maria Cumpănă	Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate;
Iurie Osoianu	Compania Națională de Asigurări în Medicină.

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT.....	2
PREFAȚĂ	6
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ.....	6
A.1. Diagnosticul:.....	6
A1.1 Hepatita cronică virală de etiologie HCV la adult	7
A1.2.Ciroza hepatică de etiologie HCV la adult	7
A1.3 Exemple de diagnostic clinic	7
A. 2. Codul bolii (CIM 10/K 74.6)	6
A.3. Utilizatori.....	6
A.4. Scopurile protocolului.....	7
A.5. Data elaborării protocolului	7
A.5.1 Data precedentei revizuirii	7
A.6. Data actualei revizuirii	7
A.5. Data următoarei revizuirii	7
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului.....	7
A.8. Definiții folosite în document	8
A.9. Informație epidemiologică	8
B. PARTEA GENERALĂ.....	9
B.1. Nivel de asistență medicală primară.....	9
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu	11
B.3. Nivel de asistență medicală specializată spitalicească	13
C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ	15
C.1.1. Protocol terapeutic recomandat pacienților cu infecția cronică cu VHC, toate genotipurile, aplicabil pentru tratamentul cu pacienților naivi și tratați anterior hepatite cronice virale C și cirozei hepatice virale C compensate și decompensate:	16
5C.1.2. Protocol terapeutic recomandat al pacientului cu infecția cronică cu VHC, genotipurile 1, 4, 5, 6, aplicabil pentru tratamentul pacienților naivi și tratați anterior cu hepatite cronice virale C și cirozei hepatice virale C compensate și decompensate:	16
C.1.3. Protocol terapeutic recomandat al pacientului cu infecția cronică cu VHC, genotipurile 1a, 1b, 4, aplicabil pentru tratamentul pacienților naivi și tratați anterior cu hepatite cronice virale C și cirozei hepatice virale C compensate Child Pugh A, opțiunea 1:	17
C.1.4. Protocol terapeutic recomandat al pacientului cu infecția cronică cu VHC, genotipurile 1a, 1b, 4, aplicabil pentru tratamentul pacienților naivi și tratați anterior cu hepatite cronice virale C și cirozei hepatice virale C compensate Child Pugh A, opțiunea 2:	17
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	18
C.2.1. Clasificarea HC și CH de etiologie HCV	18
C.2.2. Factori de risc.....	18
C.2.3. Screeningul HCV C	19
C.2.4. Conduita pacientului cu HCV C.....	190
C.2.4.1. Anamneză.....	19
C.2.4.2. Examen clinic	Ошибка! Закладка не определена.
C.2.4.3. Investigații paraclinice	20
C.2.4.3.1. Scheme de investigații paraclinice.....	20
C.2.4.3.2. Descrierea metodelor și a tehnicilor	24
C.2.4.3.2.1. Evaluarea fazei infecției virale C	24
C.2.4.3.2.2. Evaluarea severității bolii hepatice	25
C.2.4.3.2.3. Metode instrumentale în diagnosticul HCV C	25
C.2.4.4. Diagnostic diferențial	26
C.2.4.5. Criterii de spitalizare	27
C.2.4.6. Tratamentul HCV C	27
C.2.4.6.1. Modificarea comportamentului.....	27
C.2.4.6.2. Tratamentul specific medicamentos antiviral al pacienților cu HC și CH de etiologie HCV	27
C.2.4.6.3. Principiile de tratament a pacienților cu HC și CH de etiologie HCV	27
C.2.4.6.3.1. Principii de tratament medicamentos a pacienților cu HC și CH de etiologie HCV	30
C.2.4.6.3.2. Scheme terapeutice de tratamentul antiviral a infecției cu VHC, genotip 1 – cu utilizarea PEG IFN	31
C.2.4.6.3.3. Scheme terapeutice de tratamentul antiviral al infecției VHC genotip 1 cu utilizarea schemelor IFN-free	32
C.2.4.6.3.4. Scheme terapeutice de tratamentul antiviral al infecției cu VHC genotip 2	34
C.2.4.6.3.5. Scheme terapeutice de tratamentul antiviral al infecției cu VHC, genotip 2	35
C.2.4.6.3.6. Scheme terapeutice de tratamentul antiviral al infecției HCV genotip 4	36

C.2.4.6.4.7. Scheme terapeutice de tratament antiviral al infecției cu VHC genotip 5 și 6	38
C.2.4.6.4.8. Monitorizarea pacienților pe parcursul tratamentului antiviral	38
C.2.4.6.4.9. Tratamentul pacienților cu boala hepatică severă	39
C.2.4.6.4.10. Tratamentul pacienților din grupuri speciale	42
C.2.4.6.4.11. Tratamentul pacienților cu comorbidități	42
C.2.4.6.4.12. Interacțiunile medicamentoase dintre preparatele cu acțiune directă în tratamentul HCV cu alte preparate medicamentoase	43
C.2.5. Supravegherea pacienților cu HC și CH de etiologie HCV	49
C.2.6. Complicații HC și CH de etiologie HCV (subiectul protocoalelor separate)	480
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	481
D.1. Instituții de asistență medicală primară	49
D.2. Instituții/ secții de asistență medicală specializată de ambulatoriu	49
D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească: secții de terapie și secții de boli infecțioase ale spitalelor raionale, municipale	49
D.4. Instituții de asistență medicală spitalicească: secții de gastrologie/ hepatologie ale spitalelor municipale și republicane; IMSP Spitalul Clinic Republican, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”	50
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	502
ANEXE	524
Anexa 1. <i>Principiile alimentației raționale</i>	524
Anexa 2. <i>Ghidul pacientului cu HCV C</i>	55
BIBLIOGRAFIE	56

Abrevierile folosite în document

AASLD	Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (<i>American Association for the Study of the Liver Diseases</i>)
Ac	anticorpi
ADN	acid dezoxiribonucleic
ALT	alaninaminotransferază
AMA	anticorpi antimitocondriali (<i>antimitochondrial antibodies</i>)
ANA	anticorpi antinucleari (<i>antinuclear antibodies</i>)
anti-HBc	anticorpi către antigenul <i>cor</i> al VHB
anti-HBc Ig M	anticorpi către antigenul <i>cor</i> al VHB, clasa imunoglobulină M
anti-HBe	anticorpi către antigenul <i>e</i> al VHB
anti-HBs	anticorpi către antigenul <i>s</i> al VHB
anti-VHC	anticorpi către virusul hepatitic C
anti-VHC Ig M	anticorpi către virusul hepatitic C, clasa imunoglobulina M
anti-VHD	anticorpi către virusul hepatitic D
anti-VHD Ig M	anticorpi către virusul hepatitic D, clasa imunoglobulina M
anti-LKM	anticorpi antimicrosomali ficat/rinichi (<i>antibodies to liver/kidney microsome</i>)
anti-VHS 1,2 Ig G sau Ig M	anticorpi către virusul <i>herpes simplex</i> , tipurile 1, 2, clasa imunoglobulina G sau M
anti-VCM Ig G sau Ig M	anticorpi către virusul citomegalic, clasa imunoglobulina G sau M
ARN	acid ribonucleic
AST	aspartataminotransferază
CH	ciroză hepatică
ECG	electrocardiogramă
EIA	analiza imunoenzimatică (<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
FA	fosfatază alcalină
FEGDS	fibroesofagogastroduodenoscopie
GGTP	gamaglutamiltranspeptidază
AgHBc	antigenul <i>cor</i> (<i>c</i>) al virusului hepatitic B
AgHBe	antigenul <i>e</i> al virusului hepatitic B (<i>antigen de infecțiozitate</i>)
AgHBs	antigenul superficial (<i>s</i>) al virusului hepatitic B (<i>antigen de suprafață</i>)
VHC	virusul hepatitic C
VHB	virusul hepatitic B
HCV B	hepatită cronică virală B
HCV C	hepatită cronică virală C
HC	Hepatita cronică
HDLC	colesterolul lipoproteine cu densitate înaltă (<i>high density lipoprotein cholesterol</i>)
VHD	virusul hepatitic D
IFN	interferon
Ig A	imunoglobulina A
Ig M	imunoglobulina M
Ig G	imunoglobulina G
LDLC	colesterolul lipoproteine cu densitate joasă (<i>low density lipoprotein cholesterol</i>)
PEG	pegilat
PCR	reacție de polimerizare în lanț (<i>polimeraze chain reaction</i>)
RIBA	analiza prin imunoblot recombinant (<i>recombinant immunoblot assay</i>)
SLA	anticorpi antiantigen solubil hepatic (<i>soluble liver antigen</i>)
SMA	anticorpi antifibră musculară netedă (<i>smooth muscle antibodies</i>)
TC	tomografie computerizată
USG	ultrasonografie
i.m.	intramuscular
i.v.	intravenos
DZ	diabet zaharat
CT	tomografie computerizată
BPCO	boală pulmonară cronică obstructivă
PBH	biopsie hepatică prin puncție
Ac anti-r-TSH	Anticorpi antireceptor pentru hormonul tireostimulator
RVR	răspuns virusologic rapid

EVR	răspuns virusologic timpuriu
DVR	răspuns virusologic lent
NR	nonresponder
PR	răspuns virusologic parțial
EOT	răspuns viral la sfârșitul tratamentului
SVR	răspuns viral susținut
EPO	eritropoetină recombinată
HCC	carcinom hepatocelular (<i>hepatocellular carcinoma</i>)
RMN	rezonanță magnetică nucleară
INR	International Normalized Ratio

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății (MS) al Republicii Moldova, constituit din specialiștii Clinicii Medicale nr. 4 – disciplina Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, ai Laboratorului de Gastroenterologie în colaborare cu Catedra Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și Centrul de Sănătate Publică în cadrul realizării Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016 aprobat prin Hotărârea Guvernului Republicii Moldova № 90 din 12.02.2012.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind hepatita cronică virală C la persoanele adulte și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul:

1. Hepatita cronică virală C la adult

- **Activitatea:** minimă, moderată, maximală
- **Genotipul virusului hepatic:** 1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6
- **Faza infecției:** activă, neactivă.
- **Gradul fibrozei:** F0, F1, F2, F3
- **Cu sau fără manifestări extrahepatice** (reumatologice, autoimune, renale, hematologice, pulmonare etc.).
- **Complicații:** fără complicații sau cu complicații.

2. Ciroză hepatică virală C la adult

- **Activitatea:** minimă, moderată, maximală
- **Genotipul virusului hepatic:** 1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6
- **Faza infecției:** activă, neactivă.
- **Gradul fibrozei:** F4
- **Stadializarea bolii: Scorul Child-Pugh:** A, B, C
- **Cu sau fără manifestări extrahepatice** (reumatologice, autoimune, renale, hematologice, pulmonare etc.).
- **Complicații:** fără complicații sau cu complicații.

Exemple de diagnostic clinic:

- Hepatită cronică virală C, faza neactivă, genotip 1b, activitate minimă, fibroza F1
- Hepatită cronică virală C, faza de reactivare infecției genotip 1b, activitate înaltă, fibroza F3, cu crioglobulinemie secundară.
- Ciroză hepatică de etiologie virală C, genotip 3, faza activă, evoluție progresivă, fibroza F4, stadiul Child-Pugh B (8 puncte).

A.2. Codul bolii (CIM 10):

- B18.2 Hepatita cronică virală C
- K 74.6 Ciroză hepatică de etiologie virală C, faza activă evoluție progresivă, stadiul *Child-Pugh*: A (5 puncte).

A.3. Utilizatori:

- oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistente medicale de familie);
- centrele de sănătate (medici de familie);
- centrele medicilor de familie (medici de familie);

- instituțiile/secțiile consultative (medici: gastroenterolog, hepatolog, infecționist, internist);
- asociațiile medicale teritoriale (medic de familie, gastroenterolog, hepatolog, infecționist);
- secțiile de boli interne ale spitalelor raionale, municipale și republicane (interniști);
- secțiile de gastroenterologie și hepatologie ale spitalelor raionale, municipale și republicane (gastroenterologi, hepatologi);
- secțiile de boli infecțioase ale spitalelor raionale și municipale, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” (infecționiști/hepatologi).

Notă: Protocolul, la necesitate, poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Scopurile protocolului:

1. A facilita depistarea pacienților cu infecția cronică cu VHC printre persoanele din grupul de risc.
2. A spori măsurile profilactice în domeniul de prevenire a progresiei hepatitei virale C.
3. A spori calitatea examinării și a tratamentului pacienților cu HCV C.
4. A reduce ponderea complicațiilor la pacienții cu HCV C.

A.5. Data elaborării protocolului: august 2008

Data precedentei revizuirii: iunie 2012

A.7. Data actualei revizuirii: 2015



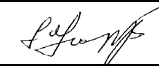

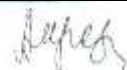
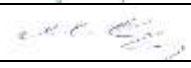

Data următoarei revizuirii: 2017

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:

Elaborat de colectivul de autori:

Dumbrava Vlada-Tatiana, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, tel.: 205-540	Șef Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Lupașco Iulianna, doctor în medicină, conferențiar cercetător	Șef Laboratorul Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Tofan-Scutaru Liudmila, doctor în medicină, conferențiar universitar, tel.: 205-510	Conferențiar universitar, Departamentul Medicină Internă, Disciplina de gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Țurcanu Adela, doctor în medicină, asistent universitar	Conferențiar universitar, Departamentul Medicină Internă, Disciplina de gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Holban Tiberiu, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, tel.: 205-362	Șef Catedră Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”
Spînu Constantin, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Om emerit	Vice director în cercetare și inovare la Centrul Național de Sănătate Publică

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat

Denumirea instituției	Persoana responsabilă
Asociația Medicală de Gastroenterologie și Hepatologie din RM "HEPATEG"	
Asociația Medicilor de Familie din RM	
Comisia științifico-metodică de profil „Medicină Internă”	
Agenția Medicamentului	
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

A.8. Definițiile folosite în document

Hepatita cronică virală C: afecțiune inflamatorie a ficatului, cauzată de virusul hepatitei C, care persistă mai mult de 6 luni, se însoțește de modificări biochimice și histologice și poate determina complicații severe, precum ciroza hepatică și carcinomul hepatocelular (HCC).

Hepatita cronică virală C, cu activitatea minimală, genotip 1, subtip b, cu viremie joasă: ARN VHC < 400000 UI/ml., fibroza F1

Hepatita cronică virală C, cu activitatea înaltă, genotip 3, cu viremie înaltă: ARN VHC > 400000 UI/ml, fibroza F 2

Ciroză hepatică de etiologie virală C, reactivare, viremie ARN – 200000UI/ml, genotip 4, faza activă, evoluție progresivă, stadiul Child-Pugh B (9 puncte, fibroza F4).

A.9. Informație epidemiologică

La nivel global, circa 170 milioane de persoane, aproximativ 3% din populația mondială sunt infectate cu virusul hepatitei C, iar 3-4 milioane reprezintă cazurile noi înregistrate anual în lume. Incidența infecției simptomatice noi cu virusul hepatitei C a fost estimată la 1-3 cazuri la 100.000 persoane anual. În țările din Europa de Vest aproximativ 5 milioane de oameni suferă de infecție cronică cu VHC. În SUA s-a estimat, că aproximativ 3,5 milioane de persoane fac infecție cronică cu virusul hepatitei C, anual, înregistrându-se peste 150.000 cazuri noi. Dacă e să ne referim la concret atunci incidența hepatitei virale C în unele țări din comunitatea europeană conform celor mai recente date constituie: în Austria – 1,10 la 100 mii populație, Belgia - 0,32 la 100 mii populație, Cipru - 3,39 la 100 mii populație, Danemarca – 4,94 la 100 mii populație, Estonia – 5,00 la 100 mii populație, România - 0,30 la 100 mii populație. În Federația Rusă incidența HVC a fost estimată la 2,0 la 100 mii populație.

Sunt cunoscute 6 genotipuri de VHC și mai mult de 50 subtipuri [1, 2, 3, 10, 13, 15, 26]. Genotipul 1 (subtipurile 1a și 1b) are cea mai mare prevalență la nivel mondial, cu o prevalență mai mare de 1b în Europa și de 1a în SUA. În Republica Moldova domină genotipul 1b, tratamentul acestui genotip are eficacitate mai redusă și durează un timp mai îndelungat, spre deosebire de genotipurile 2, 3 [13,15]. Genotipul 3a este foarte răspândit în Europa la utilizatorii de droguri intravenoase [1, 2, 3, 10, 15]. Aceste persoane se confruntă în prezent cu o incidență în creștere și o prevalență a infecției legate de genotipul 4 al VHC. Genotipul 2 se întâlnește mai frecvent în regiunea mediteraneană, în timp ce genotipurile 5 și 6 sunt depistate mai rar [1, 2, 3, 10, 13, 15].

Datele statisticii oficiale în Republica Moldova pun în evidență și ponderea mare a infecției cu VHC, înregistrându-se o creștere continuă a HC și CH de etiologie VHC. Prevalența HC VHC în perioada 2005-2009 se dublează – de la 106,4 (2005) până la 210,0 (2009); 313,2 (2012); 335,8 (2013); 364,4 (2014) cazuri/100000. Incidența s-a majorat de la 21,6 (2005) până la 31,1 (2009); 36,04 (2012); 34,0 (2013); 37,2 (2014) cazuri/100000 populație. Totodată trebuie de menționat faptul că ce se referă la cazuri de HVC cronică primar depistată în anul 2011 au fost înregistrate 1394, în anul 2012 – 1283, în anul 2013 – 1210 cazuri. Astfel este sesizată o tendință ușoară de diminuare a morbidității prin HVC urmare a realizării Programelor Naționale de combatere a hepatitelor virale B, C și D.

Prevalența CH VHC în aceeași perioadă, de asemenea, crește de la 21,4 (2005) până la 38,7 (2009);50,1 (2012); 50,4 (2013); 52,8 (2014) cazuri /100000 populație, iar incidența la fel a sporit de la 6,1 (2005) până la 8,1 (2009); 7,1 (2012); 6,3 (2013); 7,4 (2014) cazuri /100000 populație.

Hepatita virală C nu are formă eficace de profilaxie, prezintă o evoluție mai severă (comparativ cu hepatita B), manifestată printr-o rată mai sporită de dezvoltare a cirozei și a carcinomului hepatocelular (risc de trei ori mai mare de dezvoltare a acestor complicații versus VHB) [3, 10, 13, 15] ceea ce necesită includerea screeningului la carcinom hepatic în monitorizarea pacienților cu infecția HCV.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară

Descriere (măsurile)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	Profilaxia primară a infecției virale C vizează evitarea factorilor de risc de infectare și informarea privitor la factorii de progresie a hepatitei cronice [1, 2, 3, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 21, 24, 27].	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evitarea factorilor de risc pentru infecția cu VHC (C.2.2., casetele 3, 4, C.2.3., caseta 5): ✓ screeningul și testarea sângelui, a produselor de sânge și a organelor donatorilor; ✓ introducerea intravenoasă a medicamentelor cu utilaj medical steril; ✓ evitarea tatuajelor și a piercingului fără utilizarea instrumentelor individuale; ✓ excluderea folosirii periutei de dinți, a lamelor de bărbierit sau a altor articole personale, care ar putea avea sânge pe ele; ✓ evitarea contactelor sexuale neprotejate cu parteneri multipli; ✓ efectuarea de către lucrătorii medicali a măsurilor de protecție (folosirea mănușilor sterile, dezinfectarea utilajului medical etc.). • Informarea populației referitor la modul sănătos de viață: <ul style="list-style-type: none"> ✓ limitarea consumului de alcool pentru bărbați < 30 ml/zi, pentru femei < 15 ml/zi (recalculat la etanol absolut); persoanelor care au suportat hepatite virale li se recomandă excluderea definitivă a alcoolului. ✓ menținerea masei corporale optime (IMC 18,5 – 24,9 kg/m²); ✓ alimentația rațională (anexa 1); ✓ exercițiile fizice aerobice zilnic, nu mai puțin de 30 de minute; ✓ abandonarea fumatului. • Examinarea grupurilor de risc (C.2.3., tabelul 7), inclusiv, aprecierea Ac anti- VHC la gravide în primele 3 luni de gestație.
1.2. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară prevede: <ul style="list-style-type: none"> ✓ suprimarea progresării maladiei; ✓ reducerea riscului de transmitere a maladiei; diagnosticarea și acordarea unui tratament adecvat pacienților cu HCV C [1, 2, 3, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 21, 24, 27]	<p>Obligatoriu:</p> <p>Măsuri de suprimare a progresării maladiei la pacienții cu HCV C (C.2.2., caseta 4, C.2.3., caseta 5):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ evitarea alcoolului; ✓ evitarea medicamentelor hepatotoxice (fără prescripția medicului); ✓ vaccinarea contra hepatitelor A, B. <p>Reducerea riscului de transmitere a maladiei:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ evitarea donării de sânge, organe, țesuturi, lichid seminal; ✓ excluderea folosirii periutei de dinți, a lamelor de bărbierit sau a altor articole personale, care ar putea avea sânge pe ele; ✓ informarea partenerilor sexuali despre riscul de transmitere a infecției cu VHC prin contact sexual, folosirea condoamelor.
1.3. Screeningul Introducerea indicatorilor de profilaxie	În 60%-80% din cazuri bolnavii cu HCV C nu prezintă acuze și nu se adresează medicului, ceea ce dictează necesitatea depistării active [1, 2, 3, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 21, 24, 27].	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Examinarea pacienților cu acuze și cu simptome de patologie hepatică (C.2.3., tabelul 4,5, C.2.4.3.2.1., casetele 8, 9): ✓ screening serologic; (tabelul 6) ✓ screening biochimic; (tabelul 6) ✓ USG abdominală. • Examinarea activă a persoanelor din grupul de risc.
2. Diagnostic		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de hepatita cronică și ciroza hepatică de etiologie HCV	Diagnosticul de HC sau CH de etiologie HCV se confirmă prin anamneză, datele clinice, precum și investigațiilor instrumentale și de	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (C.2.4.1., caseta 6). • Examenul clinic (C.2.4.2., caseta 7). • Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandate la necesitate (C.2.4.3.1, tabelul 7,8, C.2.4.3.2.1., caseta 8). • Determinarea markerilor serologici ai infecției cu VHC (C.2.4.3.1,

	laborator [3, 5, 6, 7, 8, 12, 13, 15, 17, 18, 20, 22, 25, 26]	<p><i>tabelul 9, caseta 9).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (C.2.4.4. , <i>casetele 14, 15).</i> • Aprecierea severității bolii hepatice, gradului de fibroza hepatică a caracterului de evoluție și a prognosticului (C.2.4.3.2.2., <i>tabelele 1-6, caseta 10-13).</i>
2.2. Luarea deciziei privind consultația specialistului și/ sau spitalizarea în staționare de profil gastroenterologic/hepatologic/infecțios, după caz	Tratamentul manifestărilor maladiilor asociate, autoimune sau psihoneurologice ameliorează prognosticul bolii [1, 3, 9 12, 18, 26,].	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomandă consultația de către specialist a bolnavilor: 1) cu diagnosticul primar stabilit de hepatită cronică, 2) cu HCV C și boli asoiate sau manifestări extrahepatice diagnosticate pentru prima dată (boli autoimune, manifestări cutanate, hematologice, vasculare, boli endocrine etc.); 3) cu o progresare rapidă a bolii; 4) pentru inițierea tratamentului antiviral, 5) pentru expertiza vitalității. • Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (C.2.4.5., <i>caseta 16)</i>
3. Tratamentul HCV C		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului de viață și alimentația rațională diminuează progresarea procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [1, 3, 7, 9, 12, 16,18, 19, 26, 27].	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recomandări privind modificările comportamentului (C.2.4.6.1., <i>caseta 17)</i>
3.2. Tratamentul medicamentos	Tratamentul medicamentos este indicat în scop de: ameliorare a funcției hepatice; diminuare a progresiei procesului patologic în ficat și prevenire a complicațiilor, și diminuarea morbidității și mortalității din cauza HC și CH de etiologie virală C [1, 3, 7, 9, 11, 12, 16, 18, 19, 23, 24, 25, 26, 27].	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inițierea, monitoringul și evaluarea tratamentului antiviral, se efectuează de către medicul specialist hepatolog/gastroenterolog sau infecționist sau medic terapeut instruit (conform regulamentului adițional, strict sub controlul specialistului (C.2.4.6.2.1., <i>tabelul 13).</i> • Tratamentul HC și cirozelor de etiologie virală C (C.2.4.6.3.1., <i>cas.20-23, C.2.4.6.3.2, cas.24, 25, C.2.4.6.3.3., cas.26-30, C.2.4.6.3.4., cas.31-33, C.2.4.6.3.5., cas.34-37).</i> • Tratamentul patogenetic, simptomatic al cirozei hepatice și complicațiilor CH (vezi protocoalele respective) • Tratamentul complicațiilor terapiei antivirale, conform recomandărilor specialiștilor <p>Recomandabil (<i>conform indicațiilor medicului specialist hepatolog / gastroenterolog/infecționist/terapeut cu performanța în deomeniu TAV</i>):</p> <p>Terapia suplimentară cu hepatoprotectorii, antifibrotice, aminoacizi – în unele situații clinice (în cazul pacienților non-eligibili catre terapia antivirală, pacienților care au dezvoltat efecte adverse la terapia antivirală sau în prezența unor comorbidități (steatoza hepatică nonalcoolică sau alcoolică, diabet zaharat, afecțiuni colestatice) (C.2.4.6.2.1., <i>tabelul 12.13)</i></p>
4. Supravegherea/monitorizarea	Supravegherea se va efectua în colaborare cu hepatologul/gastroenterologul /infecționist/ internist instruit în domeniu TAV [6, 16, 23, 24, 26, 27].	<p>Obligatoriu toți bolnavii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 1 dată la 6 luni (C.2.5., <i>tabelul 17).</i> <p>Recomandabil</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ la necesitate, în cazul pacienților ce urmează tratamentul antiviral.

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară prevede măsurile necesare pentru ameliorarea continuă a stării sănătății pacientului cu HC sau CH de etiologie virală C [1, 2, 3, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 21, 24, 27] sporirea calității vieții bolnavilor care suferă de aceasta patologie, suprimarea progresiei procesului patologic din ficat, reducerea riscului de transmitere a maladiei, diagnosticarea corectă și tratamentul adecvat acordat pacienților cu HC și CH de etiologie virală C, prevenirea dezvoltării complicațiilor lor [1, 2, 3, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 21, 24, 27].	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Examinarea pacienților cu hepatita cronică și ciroză hepatică virală C, în vederea identificării factorilor de risc pentru agravarea și progresia acestor maladii (C.2.2., caseta 4, C.2.3., caseta 5): <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> Măsuri de suprimare a progresiei maladiei la pacienții cu HC și CH de etiologie virală C (C.2.2., caseta 4, C.2.3., caseta 5): ✓ evitarea alcoolului; ✓ evitarea medicamentelor hepatotoxice (fără prescripția medicului); ✓ vaccinarea contra hepatitelor A, B (C.2.3., caseta 5). Reducerea riscului de transmitere a maladiei: ✓ evitarea donării de sânge, organe, țesuturi, lichid seminal; ✓ excluderea folosirii periutei de dinți, a lamelor de bărbierit, foarfecelor sau a altor articole personale, care ar putea avea sânge pe ele; ✓ informarea partenerilor sexuali despre riscul de transmitere a infecției cu VHC prin contact sexual, folosirea condoamelor.
1.2. Screening	Depistarea activă a persoanelor din grupele de risc, care au posibilități de infectare și dezvoltare a HC și CH de etiologie virală C [1, 2, 3, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 21, 24, 27].	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Examinarea pacienților cu acuze și cu simptome de patologie hepatică (C.2.3., tabelul 4,5, C.2.4.3.2.1., casele 8, 9) cu evaluarea: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Screeningului serologic ✓ screeningului biochimic ✓ investigarea instrumentală (pe etape). Screeningul și examinarea persoanelor din grupele de risc (tabelul 5).
2. Diagnostic		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de HC și CH de etiologie virală C	Diagnosticul de HC și CH de etiologie virală C se confirmă prin datele subiective, anamnestice, rezultatele examenului clinic, paraclinic și instrumental [3, 5, 6, 7, 8, 12, 13, 15, 17, 18, 20, 22, 25, 26]	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Datele subiective, (acuzele, anamneza) (C.2.4.1., caseta 6). Examenul clinic (C.2.4.2., caseta 7). Investigații paraclinice obligatorii și recomandate la necesitate (C.2.4.3.1, casele 8, 11, tabelul 9, 12). Teste de diagnostic pentru infecția virală C (HC și CH) (C.2.4.3.2.1. casele 8, 9). Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (C.2.4.4., casele 12, 13). Aprecierea gradului de activitate a procesului patologic în ficat, stadializarea cu aprecierea procesului de fibroza hepatică, a caracterului de evoluție și a prognosticului pe etape (C.2.4.3.2.2., tabelele 1-6, caseta 10-13).
2.2. Luarea deciziei privind consultația specialistului și/ sau spitalizarea	Tratamentul manifestărilor psihoneurologice ameliorează prognosticul bolii [1, 3, 9, 12, 18, 26].	<ul style="list-style-type: none"> Evaluarea criteriilor de spitalizare (C.2.4.5., caseta 14) Pacienților cu manifestări extrahepatice necesită consultații de specialiști corespunzători; În caz de manifestări psihoneurologice, de depresie se recomandă consultația psihoterapeutului, (obligatoriu, în cazul necesității tratamentului cu IFN).
3. Tratamentul HCV C		

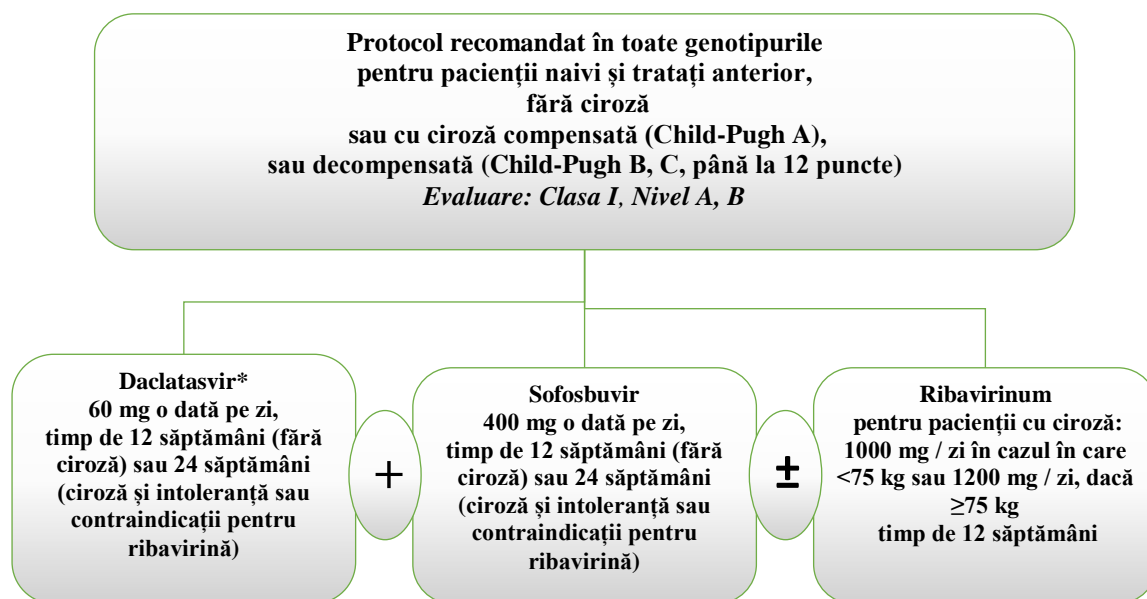
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului de viață și a alimentația rațională diminuează progresarea procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [1, 3, 7, 9, 12, 16,18, 19, 26, 27]..	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> Recomandări privind modificarea comportamentului (C.2.4.6.1., caseta 17).
3.2. Tratamentul medicamentos	Este indicat în scop de: eradicarea infecției cu virusul C; ameliorarea manifestărilor clinico-paraclinică, reducerea activității proceselor hepatice, diminuare a progresării fibrozei și cirozei hepatice și prevenirea complicațiilor lor [1, 2, 3, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 22, 23, 25, 27].	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> Inițierea, monitoringul și evaluarea tratamentului antiviral, se efectuează de către medicul specialist hepatolog/gastroenterolog sau infecționist sau medic terapeut instruit (conform regulamentului adițional, strict sub controlul specialistului (C.2.4.6.2., tabelul 11). Tratamentul HC și cirozelor de etiologie virală C (C.2.4.6.3.1., cas.20-23, C.2.4.6.3.2, cas.24, 25, C.2.4.6.3.3., cas.26-30, C.2.4.6.3.4., cas.31-33, C.2.4.6.3.5., cas.34-37): Tratamentul patogenetic, simptomatic al cirozei hepatice și complicațiilor CH (vezi protocoalele naționale respective) Tratamentul complicațiilor terapiei antivirale, conform recomandărilor specialiștilor (hepatolog /gastroenterolog/infecționist/internist cu performanța în deomeniu TAV) Recomandabil (conform indicațiilor medicului specialist hepatolog / gastroenterolog/infecționist/terapeut cu performanța în deomeniu TAV): <ul style="list-style-type: none"> Terapia suplimentară cu hepatoprotectorii, antifibrotice, aminoacizi – în unele situații clinice (în cazul pacienților non-eligibili catre terapia antivirală, pacienților care au dezvoltat efecte adverse la terapia antivirală sau în prezența unor comorbidități (steatoza hepatică nonalcoolică sau alcoolică, diabet zaharat, afecțiuni colestatice) (C.2.4.6.2.1., tabelul 12,13)
4. Supravegherea/monit orizare	Supravegherea se va efectua de către medicul specialist gastroenterolog /hepatolog/infecționist/sau medic terapeut instruit în domeniu TAV [6, 16, 23, 24, 29, 30].	Obligatori toți bolnavii: <ul style="list-style-type: none"> ✓ 1 dată la 6 luni (C.2.4.5., tabelul 17); Recomandabil (după indicații): <ul style="list-style-type: none"> ✓ Lunar sau, la necesitate, mai frecvent, în cazul pacienților ce urmează tratamentul antiviral (C.2.5. tabelul 17. ✓ Monitorizarea eficacității tratamentului antiviral, inițiat se va face de către specialistul gastroenterolog/hepatolog/infecționist (C.4.6.2.2.1., caseta 23). ✓ Monitorizarea siguranței tratamentului antiviral la pacienții cu hepatită cronică sau ciroza hepatică virală C (C.4.6.3.8 caseta 47-52.). ✓ Estimarea efectelor adverse ale terapiei antivirale în hepatita cronică sau ciroza hepatică de etiologie virală C și spitalizarea(C.4.6.3.8.caseta 47-52).

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea	Spitalizarea este necesară cu scopul de confirmarea diagnosticului clinic cu utilizarea intervențiilor invazive și a procedurilor de diagnostic și terapeutice, care nu pot fi executate în condiții de ambulatoriu. Spitalizarea este rațională pentru pacienții cu o apariție și o progresie rapidă a patologiei hepatice și/sau pentru elaborarea tacticii de tratament individualizat etiologic cât și terapia manifestărilor extrahepatice, după necesitate [16, 29, 30].	<ul style="list-style-type: none"> • Criterii de spitalizare (C.2.4.5., caseta 16)
2. Diagnostic de HC sau CH de etiologie virală C		
2.1. Confirmarea diagnosticului de HC sau ciroza hepatică de etiologie HCV	Diagnosticul HC sau ciroza hepatică de etiologie HCV se confirmă prin datele anamnestice, clinice, și paraclinice [1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 22, 23, 25, 27].	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (C.2.4.1., caseta 6). • Examenul clinic (C.2.4.2., caseta 7). • Investigațiile paraclinice obligatorii și cele recomandate la necesitate (tabelele 7,8). • Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (C.2.4.4., casetele 14,15). • Aprecierea severității bolii hepatice, a caracterului de activitate procesului hepatic, aprecierea gradului de fibroza hepatică, evoluția și prognosticul bolii hepatice (C.2.4.3.2.2., caseta 10-13) • Aprecierea manifestărilor extrahepatice, maladiilor asociate și sau coinfecției (VHB, HIV, etc). <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • În caz de manifestări psihoneurologice se recomandă consultația psihoterapeutului.
3. Tratamentul HC și CH de etiologie virală C		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului și respectarea dietei reduce progresarea procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [3, 16, 29, 30].	<p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regim de staționar, care implică reducerea efortului fizic la bolnavii cu un grad de activitate moderat sau maximal, sau complicații în cazul cirozei hepatice HCV. • Dieta individualizată în funcție de prezența complicațiilor patologiei hepatic, bolilor asociate, manifestărilor extrahepatice (anexa 1).
3.2. Tratamentul medicamentos	Tratamentul vizează eradicarea totală a VHC, prevenirea cirozei hepatice sau a progresării și complicațiilor acesteia și prevenirea carcinomului hepatocelular și ameliorarea calității vieții [1, 2, 3, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 22, 23, 25, 27].	<p>Obligatoriu: tratamentul antiviral (inițierea/prelungirea) (C.2.4.6.2.1., tabelul 13).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul HC și cirozelor de etiologie virală C (C.2.4.6.3.1., cas.20-23, C.2.4.6.3.2, cas.24, 25, C.2.4.6.3.3., cas.26-30, C.2.4.6.3.4., cas.31-33, C.2.4.6.3.5., cas.34-37): ✓ Tratamentul complicațiilor terapiei antivirale, conform recomandărilor specialiștilor <p>Recomandabil (conform indicațiilor medicului specialist hepatolog /</p>

		<p><i>gastroenterolog/infecționist/terapeut cu performanța în deomeniu TAV):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Evaluarea tratamentului antiviral la suspectarea complicațiilor. ✓ Tratamentul patogenetic, simptomatic al cirozei hepatice și complicațiilor CH (vezi protocoalele respective) ✓ Hepatoprotectori, antifibrotici, aminoacizii (după necesitate la persoanele, noneligibile pentru tratamentul antiviral tratament antiviral) ✓ Tratamentul manifestărilor extrahepatice ✓ Tratamentul bolilor asociate cu HC și CH de etiologie HCV
4. Externarea	La externare este necesar de elaborat și de recomandat medicului de familie tactica ulterioară de management al pacientului [16, 26, 27].	<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ diagnosticul complet detaliat; ✓ rezultatele investigațiilor și ale tratamentului efectuat; ✓ recomandările explicite pentru pacient; ✓ recomandările pentru medicul de familie.

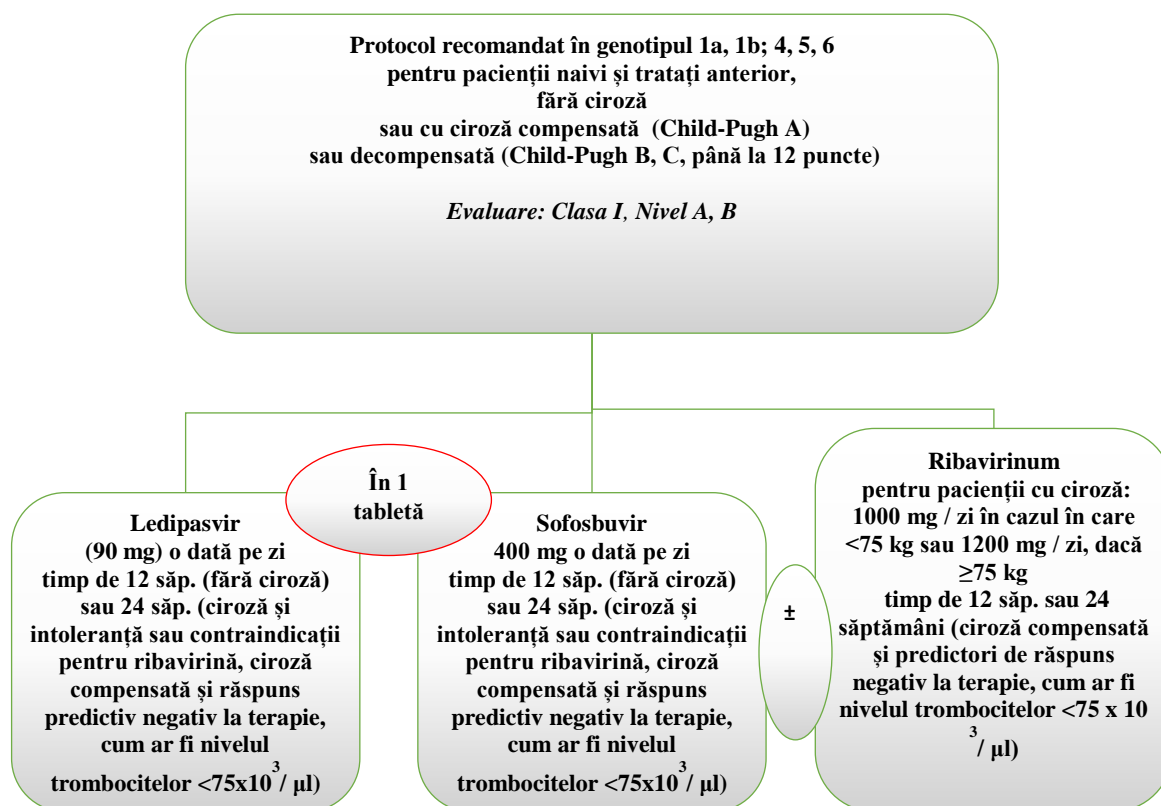
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. Protocol terapeutic recomandat pacienților cu infecția cronică cu VHC, toate genotipurile, aplicabil pentru tratamentul cu pacienților naivi și tratați anterior hepatite cronice virale C și cirozei hepatice virale C compensate și decompensate:



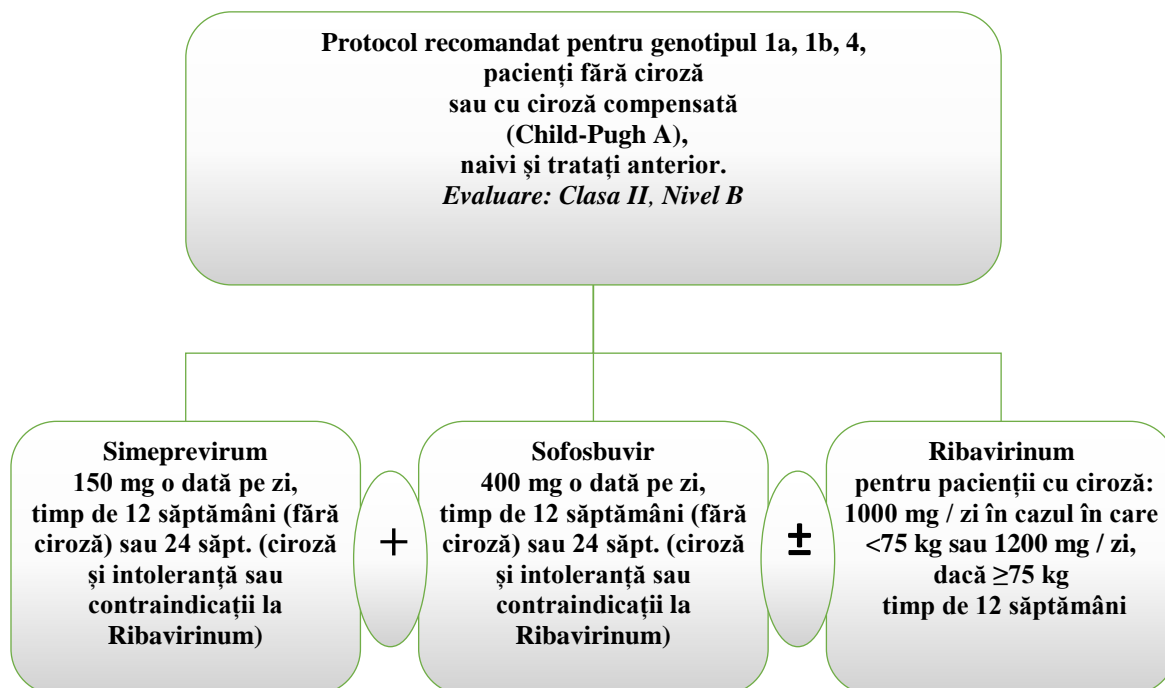
*Preparatul Daclatasvir nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor în Republica Moldova

C.1.2. Protocol terapeutic recomandat al pacientului cu infecția cronică cu VHC, genotipurile 1, 4, 5, 6, aplicabil pentru tratamentul pacienților naivi și tratați anterior cu hepatite cronice virale C și cirozei hepatice virale C compensate și decompensate:

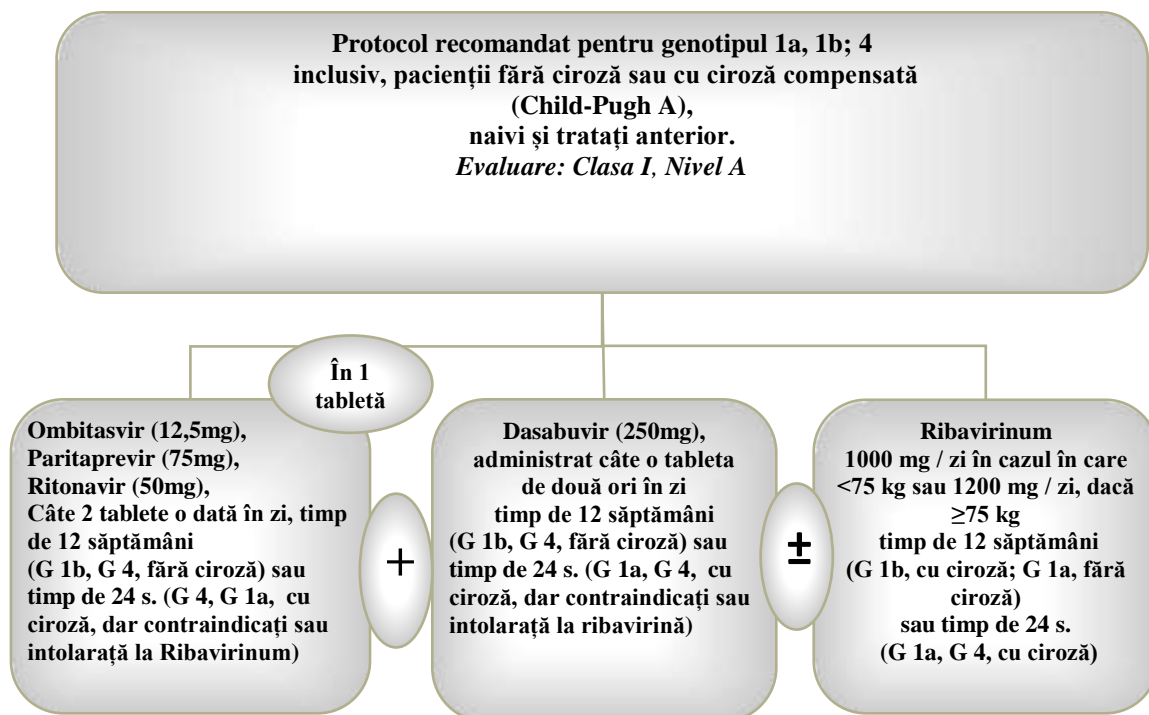


*Preparatul combinat Ledipasvir (90mg)+ Sofosbuvir (400mg) nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor în Republica Moldova

C.1.3. Protocol terapeutic recomandat al pacientului cu infecția cronică cu VHC, genotipurile 1a, 1b, 4, aplicabil pentru tratamentul pacienților naivi și tratați anterior cu hepatite cronice virale C și cirozei hepatice virale C compensate Child Pugh A:



C.1.4. Protocol terapeutic recomandat al pacientului cu infecția cronică cu VHC, genotipurile 1a, 1b, 4, aplicabil pentru tratamentul pacienților naivi și tratați anterior cu hepatite cronice virale C și cirozei hepatice virale C compensate Child Pugh A:



*Preparatul combinat Ombitasvir (12,5mg)+ Paritaprevir (75mg)+Ritonavirum (50mg) și Dasabuvir nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor în Republica Moldova,

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

Tabelul 1. Scara de dovezi (adaptată conform sistemului GRADE)

Nivelul de dovezi	Descriere	Nivel
<u>Inalt</u>	Investigațiile viitoare cu o probabilitate foarte mică vor schimba încrederea în efectul estimat	A
<u>Mediu</u>	Investigațiile viitoare cu o probabilitate posibilă pot schimba încrederea în efectul estimat	B
<u>Scazut</u>	Investigațiile viitoare cu o probabilitate mare pot schimba încrederea în efectul estimat. Orice schimbare este incertă	C
Nivel de recomandare	Descrierea	Nivel
<u>Puternic</u>	Factorii ce influențează puterea de recomandare includ calitatea evidenței, importanța la cursul și costul bolii	1
<u>Slab</u>	Se atestă variabilitate în preferință și valori . Recomandarile se efectuează cu incertitudine, cost crescut și consum de resurse	2

C.2.1. Clasificarea HC și CH de etiologie HCV

Tabelul 2. Scorul METAVIR A (activitate) [4, 15, 11]

Activitate (A)	Necroza lobulară		
	Absentă 0	Moderată 1	Severă 2
<i>Hepatita de interfață</i>			
Absentă 0	A0	A1	A2
Minimă 1	A1	A1	A2
Moderată 2	A2	A2	A3
Severă 3	A3	A3	A3

Notă. Pentru aprecierea gradării activității necroinflamatorii și stadializării fibrozei în hepatita cronică, în Europa se utilizează cu precădere scorul METAVIR, introdus în 1996 de către *Bedossa* și *Poynard*.

Tabelul 3. Scorul METAVIR F (fibroza) [4, 5, 11]

<ul style="list-style-type: none"> • Absența fibrozei • Fibroză portală stelată, fără septuri • Fibroză portală, cu septuri rare • Fibroză portală, cu septuri • Ciroză 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ F 0 ✓ F 1 ✓ F 2 ✓ F 3 ✓ F 4
--	---

Notă. Scorul METAVIR are avantajul scorificării continue a fibrozei, cu ulterioara evaluare a ratei de progresare sau regresare a fibrozei.

Caseta 3. Clasificarea cirozei hepatice după Child-Pugh:

Manifestări	Scor		
	1 punct	2 puncte	3 puncte
Ascită	Absentă	Moderată	Severă
Encefalopatie	Absentă	Stadiu I sau II	Stadiul III – comă
Albuminemie	>35 g/l	2 -35 g/l	<28 g/l
Bilirubinemie	<35 mcml/l	35-50 mcml/l	>50 mcml/l
Protrombină	>60%	40-60%	<40%
Varice esofagiene	Pînă la 2 mm	3-4 mm	> 5 mm

Notă: Severitatea cirozei hepatice după scorul *Child-Pugh* corelează cu indicii de supraviețuire a bolnavilor: durata supraviețuirii pentru clasa A în medie este de 6-7 ani, pentru clasa C – 2-3 luni.

C.2.2. Factori de risc

Caseta 3. Factori de risc de contaminare cu infecția virală VHC [3, 10, 15]

<ul style="list-style-type: none"> • Injectarea percutanată a medicamentelor și drogurilor cu utilaj medical nesteril • Consumul de droguri neinjectabile • Recipienți de sânge și organe infectate (transplant de organe și țesuturi, hemodializă, multiple transfuzii de sânge în
--

anamneză, hemofilie)

- Tatuaje, piercing și acupunctură fără utilizarea utilajului individual steril
- Perinatal - copii născuți de mame infectate cu VHC
- Lucrători medicali, expuși la inocularea accidentală cu sânge infectat
- Persoane cu contacte sexuale neprotejate
- Persoane care se află în închisori și copii din case-internat
- Proceduri medicale (invazive)
- Menaj

Notă:

- ✓ Riscul transmiterii sexuale este minimal, cu excluderea homosexualilor, cu diverse relații sexuale.
- ✓ Calea de transmitere verticală are un nivel jos (constituie 1-6%). Transmiterea infecției poate fi mai înaltă pentru fete decât pentru băieți și de la mamele infectate cu HIV, cu viremie înaltă.
- ✓ Procedurile medicale prezintă risc de transmitere a infecției cu VHC, chiar și în țările Europei de Vest.
- ✓ Contactul habitual: Numărul de persoane care achiziționează VHC prin contact de uz casnic cu o persoană infectată cu VHC este extrem de scăzut. Aceste cazuri ar implica, cel mai probabil partajarea unui aparat de ras sau a periutei de dinți, deoarece acest proces ar putea implica transmiterea printr-un dispozitiv contaminat cu sânge.

Caseta 4. Factori de risc în progresul hepatitei virale C [3, 10, 15]

- Progresarea bolii hepatice are loc pe parcursul mai multor decenii și este accelerată în prezența cofactorilor, cum ar fi: *consumul de alcool, diabetul zaharat (la care se pare că VHC predispozează), vârsta înaintată a infectării, coinfectia cu virusul imunodeficienței umane sau coinfectia cu alte virusuri hepatotrope.*
- *Consumul de alcool:* chiar și cantitățile moderate de alcool măresc replicarea VHC, sporesc dezvoltarea infecției cronice cu VHC și accelerează leziunile hepatice (Gitto, 2009).
- *Steatoza*, de la moderată până la severă, corelează cu dezvoltarea fibrozei hepatice.
- *Vârsta și sexul:* o progresare mai rapidă se observă la bărbații mai în vârstă de 40-55 de ani (Svrtlich, 2007), în timp ce o evoluție mai lentă este constatată la copii (Child, 1964).
- *Coinfecțiile virale:* progresul infecției cu VHC este mai rapid la pacienții infectați cu HIV; la un pacient cu hepatită cronică C hepatita acută B poate fi mai severă. Afectarea ficatului este de obicei mai severă și boala progresează mai repede la bolnavii cu dublă infecție: VHB / VHC.
- *Etnia:* o evoluție mai lentă a fost observată la afroamericani (Sterling, 2004).
- *Răspunsul imun celular specific al gazdei la VHC:* factorii genetici determinanți, cum ar fi expresia HLA (Hraber, 2007), ghidează, probabil, răspunsul inflamator. Prezența alelei HLA-DRB1 pare a fi asociată cu o progresare mai lentă a bolii legate de infecția cu VHC.
- *Utilizarea permanentă de marijuana:* poate provoca o evoluție mult mai rapidă a bolii.
- *Alți factori-gazdă:* fenotipul TGF B1 sau PNPLA-3 (adiponutrin) și stadiul fibrozei sunt corelate cu rata de progresare a fibrozei (Zimmer, 2011).
- **Factori virali: infecția cronică este asociată cu grade variabile de inflamație hepatică și de progres al fibrozei, indiferent de genotipul VHC și de încărcătura virală.**
Nu pare să existe vreun rol semnificativ al diferitelor genotipuri și quasispecii în progresarea fibrozei sau în evoluția bolii. Cu toate acestea, coinfectia cu mai multe genotipuri poate avea urmări mai rele comparativ cu monoinfecția.
- *Utilizarea de steroizi:* crește încărcătura virală cu VHC.
- În funcție de prezența cofactorilor, de la 10% până la 40% din pacienții cu infecție cronică cu VHC vor dezvolta ciroză. Moartea legată de complicațiile cirozei poate avea loc la o incidență de aproximativ 4% pe an, în timp ce carcinomul hepatocelular apare în această populație la o incidență de 1-5% pe an. Pacienții diagnosticați cu carcinom hepatocelular au o probabilitate de 33% de deces în timpul primului an.

Notă. 1. De întrebat și de cercetat detaliat pacienții cu HCV C despre consumul de alcool. 2. Biopsia hepatică este cel mai bun predictor de progresare a bolii (Gebo, 2002).

C.2.3. Screeningul HCV C

În 60-70% cazuri, bolnavii cu HCV C nu prezintă acuze și nu se adresează medicului. Din această cauză, depistarea timpurie a patologiei hepatice necesită o tactică activă, **în special aceasta se referă la pacienții din grupurile de risc.**

Din 1998 până în 2012, screeningul bazat pe risc a servit ca o strategie recomandată de screening a hepatitei. Această abordare nu a fost foarte eficientă și mai mult de 50% din persoanele cu infecție cu VHC nu au fost conștienți de statutul lor de infectați cu VHC cu această abordare. În 2012, CDC a emis recomandări pentru a iniția o singură dată de screening pentru infectați cu virusul hepatita C în toate persoanele născute în timpul 1945-1965 (în plus față de screening-ul pe baza de risc standard). AASLD / IDSA / IAS-SUA și USPSTF au emis recomandări de testare VHC care încorporează de screening naștere cohorta și testarea pe bază de comportamente de risc, a expunerii la risc, și afecțiuni medicale asociate cu achiziționarea HCV.

Caseta 5. Recomandări în profilaxia transmiterii infecției cu virusul hepatic C și vaccinarea contra infecției cu virusurile hepatice B și A [3]

- Actualmente nu există un vaccin apt să protejeze de infectarea cu virusul hepatic C. Infectarea cu virusul hepatic C poate fi evitată doar prin respectarea strictă a normelor și standardelor epidemiologice și sanitar-igienice. Riscul transmiterii infecției sporește odată cu creșterea nivelului încărcăturii virale.
- Factorii genetici, de asemenea, pot influența asupra susceptibilității la infectarea cu virusul hepatic C.
- La bolnavii care au suportat HV C acută seroconversia se atestă în mai puțin de 1% cazuri.
- O evoluție mai gravă a HC virale C se observă la suprainfecția cu virusul hepatic B și/sau cu infecția HIV.
- Persoanele care au fost în contact cu ace infectate trebuie să fie testate la ARN-VHC în decurs de 4 săptămâni (B2).
- Pacienții infectați cu virusul hepatic C nu trebuie să permită ca obiectele lor de igienă personală (foarfece, ace, lame etc.) să fie folosite de alte persoane (A1).
- Profesioniștii din domeniul medical de sănătate trebuie să fie testați pentru infecția cu virusul hepatic C. Profesioniștii la care s-a determinat ARN-VHC ”+” trebuie să evite activitatea ce implică risc înalt de împunsături accidentale sau lezarea tegumentelor și a mucoaselor (C2).
- Membrii familiilor în care sunt bolnavi cu infecția VHC trebuie să fie testați cel puțin o dată pentru infecția cu virusul hepatic C (C1).
- Consumatorii de droguri trebuie să fie informați despre căile de transmitere a infecției cu virusul hepatic C și urmează să fie aprovizionați cu seringi și ace sterile, să fie periodic testați la anticorpii anti-VHC (B2).
- Femeilor infectate cu virusul hepatic C nu li se recomandă operația cezariană, pentru a evita transmiterea verticală a infecției cu virusul hepatic C (B2). Copiii de la mamele infectate cu virusul hepatic C trebuie să fie testați, cu aprecierea ARN-VHC, peste o lună de la naștere, deoarece transmiterea pasivă a anticorpilor anti-VHC la nou-născuți se menține câteva luni după naștere (B2). *Mamele infectate cu virusul hepatic C pot să hrănească la sân copiii atât timp cât trebuie, cu condiția ca acestea nu leziuni ale mameloanelor, nu au fost infectate cu HIV și nu consum narcotice (intravenoase) (B2).*
- Bolnavii cu HCV C trebuie să fie vaccinați contra virusurilor hepatice A și B (B2).

Tabelul 4. Schema de examinare a persoanelor din grupul de risc pentru depistarea timpurie a HCV C

Grupuri de risc	Metode	Frecvența
<ul style="list-style-type: none"> • Persoane, care iau medicamente și/sau droguri injectabile • Recipienți de sânge și organe (transfuzii repetate de sânge, hemofilie, transplant de organe) • Lucrători medicali, expuși la inocularea accidentală cu sânge infectat • Persoane cu contacte sexuale neprotejate sau care aplică tatuaje, piercing, urmează acupunctura • Persoane infectate cu HIV, cu VHB • Persoane supuse hemodializei • Persoane cu elevarea inexplicabilă a aminotransferazelor • Persoane care necesită terapie imunosupresivă • Persoane născute în zonele hiperendemice (>8% HBV), imigranții sau copii adoptați • Persoane care se află în închisori și copii din internate 	<p>Screening serologic: anticorpi anti-VHC se efectuează la nivel medic de familie, în cazul anti VHC+ pacientul va fi transferat la specialist gastroenterolog/hepatolog/infecționist sau terapeut instruit în domeniul TAV</p>	O dată pe an
	<p>Screening biochimic: ALT, AST, FA, GGTP, bilirubină, colesterol, TG, protrombina, albumină, hemoleucogramă și trombocite</p>	2 ori pe an
	<p>USG organelor interne (ficatului, splinei, sistemului portal, etc.)</p>	O dată pe an
<ul style="list-style-type: none"> • Femei gravide 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Screening serologic: anticorpi anti-VHC 2. Screening biochimic: ALT, AST, FA, GGTP, bilirubină, colesterol, TG albumină, protrombina, hemoleucogramă și trombocite 3. USG organelor interne (ficatului, splinei, sistemului portal, etc.) 	În primul și în al treilea trimestru de gestație

C.2.4. Conduita pacientului cu HCV C

C.2.4.1. Anamneză

Caseta 6. Momente-cheie în evaluarea antecedentelor personale

- Maladii hepatice sau biliare preexistente (hepatite de diferite etiologii, colangite etc.)
- Intervenții chirurgicale suportate

- Transfuzii de sânge și/sau de preparate medicale din sânge
- Toxicomanie, narcomanie
- Perversiuni sexuale
- Călătorii în țările endemice pentru infecția cu VHC
- Lucrător medical (preponderent în secțiile chirurgicale, de hemodializă, hepatologice, de boli infecțioase, etc.)
- Născut de mamă cu infecția cu VHC

Caseta 7.

Date subiective:

- ✓ Sindromul asteno-neurotic (astenie poate fi marcată, reducere a potențialului de lucru, labilitate emoțională, insomnie, scăderea capacității de concentrare, cefalee).
- ✓ Sindromul de durere abdominală (dureri surde în hipocondrul drept).
- ✓ Hepatomegalia și/sau splenomegalia
- ✓ Sindromul dispeptic (reducerea poftei de mâncare, grețuri, mai rar vome, eructații, senzații de greutate și de plenitudine în epigastru, intoleranța alimentelor grase, balonare a abdomenului, constipații, intoleranță alcoolică și a fumului de țigară).
- ✓ Sindromul icteric (icter, prurit cutanat, xantelasma, xantoame, modificare a culorii scaunului și a urinei).
- ✓ Sindromul hemoragipar (epistaxisis, gingivoragii, hemoragie digestivă superioară sau inferioară – caracteristica mai mult pentru ciroza hepatică).
- ✓ Sindromul edematos (caracteristic pentru ciroza hepatică).

Manifestările extrahepatice în HCV C [11, 15, 16]

Importante:

- Vasculită criglobulinemică asociată virusului hepatic C.
- Nefropatia asociată cu CIC cu VHC (glomerulonefrită membranoproliferativă, glomerulonefrită membranoasă, glomerulonefrită membranoproliferativă, glomerulonefrită membranoasă).
- Limfom non-Hodjkin B- celular.

Altele:

Tulburări endocrinologice: boli tiroidiene autoimune – tiroidita Hashimoto, rezistență la insulină / diabet zaharat, insuficiența hormonului de creștere.

Tulburări autoimune, reumatologice: crioglobulinemie mixtă, neuropatie periferică, artralgiile de tip reumatoid/oligopoliartrite, periarterită nodoasă, pozitivitate a factorului reumatoid, sindrom sicca, miopatie, sindrom antifosfolipidic, dermatomiozită etc.

Tulburări hematologice: tulburări limfoproliferative, trombocitopenie idiopatică, gamopatie monoclonală, anemie hemolitică autoimună, sindromul hipereozinofilic.

Tulburări dermatologice: purpură palpabilă, porfirie cutanată tardivă, lichen plan, prurit, eritem acral necrotic, eritem multiform, eritem nodular, vitiligo, sindromul Behcet etc.

Diverse: oboseală cronică, tulburări cognitive subclinice, decelerare psihomotorie, simptome de depresie, cardiomiopatie hipertrofică sau dilatativă / miocardită, fibroză pulmonară idiopatică.

C.2.4.2. Examen clinic (datele obiective) [11, 15, 16]

Majoritatea pacienților cu infecție cronică sunt asimptomatici sau au doar ușoare simptome nespecifice, atâta timp cât nu este prezentă ciroza (Merican, 1993; Lauer, 2001). În 60-70% din cazuri pacienții cu HCV C nu prezintă acuze și diagnosticul se stabilește ocazional. Hepatomegalia de diferite grade este prezentă în circa 30% din cazuri, iar splenomegalia – în 10-15% din cazuri.

Caseta 6. Datele obiective

Percuția ficatului după *metoda Curlov*: dimensiunile normale sunt 9 x 8 x 7 cm. **Percuția splinei** – dimensiunile normale sunt de 4-6 cm.

Palparea ficatului și **splinei** identifică dimensiunile organului, schimbarea formei ficatului, consistența elastică - dură, cu suprafața netedă sau rugoasă și marginea rotunjită sau ascuțită a organului.

C.2.4.3. Investigații paraclinice

C.2.4.3.1. Scheme de investigații paraclinice

Tabelul 5. Lista de intervenții și de proceduri de diagnostic la nivel de asistență medicală primară

Intervenții și proceduri de diagnostic la nivel de asistență medicală primară	
Obligatoriu	Recomandabil
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoleucogramă, trombocite • ALT, AST, bilirubină, protrombina • Anticorpi anti-VHC • Scorul APRI* 	<ul style="list-style-type: none"> • AgHBs, anti-HBc, anti-HBs • Anti HIV • FA, GGTP • albumina

<ul style="list-style-type: none"> • USG organelor abdominale • Consultația gastroenterologului-hepatolog sau infecționistului-hepatolog 	<ul style="list-style-type: none"> • Colesterolul, TG • Glucoza • Creatinina • Ureea • Analiza generală a urinei • FEGDS • ECG • Microradiografia cutiei toracice
--	---

*APRI = (AST, ULN) x 100 / numărul de trombocite (10⁹/L) – utilizat în evaluarea fibrozei hepatice
<http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri>

Nota: Aminotransferazele pot varia considerabil în istoria naturală a hepatitei C cronice. Majoritatea pacienților au doar creșteri ușoare ale aminotransferazelor. Până la o treime din pacienți au valori normale ale ALT serice (Martinot-Peignoux, 2001; Puoti, 2002). Aproximativ 25% din pacienți au o concentrație ALT serică de mai mult de două norme, dar, de obicei, mai puțin de 5 ori peste limita superioară a valorilor normale. Creșteri de 10 ori față de limita superioară a normalului sunt relevate foarte rar. Există o corelație slabă între concentrațiile aminotransferazelor hepatice și histologie. Chiar și pacienții cu valori normale ale ALT prezintă dovezi histologice de inflamație cronică în majoritatea cazurilor (Mathurin, 1998). Gradul de afectare este, de obicei, minim sau mic la acești pacienți. În consecință, normalizarea aminotransferazelor după terapia antivirală nu reflectă neapărat o îmbunătățire histologică.

Tabelul 6. Lista de intervenții și de proceduri de diagnostic la nivel consultativ specializat

Intervențiile și de procedurile de diagnostic la nivel consultativ specializat	
Obligatoriu	Recomandabil
<ul style="list-style-type: none"> • Screening serologic: anticorpi anti-VHC • Dacă detectăm Ac anti-VHC, testarea ARN-VHC cantitativă trebuie să fie determinată printr-o metodă moleculară sensibilă (PCR în regim real time cu limita inferioară de detecție <15IU/ml) • Hemoleucogramă, trombocite • ALT, AST, bilirubină, albumină, protrombină, GGTP, fosfatază alcalină, creatinina • <i>α</i>-fetoproteina (pentru screeningul carcinomului hepatocelular) • USG organelor abdominale • FEGDS sau Rn-scopie a esofagului și a stomacului (pentru concretizarea diagnozei, screeningul complicațiilor) • Genotipul* viral - până la inițierea tratamentului • Evaluarea noninvazivă a fibrozei hepatice: fibrotest/fibromax** sau fibroscan (elastografie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Autoanticorpi: ANA, AMA, SMA, anti-LKM-1 etc. • Screening serologic: AgHBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe, anti-VHD, anti HIV • Crioglobulinele, CIC, IgA, IgM, IgG • Fe seric, transferina, feritina, ceruloplasmina, Cu seric și urinar • Lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide • Statutul imunologic celular (CD4, CD8, T limfocite KN, B-limfocite) • Nivelul hormonilor glandei tiroide (TSH, T3, T4) • Anti-TPO, Anti-TG • USG Doppler a sistemului portal • Tomografia computerizată ficatului și splinei • Rezonanța magnetică nucleară ficatului și splinei • Analiza generală a urinei, ureea, colesterolul, glucoza • Consultația medicului-psihoterapeut (la pacienții supuși terapiei cu IFN)

*Numai la pacienți care sunt planificate la tratamentul antiviral

**-fibroscan se utilizează pentru pacienți cu HC sau CH de etiologie VHC care nu sunt planificate la tratamentul antiviral; fibromax obligatoriu pentru pacienți care sunt planificate la TAV

Notă:

1. La indivizii cu Ac anti-VHC pozitiv și ARN-VHC negativ, testarea repetată a ARN-VHC trebuie efectuată peste 3 luni, astfel confirmându-se convalescența (A1)
2. La indivizii cu Ac anti-VHC pozitiv și ARN-VHC pozitiv, testarea repetată a ARN-VHC, test cantitativ, (ultrasensibil, care detectează cel mai puțin ca 5 copii / ml), nu va mai fi efectuată decât în prima zi a inițierii tratamentului antiviral, apoi monitorizarea ARN-VHC, test cantitativ (ultrasensibil, care detectează cel mai puțin ca 5 copii / ml), se va face conform recomandărilor în funcție de tratamentul antiviral.

Tabelul 7. Lista de intervenții și proceduri de diagnostic, obligatorii la nivel de staționar

Intervenții și proceduri de diagnostic	Frecvența (în timpul internării)
Hemoleucogramă, trombocite	1 în 5-7 zile
ALT, AST, GGTP	1 în 5-7 zile
Bilirubină, protrombină, albumină	O dată, pentru precizarea diagnozei

Fe seric, creatinina, ureea, colesterolul total, TG, lipoproteide HDL, LDL glucoza, insulina, aprecierea HOMA-IR	(repetare – după indicații)
Crioglobulinele, CIC, IgA, IgM, IgG	O dată: ✓ pentru evaluarea evoluției bolii; ✓ până la inițierea tratamentului antiviral;
ARN VHC, ADN VHB (după caz), genotipul VHC	
Anticorpi autoimuni pentru diagnosticul hepatitei autoimune: ANA, AMA, SMA, anti-LKM-1, anticardiolipinici	
Anticorpi autoimuni antitiroidieni: Ac antitireoglobulină (Anti-TG), Ac antiperoxidază tiroidiană (Anti-TPO)	
Evaluarea funcției tiroidiene (TSH, T3, T4)	
USG organelor abdominale	O dată
Ecografie cu doppler a sistemului portal	O dată, pentru precizarea severității bolii hepatice
Screening serologic (AgHBs, anti-HBc, anti- HBs).	O dată, dacă nu sunt efectuate la etapele anterioare
α-fetoproteina (pentru screeningul carcinomului hepatocelular)	
Anticorpi anti-HIV-1, anti HIV-2	
FEGDS sau R-scozia esofagului și stomacului (pentru concretizarea diagnozei, screeningul complicațiilor)	
Analiza generală a urinei	O dată, repetare după indicații
Evaluarea noninvazivă a fibrozei hepatice: fibromax* sau fibroscan** (elastografie)	O dată, necesar pentru decizia necesității tratamentului antiviral

* fibromax obligatriu pentru pacienți care sunt planificate la TAV

**-fibroscan se utilizează pentru pacienți cu HC sau CH de etiologie VHC care nu sunt eligibili pentru tratamentul antiviral;

Tablel 8. Lista de intervenții și proceduri de diagnostic, recomandate la nivel de staționar

Intervenții și proceduri de diagnostic	Indicații
ARN-VHC, test calitativ, prin PCR	Determinarea prezenței sau absenței VHC
AgHBe, anti-HBe, anti-HDV	Determinarea coinfecției cu alte virusuri hepatotrope
Ceruloplasmina, Cu seric și urinar	Excluderea bolii Wilson
Transferina, feritina	Excluderea hemocromatozei
Lipidograma: HDLC, LDLC, apolipoproteide a, b	Evaluarea steatozei hepatice.
Lactatdehidrogenaza (LDH)	Evaluarea sindromului citolitic, diagnostic diferențial
Aprecierea glicemiei și insulinei libere în sânge, cu evaluarea scorului HOMA-IR	Evaluarea gradului de rezistență la insulină
Fosfataza alcalină	Evaluarea sindromului icteric, de colestază etc.
Reticulocite	Evaluarea sindromului anemic, precizarea diagnozei
Nivelul tiroxinei libere	Evaluarea funcției tiroidiene, până la inițierea tratamentului antiviral sau pentru monitorizarea terapiei antivirale
Calciul, Mg, P	Evaluarea funcției hepatice ✓ Diagnosticarea complicațiilor și manifestărilor extrahepatice
Fibrinogenul, INR (International Normalized Ratio)	
Acidul uric	
Statutul imunologic celular: limfocite T (CD4, CD8)	
Fibrogastroesofagoscopia/ Endoscopia digestivă superioară/Rentgenoscopia/grafia esofagului în caz de contraindicațiile la endoscopia digestivă superioară	➤ Evaluarea hipertensiunii portale
Laparoscopia cu/fără biopsia hepatică	➤ Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei, splenomegaliei, ascitei, icterului, colestazei, limfadenopatiei etc. de geneză confuză, când metodele neinvazive nu permit diagnosticul cert
Biopsia ficatului ✓ transcutanată sub controlul ecografic; ✓ prin laparoscopie.	➤ Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei ➤ Diagnosticul diferențial al etiologiei bolilor hepatice, când metodele neinvazive nu permit diagnosticul cert ➤ Evaluarea activității histologice și a stadiului de fibroză, inclusiv înainte de inițierea tratamentului etiologic

Tomografia computerizată standard, spiralată, la necesitate – TC în regim angiografic a ficatului și splinei inclusiv organelor abdominale	➤ Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei, splenomegaliei, ascitei, icterului, colestazei, limfadenopatiei etc. de geneză confuză
Rezonanța magnetică nucleară, la necesitate în regim colangiografic	➤ Confirmarea sau excluderea proceselor de focar
Colangiografia endoscopică retrogradă	➤ Diagnosticul diferențial al icterului și/sau colestazei de geneză neclară
ECG, microradiografia cutiei toracice	➤ Evaluarea patologiei concomitente

C.2.4.3.2. Descrierea metodelor și a tehnicilor

C.2.4.3.2.1. Evaluarea fazei infecției virale C

Caseta 8. *Recomandări în diagnosticul hepatitei cronice virale C* [3]

- Diagnosticul infecției VHC se bazează pe determinarea anticorpilor anti-VHC prin metoda EIA și a ARN-VHC printr-o metodă moleculară sensibilă (PCR în regimul *real-time*) (A1).
- Prezența anti-VHC ”+” și a ARN-VHC ”+” nu permite distincția unei exacerbări a hepatitei cronice virale C de suprapunerea unei hepatite virale acute de altă etiologie la bolnavii cu hepatită cronică C și pentru diagnostic corect sunt necesare alte date de laborator (B2).
- Prezența hepatitei cronice C se confirmă prin prezența concomitent a anticorpilor anti-VHC ”+” și a ARN-VHC ”+” (A1).

Notă: În caz de suspecție a hepatitei acute C sau la pacienți imunocompromiși, testarea ARN-VHC trebuie să facă parte din evaluarea inițială (A1)

Tablelul 9. *Interpretarea markerilor infecției cu VHC*

Ac anti-VHC	ARN VHC	Interpretarea
pozitiv	pozitiv	HV C acută / cronică în funcție de contextul clinic
pozitiv	negativ	Rezolvarea HV C / HV C acută cu nivel redus de viremie / test fals pozitiv (retestare peste 4-6 luni)
negativ	pozitiv	HV C acută timpurie / HV C cronică la imonocompromiși
negativ	negativ	Absența infecției cu VHC

Notă:

- ✓ Testul anti-VHC fals pozitiv este posibil în procesele autoimune cronice, dar poate să apară și la pacienții fără factori de risc și fără semne de boală hepatică.
- ✓ Testul anti-VHC fals negativ e posibil la bolnavii cu imunitate deprimată, de exemplu, cu infecția HIV, la persoanele cu insuficiență renală cronică sau cu crioglobulinemie esențială mixtă asociată, cu boli hematologice maligne etc.
- ✓ Cercetarea anticorpilor anti-VHC Ig M nu poate face distincții între hepatita acută virală C și hepatita cronică virală C.

Caseta 9. *Teste de diagnostic pentru infecția virală C* [3, 15]

• Serologice:

- ✓ **Determinarea markerilor serologici ai infecției cu VHC.** Prezența anticorpilor anti-VHC Ig G pozitivi sugerează ideea prezenței infecției cronice cu VHC. Ac anti-VHC Ig M pozitivi sunt caracteristici hepatitei acute sau reactivării hepatitei cronice virale C (dacă vor fi asociați cu Ac anti-VHC Ig G). Detectarea anticorpilor anti-VHC Ig M nu este suficientă pentru a deosebi hepatita acută virală C de hepatita cronică virală C, deoarece unii pacienți cu hepatită cronică produc intermitent anticorpi anti-VHC Ig M.

• Moleculare:

✓ **Determinarea ARN-VHC**

- *Testul calitativ* ARN-VHC poate oferi un răspuns dacă infecția este prezentă sau nu în probă. Testele calitative ARN-VHC sunt aprobate de FDA pentru scopuri de diagnosticare a VHC. Aceste teste, însă, nu oferă date despre nivelul viremiei și nu sunt utilizate pentru monitorizarea răspunsului la terapie.
- *Testele cantitative* sunt esențiale pentru stabilirea indicației terapeutice pentru TAV, individualizarea duratei acesteia și previzionarea probabilității de răspuns virusologic. Cele mai recente teste pentru determinarea nivelului de viremie (ARN-VHC) sunt bazate pe utilizarea reacției de polimerizare în lanț (PCR) în regim *real-time*. Ele pot detecta cantități minime de ARN-VHC (până la 10 - 20 UI/ml). Determinarea încărcăturii virale este importantă în decursul terapiei antivirale.
- ✓ **Determinarea genotipului VHC.** Se face **obligatoriu** înainte de inițierea tratamentului, atât pentru alegerea tipului de tratament având în vedere schemele terapeutice distincte în funcție de genotipul identificat, cât și pentru a avea o predicție asupra răspunsului la tratament.

C.2.4.3.2.2. Evaluarea severității bolii hepatice

Evaluarea severității fibrozei hepatice este importantă în luarea deciziilor de tratament al hepatitei cronice și cirozei hepatice virale C și estimarea prognosticului bolii [3].

Metodele noninvasive s-au dovedit a identifica cu exactitate pacienții cu fibroză ușoară sau cu ciroză. Ele sunt mai puțin capabile să discrimineze fibroza moderată de cea severă [3, 20].

Evaluarea activității procesului și a gradului de afectare a ficatului

Caseta 10. Testele biochimice hepatice se includ în sindroamele:

Gradul de activitate a procesului patologic în ficat se evaluează conform expresivității sindromului de citoliză:

- Activitate minimală^d – ALT și/sau AST ≤ 2 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)
- Activitate moderată – ALT și/sau AST de la 2 x LSVN până la 5 x LSVN
- Activitate maximală – ALT și/sau AST ≥ 5 x LSVN.
- ^d - valoarea normală ALT este considerată: bărbați – 30 UI/l, femei – 19 UI/l

C.2.4.3.2.3. Metode instrumentale în diagnosticul HC și CH de etiologie virală C

Caseta 11. Metode ecoscopice

Ecografia transabdominală evidențiază modificările de la nivelul parenchimului hepatice și splenice, semnele de hipertensiune portală, fiind utilizată și în screeningul cancerului hepatocelular.

Ecografia Doppler Duplex Color a sistemului portal permite măsurarea diametrului vaselor din hilul splinei, dar și stabilirea vitezei și volumului fluxului sanguin prin vena portă și cea lienală, prin artera hepatică.

Caseta 12. Metode endoscopice

FEGDS reprezintă o metodă utilă pentru evidențierea semnelor de hipertensiune portală și pentru ligaturarea/inelarea a varicelor esofagiene în caz de ciroza hepatică

În caz de contraindicație la endoscopia digestivă superioară se recomandă Rentgenoscopia/grafia esofagalaă și gastrală

Caseta 13. Evaluarea invazivă și noninvazivă a fibrozei hepatice

- ✓ Biopsia hepatică se efectuează numai în instituțiile medicale specializate, doar în cazuri speciale (suspectare hepatită autoimună, etc.) și doar în lipsa contraindicațiilor.
- ✓ O biopsie hepatică nu este necesară, de obicei, la pacienții cu dovezi clinice de ciroză sau la cei pentru care tratamentul este indicat, indiferent de gradul de activitate sau de stadiul de fibroză (A1).

Evaluarea noninvazivă a fibrozei hepatice

- **FibroTest** este un test special, conceput pentru a putea înlocui, în anumite cazuri, puncția-biopsie hepatică. **FibroTest - ActiTest** reflectă stadiile fibrozei și gradul procesului necroinflamator, conform sistemului internațional METAVIR, care permite interpretarea rezultatelor într-un mod simplu și universal.
- **FibroMax** oferă informații referitoare la diagnosticul: **fibrozei hepatice, procesului necroinflamator al ficatului, steatozei hepatice, steatohepatitei** alcoolice la pacienții cu etilism cronic, steatohepatitei nonalcoolice la pacienții cu obezitate, rezistență la insulină, hiperlipidemie, diabet. Simpla prelevare de sânge permite determinarea la timp a stadiului fibrozei, controlul evoluției fibrozei hepatice pe tot parcursul tratamentului, precum și urmărirea procesului necroinflamator. **Fibromax este validat indiferent de valoare masei corporale.**
- **FibroScan (elastografia)** permite **cuantificarea fibrozei** hepatice pe baza analizei deplasării unei unde elastice de șoc care se propagă în țesutul hepatic. Principiul de funcționare a aparatului are la bază rezultatul studiilor histologice: cu cât ficatul este mai dur, cu atât gradul fibrozei este mai ridicat. Volumul explorat este de cel puțin 100 de ori superior eșantionului tisular obținut prin biopsia hepatică, un moment important fiind recunoașterea heterogenității distribuției fibrozei hepatice. Elastografia tranzitorie oferă o mai mare precizie de diagnostic pentru detectarea cirozei, deși rezultatele ar putea fi confundate în timpul unei inflamații severe asociate cu niveluri ridicate ale ALT, rigiditatea variază în funcție de probele hepatice. **Fibroscan este validat pentru persoanele cu indice de masă corporală normal - până la 24,9 kgcorp/m2 suprafața corporală.** [52, 53].

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 14. Diagnosticul diferențial al HC și CH de etiologie virală C

HCV C necesită diferențiere cu următoarele patologii:

- Hepatita sau ciroza de etiologie virală B, B+D, F, G, TT sau cauzată de virusi facultativ hepatotropi (CMV, ERV, HSV 1-6)
- Hepatitele/cirozele autoimune

- Boala alcoolică a ficatului
- Steatoza hepatică și steatohepatita nonalcoolică
- Hepatitele toxice induse de diverse substanțe toxice sau medicamente
- Ciroza biliară primitivă
- Colangita sclerozantă primară
- Boala Wilson
- Deficit de alfa-1 antitripsină
- Hemocromatoza
- Fibroza hepatică ereditară
- Afectarea parazitară a ficatului
- Colangită cronică
- Cancerul hepatic primar sau metastatic
- Patologia hepatică metabolică ereditară rar întâlnită (amiloidoza, lipoidoza, glicogenoza, etc.)

Caseta 15. Repere în diagnosticul diferențial al HC și cirozelor hepatice VHC

- Se impune aprecierea severității bolii hepatice. Afirmarea suferinței hepatice cronice difuze în asociere cu insuficiența hepatocelulară cronică și / sau cu sindrom de hipertensiune portală este caracteristică CH.
- Pentru o diferențiere reușită este necesar de identificat formele clinice particulare de hepatită: colestatică, cu hipersplenism, cu manifestări endocrine, cu porfirie, cu manifestări autoimune.
- Stabilirea diagnosticului clinic de CHV C necesită scorificarea după Child –Pugh și precizarea prezenței complicațiilor bolii.
- Este necesară precizarea patologiei concomitente și/sau manifestări extrahepatice.

C.2.4.5. Criterii de spitalizare

Caseta 16. Criterii de spitalizare

- Hepatita cronică/ciroza hepatică virală de etiologie virală C primar depistată cu indice ALT, AST moderate sau maximale), pentru precizarea diagnosticului și elaborarea tacticii de tratament adecvat.
- Necesitatea intervențiilor de diagnostic și de tratament, care nu pot fi executate în condițiile de ambulatoriu (biopsia ficatului, laparoscopia)
- Asocierea altor infecții (VHB cu sau fără VHD; VHS 1,2; VCM), care influențează evoluția HCV C.
- Asocierea altor maladii (endocrine, nefrologice, cardiace, etc)
- Apariția manifestărilor extrahepatice și autoimune în hepatita cronică C.
- Reactivarea VHC pe fundal de tratament ambulatoriu.

Notă. În HCV C există o disociere între nivelul activității serice ALT și substratul morfologic. La persoanele cu ALT normal s-au evidențiat modificări histologice moderate sau severe de hepatită cronică C în 30-40% din cazuri.

C.2.4.6. Tratamentul HC și CH de etiologie virală HCV

C.2.4.6.1. Modificarea comportamentului

Caseta 17. Modificarea comportamentului pacienților cu HCV C și ciroză hepatică virală C

- Excluderea surmenajului fizic și psihic.
- Renunțarea la: medicamentele hepatotoxice, extractele hepatice, fizioterapia cu încălzirea regiunii ficatului, tratamentul balnear.
- Alimentația rațională (*anexa 1*), cu evitarea meselor abundente, fracționată: de 4-5 ori/zi (masa 5 după Pevzner).
- Evitarea strictă a consumului de alcool, fumatul sau de droguri.

C.2.4.6.2. Tratamentul specific medicamentos antiviral al pacienților cu HC și CH de etiologie HCV

Caseta 18 Principii de tratament antiviral a pacienților cu HCV C și ciroză hepatică virală C

- Alegerea opțiunii terapeutice antivirale individuale se face comisional la nivelul comisiei naționale.
- La prescrierea medicamentelor se ține cont de severitatea bolii hepatice, gradului fibrozei, de genotipul viral, precum și de contraindicațiile și interacțiunile medicamentoase stipulate în Rezumatul Caracteristicilor Produsului, precum și de prezența comorbidităților.
- Tratamentul antiviral să indică comisia specializată al MS RM conform fișierul pacientului completat de către medicii gastroenterologi/hepatologi și medici specialiști de boli infecțioase sau medici internști educați în domeniu efectuării terapiei antivirale în raioanele unde specialiști în cauza absente
- Repartizarea pacienților eligibili pentru TAV și preparatelor antivirale se efectuează în centrele specializate conform regulamentului adițional.
- Tratamentul antiviral, cu utilizarea și noilor schemelor IFN-free se efectuează în condiții de ambulatoriu sub supravegherea medicului specialist hepatolog / gastroenterolog, infecționist sau internist instruit se efectuează în

centrele specializate conform regulamentului adițional.

- Monitorizarea și evaluarea clinico-biologică a pacientului în timpul tratamentului antiviral și evaluarea la finisarea tratamentului revine medicului specialist gastroenterologi/hepatologi și medici specialiști de boli infecțioase sau medici interniști educați în domeniu efectuării terapiei antivirale în raioanele unde specialiști în cauza absente, în condiții de ambulatoriu se efectuează în centrele specializate conform regulamentului adițional.

C.2.4.6.2. Principii de tratament a pacienților cu HC și CH de etiologie HCV

Tabelul 10. Indicațiile tratamentului antiviral al hepatitei cronice C.

Cine necesită tratament și când?

Indicații de tratament	de	Grupul de pacienți
Tratamentul indicat:	este	<ul style="list-style-type: none"> • Tuturor pacienților naivi și celor ce au administrat anterior terapie antivirală cu patologie hepatică compensată și decompensată
Tratamentul indicat urgent	este	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cu nivel de fibroză avansată (F3) sau ciroză (F4) compensată
Tratamentul indicat prioritar	este	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cu coinfecție HIV • Pacienții cu coinfecție HBV • Pacienții cu indicație la transplant hepatic • Pacienții cu recurența HCV post-transplant • Pacienții cu manifestări extrahepatice semnificative • Persoane cu risc crescut de transmitere HCV
Tratamentul justificat	este	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cu nivel moderat de fibroză (F2) în cazul contraindicației la interferon și/sau boli asociate hematologice/autoimune/
Tratamentul poate fi amânat		<ul style="list-style-type: none"> • Pacienții fără sau cu boala hepatică ușoară (F0-F1) și nici una din manifestările extrahepatice menționate mai sus
Tratamentul nu este recomandat		<ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cu speranța de viață limitată din cauza comorbidităților non-hepatice asociate

Caseta 19. Contraindicațiile tratamentului antiviral cu interferoni în HCV C

Absolute:

- Depresie necontrolată, psihoze, epilepsie.
- Boli autoimune.
- Scorul Child-Pugh B 7 și mai multe puncte.
- Gravitatea sau cuplurile care nu doresc să facă o contracepție adecvată.
- Boli concomitente grave, așa ca insuficiența cardiacă, hipertensiunea arterială necontrolată, DZ necontrolat, BPCO.

Pacienții cu contraindicații absolute nu trebuie să primească terapia antivirală (A1).

Relative:

- Indicii cercetărilor biochimice – datele de laborator ale sângelui modificate:
 - hemoglobina (Hb) < 130 g/l pentru bărbați și Hb < 120 g/l pentru femei
 - neutrofile < $1500 \times 10^6 / l$
 - trombocite < $90 \times 10^9 / l$
 - creatinina serică > 1,5 mg/dl.
- Cardiopatie ischemică pronunțată, boli ale glandei tiroide netratate.

Tabelul 11. Medicamentele înregistrate și aprobate în UE pentru tratamentul etiologic al infecției cu VHC în 2015:

Produsul	Forma de prezentare	Posologia
PegIFN-α2a	Soluție pentru injectare ce conține 180, 135 sau 90 μg de Peginterferonum alfa-2a	Subcutanat, săptămânal, 180μ (sau mai puțin dacă e necesară reducerea dozei)
PegIFN-α2b	Soluție pentru injectare ce conține 50 μg per 0,5 ml de Peginterferonum alfa-2b	Subcutanat, săptămânal, 1,5μg / kg (sau mai puțin dacă e necesară reducerea dozei)
Ribavirinum	Capsule ce conțin 200 mg de ribavirinum	2 capsule dimineața și trei seara dacă masa corpului < 75 kg sau trei capsule dimineața și trei seara dacă masa corpului ≥ 75 kg
Sofosbuvir	Tablete ce conțin 400mg de Sofosbuvir	O singură tableta zilnic (dimineața)

Simeprevirumum	Capsule ce conțin 150 g de Simeprevirumum	O singură capsula zilnic (dimineața)
Daclatasvir*	Tablete ce conțin 30 sau 60 mg de Daclatasvir	O singură tableta zilnic (dimineața)
Sofosbuvir/ Ledipasvir*	Tablete ce conțin 400 mg de Sofosbuvir și 90 mg de Ledipasvir	O singură tableta zilnic (dimineața)
Paritaprevir*/ Ombitasvir*/ Ritonavirumum	Tablete ce conțin 75mg de paritaprevir, 12,5 mg de Ombitasvir și 50mg de Ritonavirumum	Două tablete zilnic (dimineața)
Dasabuvir*	Tablete ce contin 250 mg de dasabuvir	O singură tabletă de două ori în zi (dimineea și seara)

***Preparatele Daclatasvir, Ledipasvir, Paritaprevir, Ombitasvir nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor în Republica Moldova**

Metode terapeutice alternative patogenetice	Indicații	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
Acidum ursodeoxycholicumc	Efecte: hepatoprotector și antiolestatic.	10-15 mg/kg masă corp, 3 luni, 2 ori/an
Silimarinum*	Îmbunătățirea calității vieții subiecților infectati cu VHC	420 - 1000 mg zilnic, 2-3 luni, 2 ori/an

*Eficacitatea medicamentului a fost dovedit în studii randomizate double-blind controlate cu utilizarea placebo (Zongguo Yang, Liping Zhuang, Yunfei Lu, Qingnian Xu, Xiaorong Chen. Effects and Tolerance of Silymarin (Milk Thistle) in Chronic Hepatitis C Virus Infection Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials BioMed Research International.,V. 2014 (2014), Article ID 941085, 9 p.<http://dx.doi.org/10.1155/2014/941085>)

Tabelul 12. Lista de intervenții și de servicii recomandabile în tratamentul ambulatoriu

Metode terapeutice	Indicații	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
În unele cazuri: la prezența efectelor adverse sau a contraindicațiilor la preparatele antivirale, pacienților nonrespondenți sau parțial respondenți la terapia antivirală, în lipsa preparatelor antivirale, li se va recomanda terapia cu hepatoprotectoare:		
Ademetioninum	Efecte: hepatoprotector, antiolestatic, dezintoxicant	400-1600 mg/zi, 2 săptămâni, 2-3 ori/an
Phospholipidum	Efecte: membranostabilizator, de detoxificare, antisteatozic	1-2 caps. (300-600 mg) de 3 ori pe zi, 3-6 luni / an
Pentoxifyllinum**	Efecte: hepatoprotector și antifibrotic la pacienții cu steatoza hepatică și steatohepatite	100-200 mg x 3 ori/zi sau 400 mg (forma retard) x 1-2 ori/zi, 2-3 luni, 2 ori/an
Pacovirinum**	Efecte: hepatoprotector, posibilă acțiune antivirală indirectă	1-2 caps. 2 ori/zi, 6-12 luni
Soluție alcoolică BioR**	Efecte: antioxidant, imunoreglator și membranostabilizator	1,0 i.m. sau forma capsule, câte 5 mg de 2 ori pe zi

** Eficacitatea medicamentelor este dovedită în studii locale.

***Eficacitatea medicamentelor nu este dovedită în studii multicentrice randomizate, controlate

Tabelul 13. Lista intervențiilor și serviciilor recomandabile pentru tratament în spital*

Metode terapeutice	Indicații	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
Aminoacizi	La pacienții cu ciroza hepatică. Efect hepatoprotector, corecția dezechilibrului aminoacizilor	Aminoacizii în combinație (cu cantitatea joasă de tirozina, triptofanum, metionina, fenilalanina, elaborate special pentru pacienți cu patologie hepatică) 10%, 500 ml i.v., perfuzii Aminoacizi în combinație (cu cantitatea joasă de tirozina, triptofanum, metionina, fenilalanina, elaborate special pentru pacienți cu patologie hepatică)) 500 ml i.v., perfuzii Arginini aspartas: 250 ml i.v., perfuzii sau 1-2 g/zi (1-2

		fiole buvabile, <i>per os</i>)
Acidum ursodeoxycholicum*	La pacienții cu sindrom colestatic	10-15 mg/kg masă corp, până la externare
Ademetioninum	Efecte: hepatoprotector, antiolestatic, dezintoxicant	400-800 mg/zi i.v. sau i.m., apoi <i>per os</i> 400-1600 mg/zi
Phospholipidum	La pacienții cu sindrom metabolic asociat. Efecte: membranostabilizator, de detoxificare, antisteatozic	300-600 mg i.v. sau câte 1-2 capsule de 3 ori pe zi, <i>per os</i> .
Pentoxifyllinum***	la pacienții cu steatohepatita alcoolică/toxică	câte 5 ml – 100 mg, dizolvate în 250-500 ml soluție de NaCl de 0,9% , perfuzii i/v – 5 -6 zile

Notă: * Tratamentul patogenetic și sindromal al cirozei hepatice cu/fără complicații cu/fără manifestări extrahepatice se efectuează conform protocolului național corespunzător.

C.2.4.6.3. Principii de tratament medicamentos a HC și CH de etiologie HCV

C.2.4.6.3.1. Tratament antiviral [1, 3, 6, 7, 15, 21, 24]

Caseta 20 Scopurile și tintele finale ale terapiei HCV

- Scopul terapiei este de a vindeca infecția cu VHC, pentru prevenirea evoluției bolii hepatice spre dezvoltarea cirozei hepatice, decompensării cirozei ficatului, dezvoltării HCC, manifestărilor extrahepatice severe și a decesului (A1)
- Tinta finală a terapiei este ARN-VHC nedetectabil prin o metodă moleculară sensibilă (<15 IU/ml) la a 12 săptămână (SVR12) și la a 24 săptămână (SVR24) după finisarea terapei antivirale (A1)
- La pacienții cu proces fibrotic avansat și ciroză, eradicarea VHC reduce riscul dezvoltării HCC dar nu-l exclude. La acești pacienți se recomandă evaluarea privind dezvoltarea HCC continuată și după eradicarea HCV (A1)
- La pacienții cu ciroză decompensată, eradicarea HCV reduce necesitățile de transplant hepatic. Impactul eradicării HCV asupra supraviețuirii în termeni medii și de durată lungă nu este cunoscut (B2)

Caseta 21. Evaluarea preterapeutică

- Relația cauzală dintre infecția cu VHC și boala hepatică prezentă ar trebui să fie stabilită (A1)
- Contribuția condițiilor comorbide la progresia bolii hepatice trebuie evaluată și implementate măsurile necesare de corecție (compensare) (A1)
- Severitatea bolii hepatice trebuie să fie apreciată înainte de inițierea terapiei. Identificarea pacienților cu ciroză este de o importanță primordială, aceasta determinând prognosticul și schema de tratament necesară care poate fi ulterior modelată (A1)
- Inițial, stadiul de fibroza poate fi determinat prin metode non-invazive, biopsia hepatică fiind rezervată cazurilor incerte sau când se suspectă etiologie aditională (A1)
- Detecția și cuantificarea ARN-VHC trebuie să fie efectuată de către o metodă înalt sensibilă cu un prag de determinare de <15UI/ml (A1)
- Genotipul HCV și subtipul genotipului 1 (1a/1b) trebuie să fie determinat înainte de inițierea terapiei aceasta determinând schema de terapie indicată (A1)

Caseta 22. Indicațiile pentru tratamentul antiviral în HC și CH de etiologie virală C

- Toți pacienții cu patologie hepatică cronică compensată sau decompensată determinată de prezența VHC, care n-au administrat (naivi) anterior terapie antivirală sau au administrat anterior ar trebui să fie candidați potențiali la tratament antiviral (A1)
- Tratamentul pacienților ce manifestă stadiu avansat al fibrozei sau prezența cirozei (F3-F4 conform scorului METAVIR) se considera prioritar (A1)
- Pacienții cu ciroză decompensată (clasa Child-Pugh B sau C) ar trebui să fie tratați în mod urgent conform schemei *IFN-free* (A1)
- Tratamentul ar trebui considerat prioritar în pofida nivelului fibrozei F2-4 la pacienții coinfectie cu HIV sau cu VHB, la pacienții pre-transplant sau post-transplant hepatic, pacienților cu manifestări extrahepatice severe (hematologice, autoimune, reumatologice, nefrologice, etc.) (A1)
- Tratamentul trebuie considerat prioritar în pofida nivelului fibrozei pentru pacienții ce manifestă risc de transmitere a VHC (B1)
- Tratamentul se consideră justificat la pacienții cu fibroză moderată (scorul METAVIR F2) (A2)
- La pacienții fără afectare hepatică sau cu afectare ușoară hepatică (scorul METAVIR F0-1) și în absența manifestărilor extrahepatice sus-menționate, indicația pentru tratament și durata pot fi individualizate (B1)
- Tratamentul nu este recomandat la pacienții cu speranța de viață mică datorată comorbidităților non-hepatice (B1)

Caseta 23 **Tratamentul pacienților cu infecția VHC fără ciroză sau cu prezența cirozei compensate (Child-Pugh A)**

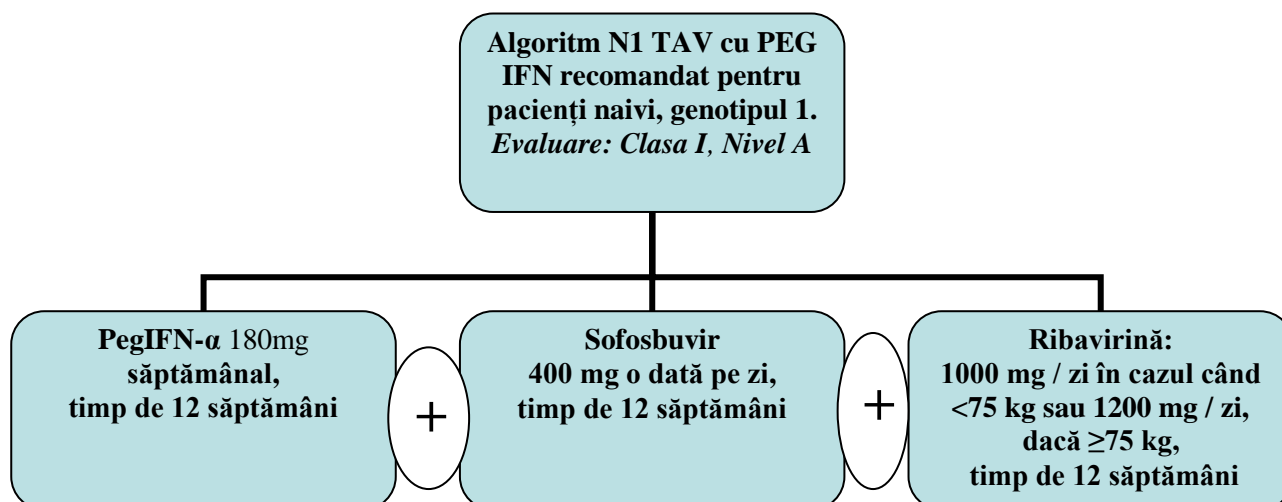
- Indicațiile privind tratamentul HCV la pacienții cu/fără coinfecție HIV sunt identice (A1)
- Schemele IFN-free în pofida costurilor, dacă sunt disponibile sunt alegerea de elecție la pacienții cu monoinfecție cu VHC sau coinfecție HIV, fără ciroză sau în prezența cirozei compensate (Child-Pugh A) sau decompesate (Child-Pugh Bsau C) dat fiind efectul antiviral, tolerabilitatea și simplitatea în folosire (A1)
- Aceleași scheme IFN-free pot fi administrate atât în monoinfecție cu VHC cât și în cazul coinfecției HIV, rezultatele terapiei s-au dovedit a fi identice (A1)

C.2.4.6.3.2. Scheme terapeutice de tratament antiviral a infecției cu VHC, genotip 1 – cu utilizarea PEG IFN

Până la anul curent 2015, șase variante de tratament sunt disponibile pentru pacienții cu infecția cu VHC genotip 1, dintre acestea se determină **doua scheme ce includ IFN și patru scheme IFN-free. Combinatia dintre Sofosbuvir și Ribavirinum nu este indicată pacienților cu HCV genotip 1.** În situațiile în care nici una dintre schemele menționate nu sunt disponibile, se acceptă și utilizarea dublei terapii cu PegIFN- α și Ribavirinum sau tripla terapie PegIFN- α , Ribavirinum și fie Tealprevirum, sau Boceprevirum la pacienții care au șanse de a răspunde la terapia dată până la apariția posibilității de administrare a schemelor cu DAAs.

Caseta 24. Scheme terapeutice ce includ utilizarea PegIFN. Opțiunea 1.

- Pacienții cu infecția cu VHC genotip 1 pot fi tratați cu o combinație din **PegIFN- α** săptămânal, **Ribavirinum** cu utilizare zilnică în doză, dependent de masa corp (1000 sau 1200 mg/zi la pacienții < 75kg sau \geq 75 kg, respectiv) și **Sofosbuvir** zilnic (400mg) cu durată 12 săptămâni (A1).



Caseta 25. Scheme terapeutice ce includ utilizarea PegIFN. Opțiunea 2.

- Pacienții cu infecția cu VHC genotip 1 pot fi tratați cu o combinație din **PegIFN- α** 180mg săptămânal, **Ribavirinum** cu utilizare zilnică (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau \geq 75 kg respectiv) și **Simeprevirum** zilnic (150mg) (A1).
- **Această combinație nu este indicată pacienților infectați cu subtipul 1a la care a fost detectată substitutia Q80K în cadrul proteazei secvențiale NS3 la inițierea investigației (analiza directă a secvențialității)** (A1).
- Simeprevirumul ar trebui administrat în combinație cu PegIFN- α și Ribavirinum timp de 12 săptămâni. PegIFN- α și Ribavirinum continuă să fie administrate încă 12 săptămâni (durata totală a tratamentului fiind de 24 săptămâni) la pacienții naivi sau la cei ce au prezența relapsului, inclusiv, pacienții cirofici, și cu administrare adițională de 36 săptămâni (durata totală a tratamentului 48 săptămâni) la non-responderi și la cei cu răspuns virusologic parțial, incluzând pacienții cirofici (B1)
- Nivelul ARN-VHC ar trebui să fie monitorizat în timpul tratamentului. **Stoparea tratamentului se indică cind nivelul ARN-VHC este \geq 25 UI/ml la săptămâna 4, 12 sau săptămână 24** (A2).

**Algoritm N2 TAV cu PEG
IFN recomandat pentru
pacienți naivi,
genotipul 1b.
Evaluare: Clasa I, Nivel A**

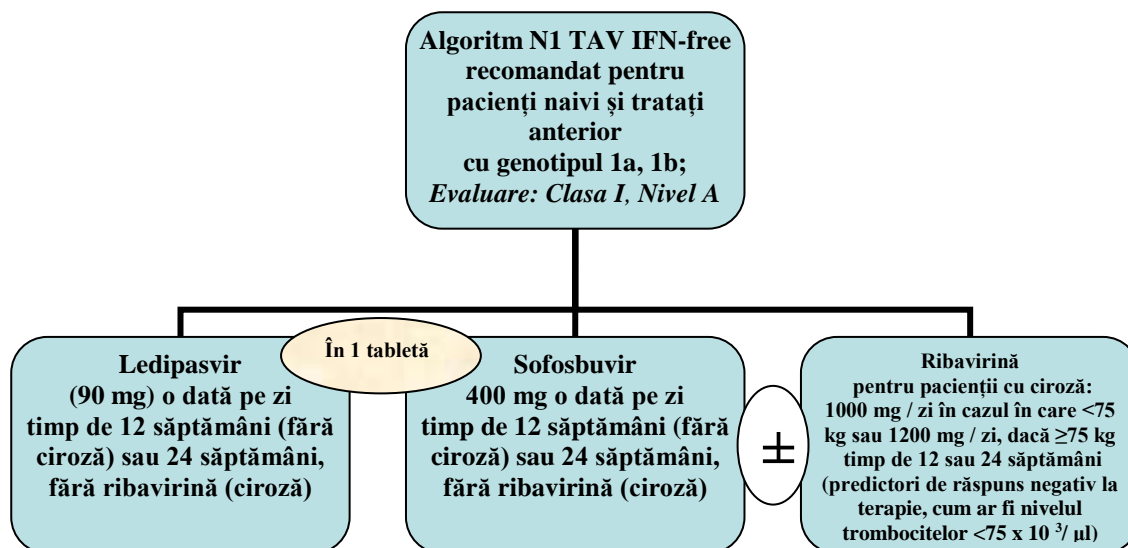
Stop tratament se indică cind nivelul ARN-VHC este ≥ 25 UI/ml la săptămâna 4, 12 sau 24 (A2).



C.2.4.6.3.3. Scheme terapeutice de tratament antiviral al infecției VHC genotip 1 cu utilizarea schemelor IFN-free

Caseta 26. Genotip 1, opțiunea 1

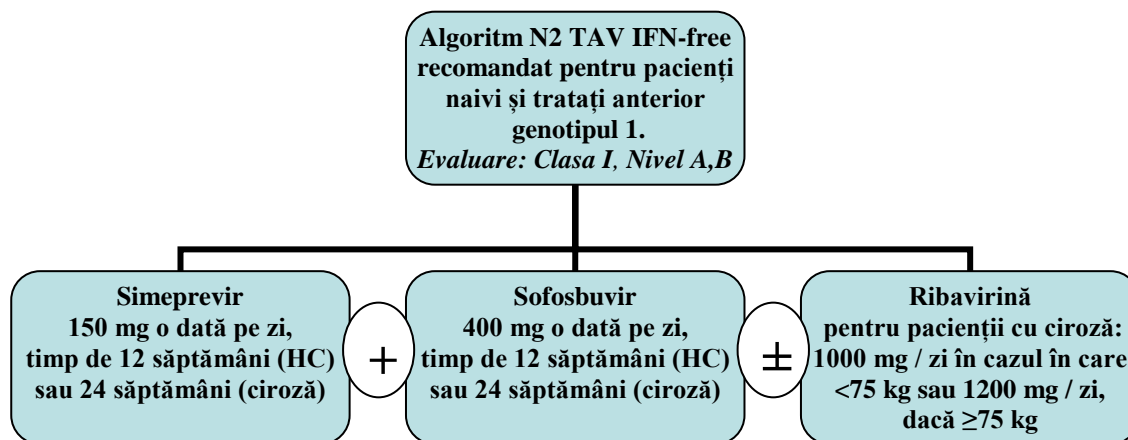
- Pacienții cu infecția cu VHC genotip 1 pot fi tratați prin schema **IFN-free** cu doza fixă, prin combinația **Sofosbuvir** 400 mg și **Ledipasvir** 90 mg în cadrul unei singure pastile, administrate o dată pe zi, prin administrare zilnică (A1).
- Pacienții **non-ciroțici, inclusiv cei naivi și cei ceare au administrat anterior tratament antiviral** trebuie să fie tratați cu combinația dată cu doza fixă fără Ribavirinum cu durata **12 săptămâni** (A1).
- Durata tratamentului poate fi micșorată la **8 săptămâni în cazul pacienților naivi non-ciroțici dacă nivelul initial al ARN-VHC < 6 mln. (6.8 log) UI/ml**. Acest lucru ar trebui îndeplinit cu mare precauție, în special la pacienții cu stadiul F3 al fibrozei prin demonstrarea veridicității și acurateței aprecierii ARN-VHC, rezultatele studiilor au demonstrat că durata de 8 săptămâni a tratamentului e suficientă pentru obtinerea unor rate înalte ale RVS (B1).
- Pacienții cu **ciroză compensată**, inclusiv cei naivi și cei ce au administrat anterior tratament antiviral trebuie să fie tratați cu combinația dată cu doza fixă și cu **Ribavirinum** (1000 sau 1200 mg la pacienții <75 kg sau ≥ 75 kg respectiv) cu durata **12 săptămâni** (A1).
- Pacienții cu **ciroză compensată** care au **contraindicații privind utilizarea ribavirinei** sau cu toleranța scăzută la aceasta ar trebui să administreze combinația din doze fixe de Sofosbuvir și Ledipasvir cu durata **24 săptămâni** (A1).
- Durata de tratament prin utilizarea combinației dintre **Sofosbuvir cu Ledipasvir** cu doze fixe și **Ribavirinum** poate fi prolongată până la **24 săptămâni la pacienții cu ciroză compensată ce anterior au administrat terapie antivirala și au predictorii de răspuns negativ** la terapie, cum ar fi nivelul trombocitelor <75 x 10³/μl (B2).



*Preparatul Ledipasvir nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor în Republica Moldova

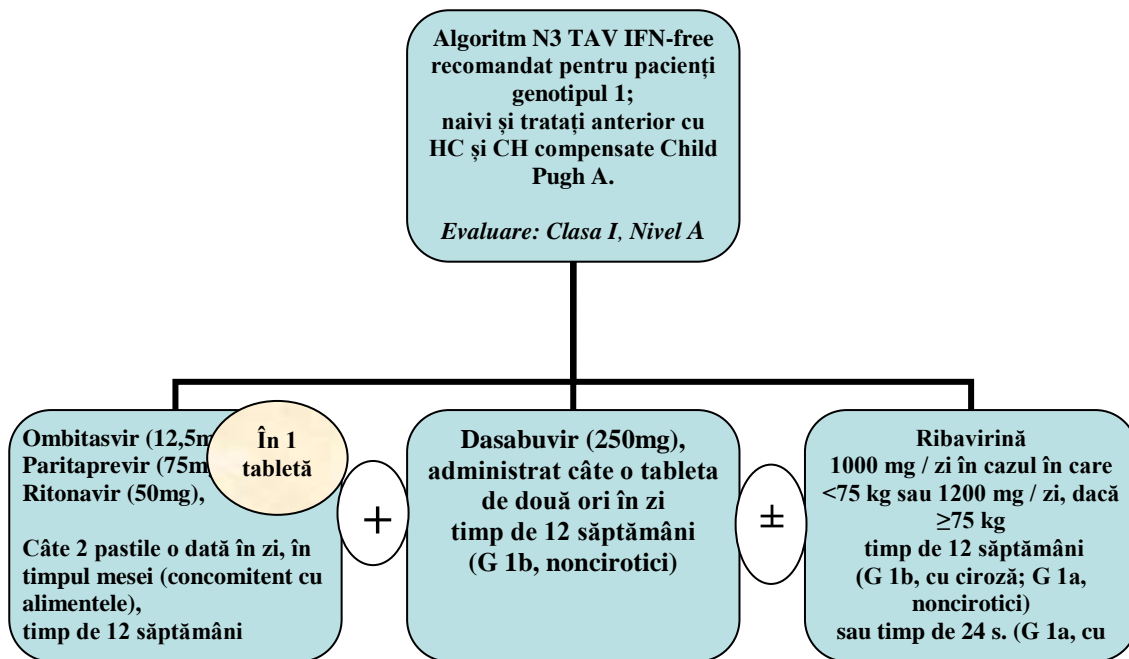
Caseta 27. Genotip 1, opțiunea 2

- Pacienții cu infecția cu VHC genotip 1 pot fi tratați prin schema IFN-free cu administrare zilnică de **Sofosbuvir** (400mg) și **Simeprevirum** (150mg) cu durată **12 săptămâni** (A1)
- În baza datelor utilizării altor scheme **IFN-free pacienților cu ciroză**, se recomandă de asociat suplimentar **Ribavirinum** administrată zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) (B1)
- La pacienții cu **ciroză compensată care prezintă contraindicații în utilizarea ribavirinei**, prelungirea duratei de tratament la **24 săptămâni** trebuie să fie luată în considerație (B1)



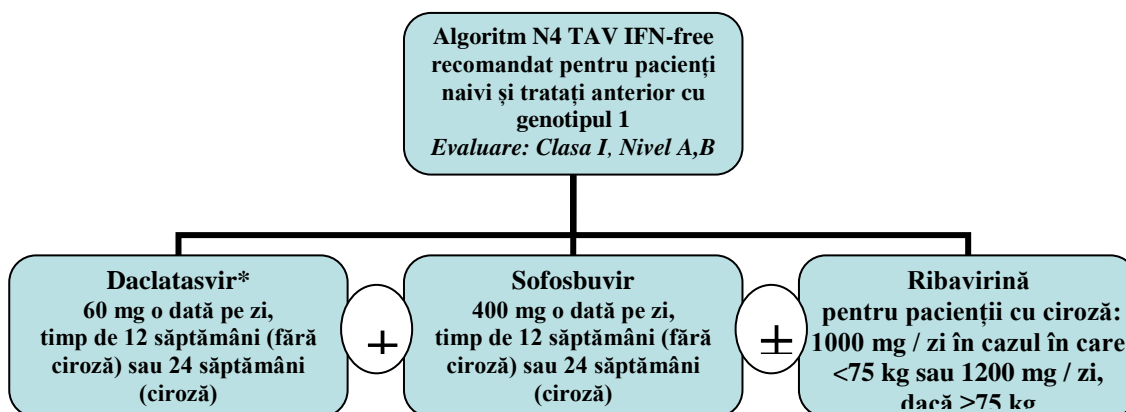
Caseta 28. Genotip 1, opțiunea 3

- Pacienții cu infecția cu VHC genotip 1 pot fi tratați prin schema **IFN-free** ce conține o combinație cu doze fixe de **Ombitasvir** (12,5mg), **paritaprevir** (75mg), și **Ritonavirum** (50mg) încadrate într-o singură pastilă, și se administrează câte 2 pastile o dată în zi, în timpul mesei (concomitent cu alimentele) și **dasabuvir** (250mg), administrat câte o tableta de două ori în zi (A1).
- **Această combinație se recomandă numai la pacienții cu HC și ciroza hepatică compensată Child Pugh A, și nu se recomandă pacienților cu boala hepatică severă cu scorul Child-Pugh B, C**
- Pacienții infectați cu subtipul **1b non-ciroțici** ar trebui să primească combinația pentru **12 săptămâni fără Ribavirinum** (A1).
- Pacienții infectați cu **subtipul 1b cu ciroză** ar trebui să primească această combinație **12 săptămâni în asociere cu Ribavirinum** administrate zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) (A1)
- Pacienții infectați cu **subtipul 1a non-ciroțici** ar trebui să primească această combinație **12 săptămâni în asociere cu Ribavirinum** administrate zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) (A1)
- Pacienții infectați cu **subtipul 1a cu ciroză** ar trebui să primească această combinație **24 săptămâni** în asociere cu Ribavirinum administrate zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) (A1)



Caseta 29. Genotip 1, opțiunea 4

- Pacienții cu infecția cu VHC genotip 1 pot fi tratați prin schema IFN-free cu administrarea zilnică de **Sofosbuvir** (400mg) și **Daclatasvir** (60mg) cu durată **12 săptămâni** (A1)
- În baza datelor utilizării altor scheme **IFN-free** pacienților cu ciroză, se recomandă de asociat suplimentar **Ribavirinum** administrată zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg, respectiv) (B1)
- La pacienții cu ciroză ce prezintă contraindicații în utilizarea ribavirinei, extinderea duratei la **24 săptămâni** trebuie să fie luată în considerație (B1)



*Preparatul Daclatasvir nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor.

Notă: 1. Evaluarea pentru pacienții cu ciroză este clasa IIa, Nivel B.

2. * Doza de Daclatasvir poate fi modificată, fiind necesară creșterea sau scăderea dozei atunci când sunt utilizate concomitent cu inductori și inhibitori ai citocromului P450 3A / 4, respectiv.

Caseta 30. Nu este recomandat pentru genotipul 1a sau 1b (<http://www.hepatitisc.uw.edu/browse/all/core-concepts>):

- **Sofosbuvir (monoterapia) și Ribavirinum** timp de 24 săptămâni.

Evaluare: Clasa IIb, Nivel A

- **Peginterferon plus Ribavirinum cu sau fără Sofosbuvir, Simeprevirum, Tealprevirum, sau Boceprevirum** pentru 12 - 48 săptămâni.

Evaluare: Clasa IIb, Nivel A

- **Monoterapie cu peginterferon, cu Ribavirinum, sau cu un medicament antiviral direct.**

Evaluare: Clasa III, Nivel A

C.2.4.6.3.4. Scheme terapeutice de tratament infecției cu VHC, genotip 2

Opțiunea de **elecție, de primă linie**, în tratamentul infecției cu VHC, genotip 2 se consideră a fi combinația **IFN-free: Sofosbuvir și Ribavirinum**. Alte opțiuni se utilizează într-o pondere mică, la pacienții non-responderi pentru opțiunea

de elecție. În cazul în care schemele IFN-free nu sunt disponibile, combinația **PegIFN-a** și **Ribavirinum** poate fi utilizată în conformitate cu recomandările EASL precedente.

Caseta 31. Genotip 2, opțiunea 1

- Pacienții cu infecția cu VHC genotip 2 trebuie să fie tratați cu **Ribavirinum** administrată zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) și administrare zilnică de **Sofosbuvir** (400mg) **12 săptămâni** (A1)
- Schema dată poate fi prelungită până la **16-20 săptămâni la pacienții cu ciroză**, în special **dacă au administrat anterior terapie antivirală** (B1)

Caseta 32. Genotip 2, opțiunea 2

- Pacienții **cu ciroză și/sau cei ce au administrat anterior terapie antivirală** pot fi tratați cu **PegIFN-a** săptămânal, **Ribavirinum** administrată zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) și **Sofosbuvir** (400mg) zilnic cu durată **12 săptămâni** (B1)

Caseta 33. Genotip 2, opțiunea 3

- Pacienții **cu ciroză și/sau cei ce au administrat anterior terapie antivirală** pot fi tratați cu scheme IFN-free, **Sofosbuvir** (400mg) zilnic și **Daclatasvir** (60mg) cu durată **12 săptămâni** (B1)

C.2.4.6.3.5. Scheme terapeutice de tratament antiviral al infecției cu VHC, genotip 3

Caseta 34. Recomandări de tratament antiviral în genotipul 3

Există trei opțiuni terapeutice care sunt disponibile în cadrul infecției cu VHC, genotip 3. **Combi-nația Sofosbuvir - Ribavirinum se consideră suboptimală, mai ales la pacienții cu ciroză care au înregistrat eșec la IFN și Ribavirinum.**

În tratamentul infecției cu VHC, genotip 3 s-a dovedit a fi utilă **tripla combinație cu PegIFN-a, Ribavirinum și Sofosbuvir.**

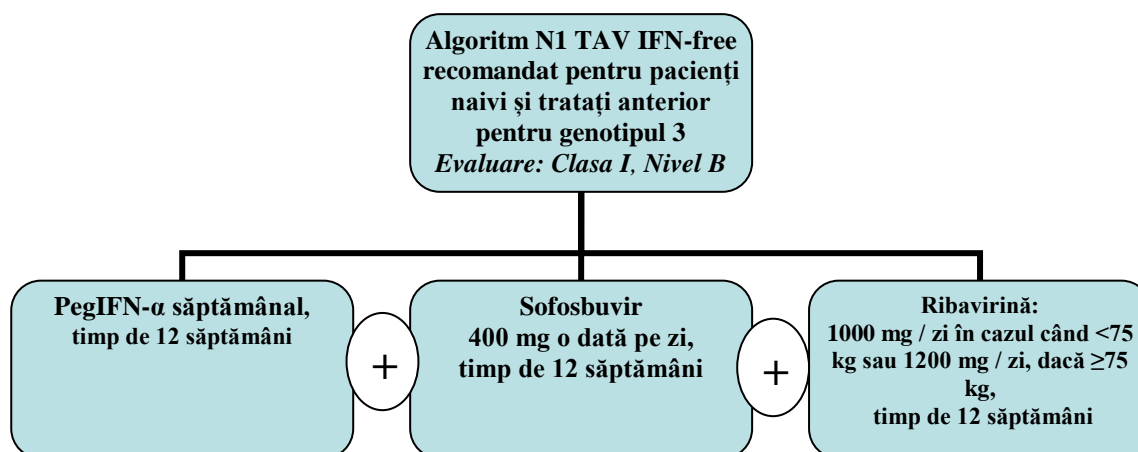
Combi-nația ce conține Sofosbuvir și dacaltasvir cu/fără Ribavirinum prezintă o altă schemă promițătoare de tratament.

Ledispavirul este considerat un agent mai puțin potent decît Daclatasvirul în vitro în prezența genotipului 3. De aceea combinația Sofosbuvir - Ledispavir nu este recomandată pacienților cu genotipul 3.

În caz de indisponibilitate a schemelor date se acceptă și utilizarea PegIFN-a și Ribavirinum conform recomandărilor precedente EASL.

Caseta 35. Genotip 3, opțiunea 1

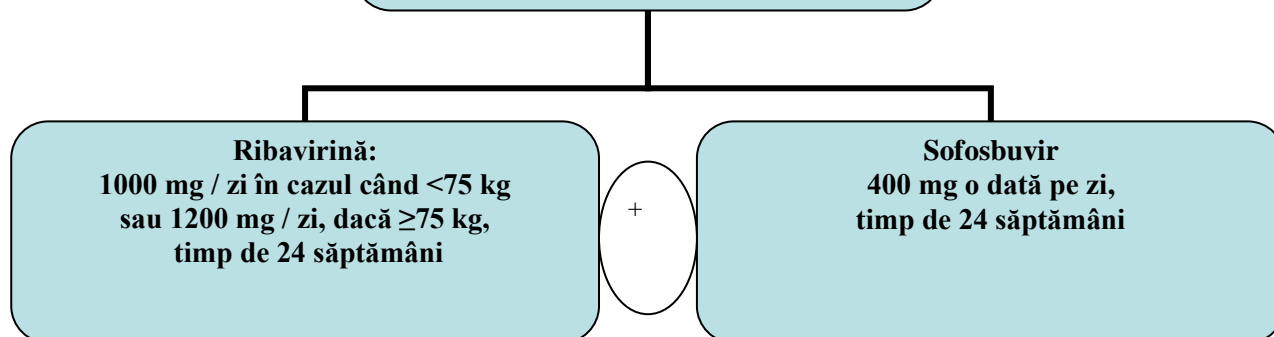
- Pacienții cu infecție cu VHC, genotip 3 pot fi tratați cu **PegIFN-a** săptămânal, **Ribavirinum** administrată zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) și **Sofosbuvir** (400mg) zilnic cu durată **12 săptămâni** (B1).
- Aceasta combinație este o metodă optimă la pacienții ce nu au reușit să obțină răspuns viral susținut (RVS) după administrarea de Sofosbuvir plus Ribavirinum (B1).



Caseta 36. Genotip 3, opțiunea 2

- Pacienții cu infecție cu VHC, genotip 3 pot fi tratați cu **Ribavirinum** administrată zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) și **Sofosbuvir** (400mg) zilnic cu durată 24 săptămâni (B1)
- Aceasta schemă terapeutică este **suboptimală în cazul pacienților cu ciroză care au primit anterior terapie antivirală sau în cazul pacienților care au eșuat în obținerea RVS după schema cu Sofosbuvir plus Ribavirinum.** Acești pacienți ar trebui să fie incluși în o schemă alternativă de tratament. (B1)

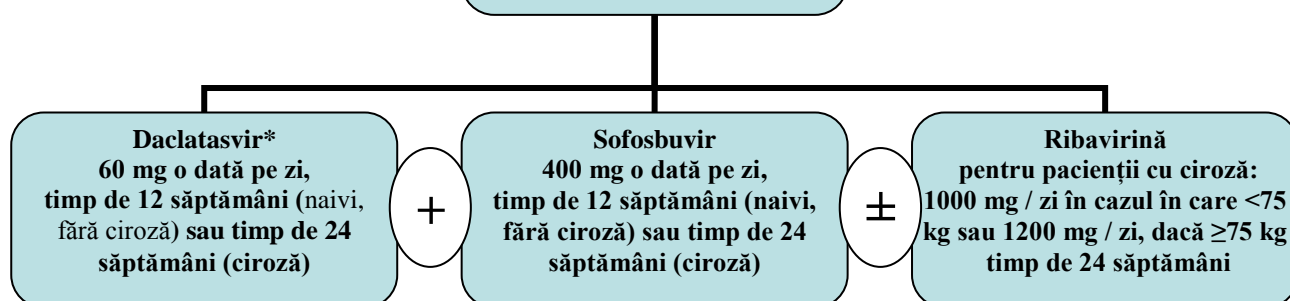
Algoritm N2 TAV IFN-free recomandat pentru pacienți naivi și tratați anterior în genotipul 3, pentru pacienți nonciroză, care nu au urmat anterior tratament cu Sofosbuvir + Ribavirină
Evaluare: Clasa I, Nivel B



Caseta 37. Genotip 3, opțiunea 3

- Pacienții **naivi, fără ciroză** pot fi tratați prin utilizarea **Sofosbuvir** (400mg) zilnic și **Daclatasvir** (60 mg) zilnic, fără PegIFN, cu durata 12 săptămâni (A1).
- Pacienți **cu ciroză, atât naivi, cât și cei care anterior au administrat terapie antivirală** ar trebui să primească combinația data, plus **Ribavirinum** zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) timp de 24 săptămâni (B1).

Algoritm N3 TAV IFN-free recomandat pentru pacienți naivi și tratați anterior pentru genotipul 3
Evaluare: Clasa I, Nivel A,B



C.2.4.6.3.6. Scheme terapeutice de tratament antiviral al infecției HCV genotip 4

Până la moment sunt disponibile șase opțiuni terapeutice ale pacienților cu infecția cu VHC genotip 4, două **regimuri care conțin IFN** și patru scheme **IFN-free**. În caz de indisponibilitate a schemelor date se accepta și utilizarea **PegIFN-α** și **Ribavirinum** conform recomandărilor precedente EASL.

Scheme terapeutice de tratament antiviral al infecției cu VHC genotipul 4 cu conținut de Peg-IFN

Caseta 38. Genotip 4, opțiunea 1

- Pacienții cu infecție HCV genotip 4 pot fi tratați cu **PegIFN-α** săptămânal, **Ribavirinum** administrată zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) și **Sofosbuvir** (400mg) zilnic cu durata 12 săptămâni (B1)

Caseta 39. Genotip 4, opțiunea 2

- Pacienții cu infecție HCV genotip 4 pot fi tratați cu **PegIFN-α** săptămânal, **Ribavirinum** administrată zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) și **Simeprevirum** (150mg) zilnic (B1).
- **Simeprevirum** ar trebui administrat **12 săptămâni** în combinație cu **PegIFN-α** și **Ribavirinum**. Ulterior **PegIFN-**

α și Ribavirinum trebuie administrate încă **12 săptămâni (durata totală a tratamentului 24 săptămâni)**, la **tratamentul pacienților naivi și la cei ce au înregistrat relaps, inclusiv** la cei cu **ciroză**, adițional sunt necesare încă **36 săptămâni de dublă terapie (durata totală a tratamentului 48 săptămâni)** de elecție în cazul **nonresponderilor sau parțial responderi, inclusiv în ciroză (B1)**

- Nivelul ARN-VHC ar trebui să fie monitorizat pe toată durata tratamentului. Stoparea tratamentului se indică cind nivelul ARN-VHC este >25 UI/ml la săptămână 4, 12 sau săptămână 24 (A2)

Scheme terapeutice de tratament antiviral al infecției cu VHC genotipul 4 IFN-free

Caseta 40. Genotip 4, opțiunea 1

- Pacienții cu infecția cu VHC **genotip 4** pot fi tratați prin schema IFN-free cu doza fixă, prin combinația **Sofosbuvir 400mg și Ledipasvir 90mg**, doza fixă, în cadrul unei singure pastile, prin administrare zilnică (A1).
- Pacienții **non-ciroțici**, inclusiv cei naivi și cei ce au administrat anterior tratament antiviral ar trebui să fie tratați cu combinația data, cu doza fixă fără Ribavirinum cu durata 12 săptămâni (A1)
- În conformitate cu datele obținute în studiul infecției cu VHC genotip 1 **pacienții cu ciroză compensată**, inclusiv cei naivi și cei ce au administrat anterior tratament antiviral ar trebui să fie tratați cu combinația cu doza fixă cu durata 12 săptămâni **și Ribavirinum** (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) (B1).
- Pacienții cu ciroză compensată ce au contraindicații privind utilizarea ribavirinei sau cu toleranța scăzută la aceasta ar trebui să administreze combinație din doze fixe de **Sofosbuvir și Ledipasvir** cu durata 24 săptămâni fără Ribavirinum (B1)
- În conformitate cu datele obținute în studiul infecție HCV genotip 1 ,durata de tratament prin utilizarea combinației din Sofosbuvir, Ledipasvir și Ribavirinum cu doze fixe poate fi prolongată până la 24 săptămâni la pacienții ce anterior au administrat terapie antivirală cu ciroză compensată și raspuns predictor negativ la terapie, cum ar fi nivelul trombocitelor <75x10³/μl (B1)

Caseta 41. Genotip 4, opțiunea 2

- Pacienții fără ciroză, cu infecția cu VHC genotip 4 pot fi tratați prin schema **IFN-free**, cu combinația de **Ombitasvir (12,5mg), paritaprevir (75mg) și Ritonavirum (50 mg)** prezente în cadrul unei singure pastile (2tab/zi, în timpul mesei) și Ribavirinum (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv), cu durata **12 săptămâni**, fără dasabuvir (A1).
- Pacienții cu infecția cu VHC genotip 4, cu **ciroză** pot fi tratați prin schema **IFN-free**, cu combinația de **Ombitasvir (12,5mg), paritaprevir (75mg) și Ritonavirum (50 mg)** prezente în cadrul unei singure pastile (2tab/zi în timpul mesei) și Ribavirinum (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv), cu **durata 24 săptămâni**, fără dasabuvir , în continuare cu monitorizarea noilor informatii (B1).

Caseta 42. Genotip 4, opțiunea 3

- Pacienții cu infecția cu VHC genotip 4 pot fi tratați prin schema IFN-free cu administrarea zilnică de **Sofosbuvir (400mg) și Simeprevirum (150mg) cu durata 12 săptămâni** (B2)
- Bazindu-ne pe alte scheme IFN-free în ciroza, se asociază **Ribavirinum** administrată zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg, respectiv) (B2)
- La pacienții cu ciroză ce prezintă contraindicații în utilizarea ribavirinei, extinderea duratei la 24 săptămâni trebuie să fie luată în considerație (B2)

Caseta 43. Genotip 4, opțiunea 4

- Pacienții cu infecția cu VHC genotip 4 pot fi tratați prin schema IFN-free cu administrarea zilnică de **Sofosbuvir (400mg) și Daclatasvir (60mg) cu durata 12 săptămâni** (B2)
- Bazindu-ne pe alte scheme IFN-free în ciroza, se asociază **Ribavirinum** administrată zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) (B2)
- La pacienții cu ciroză ce prezintă contraindicații în utilizarea ribavirinei, extinderea duratei la 24 săptămâni trebuie să fie luată în considerație (B2)

C.2.4.6.3.7. Scheme terapeutice de tratament antiviral al infecției cu VHC genotip 5 și 6

În cadrul tratamentului infecției HCV genotip 5 și 6 exista trei opțiuni terapeutice: **tripla combinație PegIFN-a, Ribavirinum și Sofosbuvir**, schema **IFN-free Sofosbuvir și Ledispavir**, și **Sofosbuvir și Daclatasvir**. În caz de indisponibilitate a schemelor date se **acceptă și utilizarea PegIFN-a și Ribavirinum conform recomandărilor precedente EASL**.

Caseta 44. Genotip 5 și 6, opțiunea 1

Pacienții cu infecția cu VHC, genotip 5 și 6 pot fi tratați cu **PegIFN- α săptămânal, Ribavirinum administrată zilnic** (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau \geq 75 kg respectiv) și **Sofosbuvir** (400mg) zilnic cu durata 12 săptămâni (B1).

Caseta 45. Genotip 5, opțiunea 2

Pacienții cu infecția cu VHC, genotip 5 și 6 pot fi tratați prin **schema IFN-free** cu doza fixă, prin combinația **Sofosbuvir 400mg și Ledipasvir 90mg în cadrul unei singure pastile**, prin administrare unică zilnică (A1).

Pacienții **non-cirofici**, inclusiv cei naivi și cei ce au administrat anterior tratament antiviral ar trebui să fie tratați cu combinația cu doza fixă **fără Ribavirinum cu durata 12 săptămâni** (B1).

În conformitate cu datele obținute în studiul infecție HCV genotip 1 pacienții cu **ciroză compensată**, inclusiv cei naivi și cei ce au administrat anterior tratament antiviral trebuie să fie tratați cu **combinația data cu doza fixă și Ribavirinum** (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau \geq 75 kg respectiv) **timp de 12 săptămâni** (B1).

Pacienții cu **ciroză compensată ce au contraindicații privind utilizarea ribavirinei** sau cu toleranță scăzută la aceasta trebuie să administreze **combinație din doze fixe de Sofosbuvir și Ledipasvir cu durata 24 săptămâni fără Ribavirinum** (B1).

În conformitate cu datele obținute în studiul infecție HCV genotip 1, durata de tratament prin utilizarea combinației din Sofosbuvir, Ledipasvir și Ribavirinum cu doze fixe poate fi prolongată până la 24 săptămâni la pacienții ce anterior au administrat terapie antivirală cu ciroză compensată și răspuns predictor negativ la terapie, cum ar fi nivelul trombocitelor <75x10³/ μ l (B1).

Caseta 46. Genotip 5, opțiunea 3

- Pacienții cu infecția cu VHC genotip 5 și 6 pot fi tratați prin schema **IFN-free** cu administrarea zilnică de **Sofosbuvir (400mg) și Daclatasvir (60mg)** cu durata 12 săptămâni (B1).
- Bazându-ne pe alte scheme IFN-free, în ciroză se asociază **Ribavirinum** administrată zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau \geq 75 kg respectiv) (B1).
- La pacienții cu ciroză ce prezintă contraindicații în utilizarea ribavirinei, extinderea duratei la 24 săptămâni trebuie să fie luată în considerație (B1).

C.2.4.6.3.8. Monitorizarea pacienților pe parcursul tratamentului antiviral**Caseta 47. Monitorizarea eficacității terapiei**

- Pentru monitorizarea nivelului ARN-VHC înainte de inițierea terapiei, pe parcursul acesteia cât și după e necesară metoda **PCR în regim real time cu limita inferioară de detecție < 15 IU/ml** (A1)
- În cazul pacienților tratați cu tripla combinație cu PegIFN- α , Ribavirinum și Sofosbuvir cu durata 12 săptămâni, nivelul ARN-VHC ar trebui să fie determinat inițial, la săptămână a 4 și a 12 de terapie (la finalul terapiei), cât și la 12 și 24 săptămâni după finisarea terapiei (A2).
- În cazul pacienților tratați cu tripla combinație cu Peg IFN- α , Ribavirinum și Simeprevirum (12 săptămâni plus 12 sau plus 36 săptămâni cu Peg IFN- α și Ribavirinum) nivelul ARN-VHC trebuie determinat inițial, la săptămâna a 4-a, a 12 și a 24 (finisarea tratamentului la pacienții naivi și cei cu relaps), săptămână 48 (finisarea tratamentului la nonresponderi și la cei cu răspuns parțial), cât și la 12 și 24 săptămâni după finisarea terapiei (A2)
- În cazul pacienților ce se tratează cu scheme **IFN-free**, nivelul ARN-VHC ar trebui determinat inițial la săptămână a 2-a (evaluarea aderenței), a 4-a, a 12-a sau a 24-a (la finisarea tratamentului la pacienții cu durata 12 săptămâni, respectiv 24) și la săptămână 12 și 24 după finisarea terapiei (A2).

Caseta 48. Reguli de stopare a terapiei

- În caz de utilizare a triplei combinații cu **Peg IFN- α , Ribavirinum și Simeprevirum**, tratamentul ar trebui **întrerupt** dacă nivelul **ARN-VHC este \geq 25 IU/ml la săptămână 4, 12 sau 24** de terapie (A2)
- Ar trebui să se ia în considerație trecerea imediată la un alt agent DAAs și IFN sau scheme IFN-free fără inhibitor de proteaze (B1)
- Reguli stricte privind alte scheme nu au fost stabilite (A1)

Caseta 49. Monitorizarea siguranței terapiei

- Femeiele de vîrstă reproductivă și/sau partenerii lor trebuie să utilizeze metode sigure și efective de contracepție în timpul administrării schemelor ce conțin Ribavirinum cât și pentru o perioadă de **6 luni după finisarea tratamentului** (A1).
- Pacienții ce primesc dubla terapie cu PegIFN- α și Ribavirinum trebuie monitorizați privind prezența efectelor adverse clinice la fiecare vizită la medic, în timp ce efectele adverse hematologice necesită verificare la săptămână 2 și a 4 de terapie, ulterior la intervale de 4-8 săptămâni (A1).
- **Funcția renală necesită a fi evaluată** regulat la pacienții ce administrează **Sofosbuvir** (B1).
- În cazul utilizării preparatului **Simeprevirum** se poate asocia **prurit și o creștere a bilirubinei indirecte fără elevarea**

ALT (A1).

- În cazul utilizării combinației **Ritonavirum** boosted paritaprevir, Ombitasvir și dasabuvir rar se poate înregistra elevarea bilirubinei indirecte (A1)
- La pacienții cu insuficiența renală moderată sau severă ce administrează Simeprevirum, Sofosbuvir și Ledipasvir sau Daclatasvir nu este necesar de ajustat doza acestora. Doza corespunzătoare a Sofosbuvirului la pacienții cu RFG<30ml/min/1,73m² nu este încă stabilită (B2)
- La pacienții cu insuficiența hepatică ușoară, moderată sau severă (Child Pugh C) ce administrează Sofosbuvir și Ledipasvir sau Daclatasvir nu este necesar de ajustat doza acestora (B2)
- Dat fiind că la pacienții cu insuficiența hepatică severă s-a observat potențarea efectului paritaprevir, Ombitasvir, siguranța utilizării acestora necesită studii (B2)

Caseta 50. Monitorizarea interacțiunilor medicamentoase

- Pacienții cu **comorbidități** ce necesită administrarea de **preparate concomitente** trebuie să fie evaluați în privința eficacității și toxicității acestora cât și **aprecierea interacțiunilor** medicamentoase pe parcursul terapiei (A1)
- În caz dacă este posibil, e necesar **de exclus co-medicația** pe parcursul terapiei HCV, sau dacă nu e posibil de înlocuit cu un alt medicament alternativ cu potențiale interacțiuni mai minore (B1)

Caseta 51. Măsuri de amplificare a complianței la tratament

- Tratamentul HCV ar trebui să fie oferit de o echipă multidisciplinară cu experiența în aprecierea și tratamentul HCV (A1)
- Pacienții infectați cu HCV ar trebui să fie consiliați privind importanța complianței în obținerea RVS (A1)
- În cazul pacienților cu nivel socioeconomic scăzut sau emigranților, serviciu de suport social ar trebui să fie parte componentă a managementului clinic HCV (B2)
- La persoanele utilizatoare active de droguri intravenos, accesul la programe speciale de minimalizare a efectelor e necesar (A1)
- Suportul voluntarilor ar trebui să fie evaluat ca o posibilitate de îmbunătățire a managementului clinic HCV (B2)
- Pacienților se recomandă abținerea de la utilizarea alcoolului pe durata terapiei antivirale. Pacienții ce continuă consumul de alcool în timpul tratamentului ar trebui să li se acorde suport adițional (A1)
- Tratamentul HCV poate fi luat în considerație la pacienții utilizatori activi de droguri, cu condiția dacă ei doresc, sunt apti și complianți de vizite regulate la medic, dar trebuie de evaluat posibile interacțiuni medicamentoase cu medicamente indicate sau nu (A1).

Caseta 52. Monitorizarea post-tratament a pacienților ce obțin RVS

- Pacienții non-cirolici cu RVS ar trebui reevaluați privind nivelul ALT și ARN-VHC la 48 săptămâni posttratament, ulterior înlăturării din lista de evidență (B1).
- Pacienții cu ciroză și pacienții cu fibroza avansată (F3) cu RVS ar trebui să efectueze screening-ul HCC fiecare 6 luni prin USG (B1).
- Ar trebui de efectuat ghiduri privind managementul hipertensiunii portale cu dilatarea varicoasă a venelor în pofida faptului că hemoragia din varice se întâlnește rar la pacienții ce au obținut RVS (dacă sunt evidențiate și alte posibile cauze de boala hepatică sunt prezente și persistă) (A2).
- Pacienții ce continuă utilizarea de droguri nu ar trebui să fie excluși din tratamentul antiviral dat fiind riscul reinfecției (B1).
- Riscul de reinfecție ar trebui explicat indivizilor cu comportament riscant, cu scopul de îmbunătățire a complianței (B1).
- După obținerea RVS, monitoring-ul privind reinfecția HCV prin evaluarea ARN-VHC trebuie efectuat la utilizatori de droguri, bărbați ce întrețin relații sexuale cu alți bărbați, cu comportament riscant (B2).

Caseta 53. Tratamentul repetat în cazul non-responderilor

- Pacienții care **nu au răspuns la combinația PegIFN-α și Ribavirinum** trebuie să fie retratați ca **tratament naiv**, în conformitate cu recomandările prezente în funcție de genotip (A1)
- Pacienții infectați cu **HCV genotip 1 care nu au răspuns la tripla combinație PegIFN-α, Ribavirinum și Tealprevirum/Boceprevirum** ar trebui să fie tratați repetat cu **schemele IFN-free** Sofosbuvir și Ledipasvir sau Sofosbuvir și Daclatasvir, cu Ribavirinum cu durată 12 săptămâni (A1)
- Recomandările privind retratamentul pacienților după eșecul la preparatele DAAs de generația 2 sunt bazate pe dovezi indirecte și necesită reactualizare (A1)
- Pacienții ce au înregistrat eșec la preparatele HCV generația 2 ce conțin DAA, cu/fără PegIFN-α, cu/fără Ribavirinum, ar trebui tratați cu scheme IFN-free pentru 12 săptămâni cu Ribavirinum conform masa/kg. Extinderea terapiei la 24 săptămâni cu Ribavirinum se poate lua în considerație în special la pacienții cu boala hepatică avansată, inclusiv fibroza (F3) și ciroza (F4) (B2)
- Pacienții ce au înregistrat eșec la Sofosbuvir monoterapie sau în combinație cu Ribavirinum sau PegIFN-α și

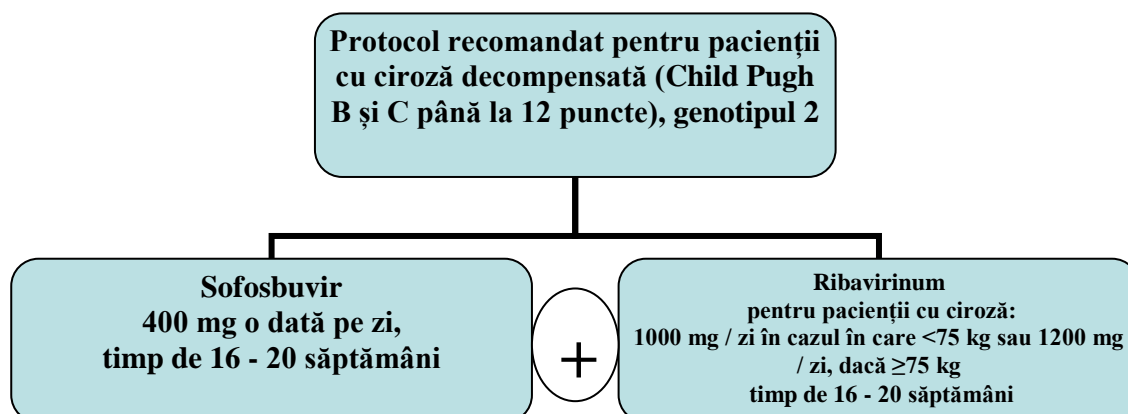
Ribavirinum pot fi supuși terapiei repetate cu Sofosbuvir plus Simeprevirum (genotipul 1 sau 4), Sofosbuvir plus Daclatasvir (toate genotipurile) sau Sofosbuvir plus Ledipasvir (genotipul 1,4,5 și 6) sau cu Ritonavirum boosted paritaprevir, Ombitasvir și Dasabuvir (genotip 1) sau cu Ritonavirum boosted Paritaprevir, și Ombitasvir (genotip 4) (B2)

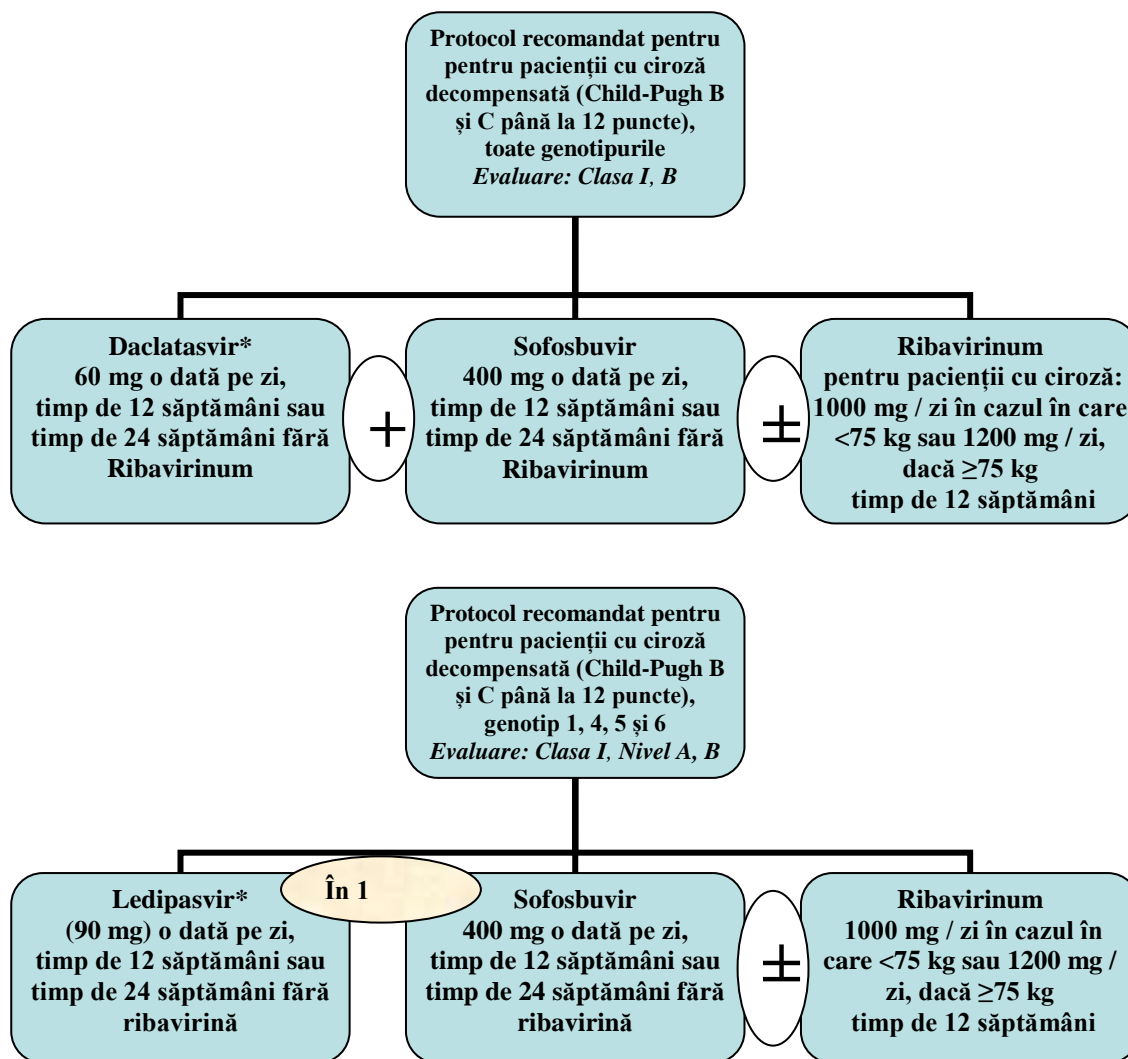
- Pacienții infectați cu HCV genotip 1 sau 4 care au înregistrat eșec la schemele ce includ PegIFN- α , Ribavirinum și Simeprevirum ar trebui să fie retratați cu Sofosbuvir și Daclatasvir sau Ledipasvir (B2)
- Pacienții infectați cu HCV care au înregistrat eșec la schemele ce include PegIFN- α , Ribavirinum și Daclatasvir necesită retratament cu Sofosbuvir și Simeprevirum (genotip 1 sau 4). În cazul pacienților infectați cu alte genotipuri se preferă combinația Sofosbuvir și Daclatasvir (genotip 2,3,5 și 6) sau Sofosbuvir și Ledipasvir (genotip 5 și 6)(B2)
- Pacienții infectați cu HCV genotip 1 sau 4 care au înregistrat eșec la schemele ce includ Sofosbuvir și Simeprevirum ar trebui să fie retratați cu combinația Sofosbuvir și Daclatasvir sau Ledipasvir (B2)
- Pacienții infectați cu HCV care au înregistrat eșec la schemele ce includ Sofosbuvir și Ledipasvir pot fi retratați cu Sofosbuvir și Simeprevirum (genotip 1 sau 4). În cazul pacienților infectați cu alte genotipuri se preferă combinația Sofosbuvir și Daclatasvir (genotip 2,3,5 și 6) sau Sofosbuvir și Ledipasvir (genotip 5 și 6) cu durata 24 săptămâni (B2)
- Pacienții infectați cu HCV genotip 1 care au eșuat la tripla combinație cu Ritonavirum boosted paritaprevir, , Ombitasvir și dasabuvir necesită retratament cu regimurile bazate pe Sofosbuvir, Sofosbuvir și Simeprevirum , Sofosbuvir și Daclatasvir sau Sofosbuvir și Ledipasvir (B2)
- Pacienții infectați cu HCV genotip care au înregistrat eșec la dubla combinație cu Ritonavirum boosted Paritaprevir, Ombitasvir necesita retratament cu regimurile bazate pe Sofosbuvir, Sofosbuvir și Simeprevirum, Sofosbuvir și Daclatasvir sau Sofosbuvir și Ledipasvir (B2)
- Ca o metodă alternativă la pacienții ce nu necesită tratament în mod urgent, pot aștepta noi opțiuni terapeutice (A1)
- Eficacitatea și siguranța triplei combinații a regimurilor ce contin Sofosbuvir, un inhibitor al proteazei NS3 și un inhibitor al proteazei NS5A la pacienții ce au înregistrat eșec la regimurile ce conțin DAA rămâne necunoscută(B2)
- Nu exista dovezi care să demonstreze utilitatea realizării testelor de apreciere a rezistenței înainte de inițierea tratamentului (B2)

C.2.4.6.3.9. Tratamentul pacienților cu boala hepatică severă

Caseta 54. Pacienții cu ciroză decompensată fără indicații la tansplant hepatic

- Pacienții cu ciroză decompensată (Child Pugh B și C până la 12 puncte) care nu sunt incluși în lista de așteptare privind efectuarea transplantului hepatic și **fără prezența comorbidităților care pot influența supraviețuirea**, pot fi tratați cu **Sofosbuvir și Ribavirinum** pe durata 16-20 săptămâni (**genotip 2**), doză fixă a combinației **Sofosbuvir și Ledipasvir (genotip 1, 4, 5 și 6)** sau **combinație Sofosbuvir și Daclatasvir (toate genotipurile)**, ambele în asociere cu Ribavirinum în doza conform masă / corp, **pentru 12 săptămâni** (B1)
- Pacienții cu ciroză decompensată ce prezintă **contraindicații în utilizarea Ribavirinum sau cu toleranța scăzută la aceasta** ar trebui să administreze **combinația cu doză fixă de Sofosbuvir și Ledipasvir (genotip 1,4,5 și 6) sau combinație de Sofosbuvir și Daclatasvir (toate genotipurile) pentru 24 săptămâni fără Ribavirinum** (B1)





*Preparatele Daclatasvir și Ledopasvir nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor.

Caseta 55. Pacienții cu HCC ce nu prezintă indicații la efectuarea transplantului hepatic

- Deși informații privind beneficiul terapiei antivirale pe termen lung în privința reducerii riscului HCC la pacienții ce suportă rezecția sau ablația HCC asociat HCV nu sunt suficient studiate, acești pacienți frecvent manifestă fibroză avansată și necesită terapie antivirală conform ghidurilor curente (B2)

Caseta 56. Pacienții ce prezintă indicații pentru efectuarea transplantului hepatic

- Pacienții incluși în lista de așteptare privind transplantul hepatic necesită tratament antiviral în scop de prevenire a reinfecției (A1)
- Tratamentul antiviral se efectuează conform Protocolului Național corespunzător

Caseta 57. Recidiva post-transplant

- Toți pacienții cu recidiva infecției HCV posttransplant ar trebui priviți ca potențiali candidați la efectuarea terapiei (A1)
- Tratamentul antiviral se efectuează conform Protocolului Național corespunzător

C.2.4.6.3.10. Tratamentul pacienților din grupuri speciale

Caseta 58. Coinfecția HBV

- Pacienții ar trebui să fie tratați cu aceleași scheme de tratament, aplicând aceleași reguli conform monoinfecției HCV (B1)
- Dacă nivelul de replicare al VHB manifestă niveluri semnificative, în timpul cât și după clearanța HCV, poate fi indicată terapia cu analogi nucleotidici sau nucleozidici HBV (B1)

Caseta 59. Manifestările mediate prin complexe-îmune ale HCV

- Tratamentul limfomei HCV asociate ar necesita utilizarea schemelor IFN-free, dar prognosticul în obținerea RVS

nu este bine cunoscut. Efectul terapiei antivirale noi împreună cu depleția celulelor B necesită studii adiționale. Este necesar de implementat o cale interdisciplinară cu un monitoring al funcției hepatice. (B1)

- În scopul tratamentului crioglobulinemiei mixte și patologiei renale asociate infecției HCV este necesar de luat în considerație Terapia antivirală. Rolul rituximabului în patologia renală asociată infecției HCV necesită evaluare. Inhibiția rapidă a replicării HCV și obținerea unor rate mari de RVS necesită o corelare cu răspunsul la injuria renală și crioglobulinemia. Monitoringul atent al reacțiilor adverse este necesar (B1)

C.2.4.6.3.11. Pacienții cu comorbidități

Caseta 60. Pacienții ce necesită hemodializa

- Pacienții hemodializați, în special cei ce sunt potențiali candidați pentru efectuarea transplantului renal, ar trebui luați în considerare la terapia antivirală (B1)
- Acești pacienți ar trebui să administreze tratament cu scheme IFN-free, dacă e posibil ribavirin-free pentru o durată de 12 săptămâni în absența cirozei, și 24 săptămâni în ciroză (B1)
- Simeprevirum, Daclatasvir și combinația Ritonavirum boosted Paritaprevir, Ombitasvir și Dasabuvir sunt metabolizate la nivel hepatic astfel că pot fi utilizați în boala renală severă (A1)
- Sofosbuvir nu ar trebui administrat pacienților cu RFG <30ml/min/1,73m² sau în stadiul final al insuficienței renale până la acumularea de date noi (B2)
- Necesitatea de ajustare a dozelor DAAs în infecția cu VHC la pacienții supuși dializei nu este cunoscută, nu există date referitor la siguranța și eficacitatea acestora în populație. Aceste medicamente ar trebui administrate cu precauție la pacienții cu insuficiența renală severă, și doar în situații cu pericol de viață. (B1)

Caseta 61. Recipienți de organe solide non-hepatice

- Tratamentul infecției HCV înainte de efectuarea transplantului renal contribuie la scăderea mortalității și morbidității prin patologia hepatică, și poate preveni disfuncțiile renale legate de HCV. La necesitate cînd e posibil se administrează tratament antiviral la potențiali candidați pentru transplant renal înainte de includerea lor în lista de așteptare, cu scheme IFN-free, la posibilitate ribavirin-free pentru 12 săptămâni la pacienți în absența cirozei și 24 săptămâni la pacienții ciroțici (Child Pugh A). Nu există date referitor la eficacitatea și siguranța tratamentului în acest grup de pacienți și necesitatea de ajustare a dozei DAAs nu este cunoscută. Aceste medicamente trebuie utilizate cu mare precauție iar Sofosbuvir nu trebuie administrat pacienților cu RFG <30ml/min/1,73m² până la acumularea de date noi (B1)
- La recipienții de organ solid nonhepatic ce au indicații la administrarea de terapie anti HCV se preferă schemele IFN free urmărind recomandările de mai sus, managementul interacțiunilor medicamentoase cu tacrolimus și ciclosporina. (B2)

Caseta 62. Hemoglobinopatii

- Indicațiile tratamentului anti-HCV pentru pacienții cu/fără hemoglobinopatii sunt la fel (A1)
- Pacienții cu hemoglobinopatii ar trebui să fie tratați cu scheme IFN-free, **fără ribavirinum** (B1)
- Regimurile terapeutice anti HCV care pot fi utilizate la pacienții cu hemoglobinopatii sunt identice ca la pacienții fără (B1)
- Cînd este necesară administrarea de Ribavirinum, se efectuează un monitoring minuțios și poate fi utilizată transfuzia de singe la necesitate (B2)

Caseta 63. Hemoragia

- Indicațiile tratamentului anti-HCV pentru pacienții cu/fără hemoragie sunt la fel (A1)
- Interacțiunile medicamentoase în coinfecția HCV-HIV la pacienții ce administrează agenți antiretrovirali necesită selecția minuțioasă a agentului (A1)

Caseta 64. Monitorizarea pacienților netratați și a pacienților cu eșec la terapie

- Este necesară o Monitorizare regulată a pacienților HCV netratați și a pacienților cu au înregistrat eșec la terapie (A1)
- Metodele non-invasive în aprecierea stadiului fibrozei sunt cele mai indicate în monitoring la intervale determinate (A1)
- La pacienții cu ciroză screening-ul HCC trebuie să fie continuat nelimitat (A1)

C.2.4.6.3.12. Interacțiunile medicamentoase dintre preparatele cu acțiune directă în tratamentul HCV cu alte preparate medicamentoase

Tabelul 14a. Interacțiunile medicamentoase dintre preparatele cu acțiune directă în tratamentul HCV și antiretroviralele HIV

Clasa	Preparatul	SIM	DCV*	SOF	SOF/LDV*	3D*
NRTIs	Abacavir	•	•	•	•	•

	Didanozin*	•	•	•	•	•
	Emtricitabinum	•	•	•	•	•
	Lamivudin	•	•	•	•	•
	Stavudin*	•	•	•	•	•
	Tenofoviri disoproxili fumaras	•	•	•	•	•
	Zidovudinum	•	•	•	•	•
NNRTIs	Efavirenz**	•	•	•	• *	•
	Etravirin**	•	•	•	•	•
	Nevirapin**	•	•	•	•	•
	Rilpivirin**	•	•	•	• *	•
Inhibitori de protease	Atazanavir** ;	•	•	•	• *	•
	Atazanavir**/Ritonavirum	•	•	•	• *	•
	Darunavir/Ritonavirum;	•	•	•	• *	•
	Darunavir/Cobicistat**	•	•	•	• *	•
	Fosamprenavir**	•	•	•	• *	•
	Lopinavirum	•	•	•	• *	•
Saquinavir**	•	•	•	• *	•	
Inhibitori entryl integrale	Dolutegravirum	•	•	•	•	•
	Elvitegravir**/cobicistat**	•	•	•	• *	•
	Maraviroc**	•	•	•	•	•
	Raltegravir**	•	•	•	•	•

** Preparatele Didanozin, Stavudin, Atazanavir, Cobicistat, Fosamprenavir, Saquinavir, Dolutegravir, Elvitegravir, Maraviroc, Raltegravir nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor în RM.

SIM-Simeprevirum; DCV-Daclatasvir; SOF-Sofosbuvir; SOF/LDV- Sofosbuvir plus Ledipasvir; 3D Ritonavirum boosted paritaprevir, plus Ombitasvir si dasabuvir.

*Cunoscut sau anticipat putem aștepta concentrații crescute ale Tenofoviri disoproxili fumaras-ului cu regimurile boosted si cu efavirenz si rilpivirine cind este administrat cu Sofosbuvir si Ledipasvir, cu mare atenție, monitorizarea funcției renale fiind necesară

Legenda: culoarea verde : interacțiune clinică semnificativă nu este așteptată. Rosie: aceste medicamente nu trebuie să fie administrate concomitent. Roz: posibilele interacțiuni medicamentoase pot necesita ajustarea dozelor, monitoring adițional

- Anumite medicamente pot necesita ajustare de doze in dependența de funcția hepatică. Va rugam consultați prospectul medicamentului.
- Simbolul dependent de culoare (verde, rosu, roz) raportat la importanța clinica a interacțiunilor medicamentoase se bazeaza pe www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). Pentru detalii privind interacțiuni farmacocinetice, ajustare de doze ne referim catre site-ul menționat.

Tabelul 14b. Interacțiunile medicamentoase dintre preparatele cu acțiune directă în tratamentul HCV și remediile narcotice relaxante

Preparatul	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Amfetamină**	•	•	•	•	•
Cannabis**	•	•	•	•	•
Cocaine**	•	•	•	•	•
Diamorphine**	•	•	•	•	•
Diazepamum	•	•	•	•	•
Gamma-hidroxi-butirat**	•	•	•	•	•
Ketaminum	•	•	•	•	•
MDMA (extasy)**	•	•	•	•	•
Methamphetamine**	•	•	•	•	•
Phenciclidina**	•	•	•	•	•
Temazepam**	•	•	•	•	•

** Preparatele Amfetaminii, Cannabis, Cocaine, Diamorphine, Gamma-hidroxi-butirat, MDMA(extasy), Metaamphetamine, Phenciclidina, Temazepam nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor în RM.

SIM-Simeprevirum; DCV-Daclatasvir; SOF-Sofosbuvir; SOF/LDV- Sofosbuvir plus Ledipasvir; 3D Ritonavirum boosted paritaprevir, plus Ombitasvir si dasabuvir.

Legenda: culoarea verde : interacțiune clinică semnificativă nu este așteptată. Roz: posibilele interacțiuni medicamentoase pot necesita ajustarea dozelor, monitoring adițional

- Anumite medicamente pot necesita ajustare de doze in dependența de funcția hepatică. Va rugam consultați prospectul medicamentului.
- Simbolul dependent de culoare (verde, rosu, roz) raportat la importanța clinica a interacțiunilor medicamentoase se bazeaza pe www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). Pentru detalii privind interacțiuni farmacocinetice, ajustare de doze ne referim catre site-ul menționat.

Tabelul 14c. Interacțiunile medicamentoase dintre preparatele cu acțiune directă în tratamentul HCV și remediile hipolipemiante

Preparatul	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Atorvastatin	•	•	•	•	•
Bezafibrat**	•	•	•	•	•
Ezetimibum**	•	•	•	•	•
Feofibrate**	•	•	•	•	•
Fluvastatin	•	•	•	•	•
Gemfibrozil**	•	•	•	•	•
Lovastatinum	•	•	•	•	•
Pitavastatin**	•	•	•	•	•
Pravastatin**	•	•	•	•	•
Rosuvastatinum	•	•	•	•	•
Simvastatinum	•	•	•	•	•

** Preparatele Bezafibrat, Ezetimibe, Feofibrate, Gemfibrozil, Pitavastatin, Pravastatin, nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor în RM.

Tabelul 14d. Interacțiunile medicamentoase dintre preparatele cu acțiune directă în tratamentul HCV și remediile cu acțiune asupra sistemului nervos central

Preparatul	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Antidepresante: Amitriptilinum	•	•	•	•	•
Citalopram**	•	•	•	•	•
Duloxetine**	•	•	•	•	•
Escitalopramum	•	•	•	•	•
Fluoxetinum	•	•	•	•	•
Paroxetinum	•	•	•	•	•
Sertralinum	•	•	•	•	•
Trazodone**	•	•	•	•	•
Trimipraïne**	•	•	•	•	•
Venlafaxinum	•	•	•	•	•
Antipsihotice: Amisulpiridinum**	•	•	•	•	•
Aripiprazol**	•	•	•	•	•
Chlorpromazinum	•	•	•	•	•
Clozapinum	•	•	•	•	•
Flupentixol**	•	•	•	•	•
Haloperidolum	•	•	•	•	•
Olanzepinum	•	•	•	•	•
Quetiapinum	•	•	•	•	•
Risperidonum	•	•	•	•	•

** Preparatele Citalopram, Duloxetine, Trazodone, Trimipraïne, Amisulpirid, Aripiprazol, Flupentixicol nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor în RM.

SIM-Simeprevirum ; DCV-Daclatasvir ; SOF-Sofosbuvir ; SOF/LDV- Sofosbuvir plus Ledipasvir ; 3D Ritonavirum boosted paritaprevir, plus Ombitasvir si dasabuvir.

Legenda: culoarea verde : interacțiune clinică semnificativă nu este așteptată. Rosie: aceste medicamente nu trebuie să fie administrate concomitent. Roz: posibilele interacțiuni medicamentoase pot necesita ajustarea dozelor, monitoring adițional

- Anumite medicamente pot necesita ajustare de doze în dependența de funcția hepatică. Va rugăm consultați prospectul medicamentului.
- Simbolul dependent de culoare (verde, rosu, roz) raportat la importanța clinică a interacțiunilor medicamentoase se bazează pe www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). Pentru detalii privind interacțiuni farmacocinetice, ajustare de doze ne referim către site-ul menționat.

Tabelul 14e. Interacțiunile medicamentoase dintre preparatele cu acțiune directă în tratamentul HCV și remediile cu acțiune asupra sistemului cardiovascular

	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Antiariitmice: Amiodaronum	•	•	•	•	•
Digoxinum	•	•	•	•	•
Flecainida**	•	•	•	•	•
Vernakalant**	•	•	•	•	•
Anticoagulante și Antiplachetare: Clopidogrelum	•	•	•	•	•
Dabigatran**	•	•	•	•	•
Warfarinum	•	•	•	•	•
Beta-blocatori: Atenololum	•	•	•	•	•
Bisoprololum	•	•	•	•	•
Propranololum	•	•	•	•	•
Blocatori de calciu: Amlodipinum	•	•	•	•	•
Diltiazemum	•	•	•	•	•
Nifedipinum	•	•	•	•	•
Remedii antihypertensive: Aliskiren**	•	•	•	•	•
Candesartanum	•	•	•	•	•
Doxazosinum	•	•	•	•	•
Enalaprilum	•	•	•	•	•

** Preparatele Flecainida, Vernalanat, Dabigatran, Aliskiren, nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor în RM.

SIM-Simeprevirum ; DCV-Daclatasvir ; SOF-Sofosbuvir ; SOF/LDV- Sofosbuvir plus Ledipasvir ; 3D Ritonavirum boosted paritaprevir, plus Ombitasvir și dasabuvir.

Legenda: culoarea verde : interacțiune clinică semnificativă nu este așteptată. Rosie: aceste medicamente nu trebuie să fie administrate concomitent. Roz: posibilele interacțiuni medicamentoase pot necesita ajustarea dozelor, monitoring adițional

- Anumite medicamente pot necesita ajustare de doze în dependența de funcția hepatică. Va rugăm consultați prospectul medicamentului.
- Simbolul dependent de culoare (verde, rosu, roz) raportat la importanța clinică a interacțiunilor medicamentoase se bazează pe www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). Pentru detalii privind interacțiuni farmacocinetice, ajustare de doze ne referim către site-ul menționat.

Tabelul 14f. Interacțiunile medicamentoase dintre preparatele cu acțiune directă în tratamentul HCV și remediile imunodepresante

	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Azathioprinum	•	•	•	•	•
Ciclosporinum	•	•	•	•	•
Etanercept	•	•	•	•	•
Everolimus	•	•	•	•	•
Mycofenolat	•	•	•	•	•
Sirolimus**	•	•	•	•	•

Tacrolimus	•	•	•	•	•
------------	---	---	---	---	---

**** Preparatul Sirolimus nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor în RM.**

SIM-Simeprevirum ; DCV-Daclatasvir ; SOF-Sofosbuvir ; SOF/LDV- Sofosbuvir plus Ledipasvir ; 3D Ritonavirum boosted paritaprevir, plus Ombitasvir si dasabuvir.

Legenda: culoarea verde : interacțiune clinică semnificativă nu este așteptată. Rosie: aceste medicamente nu trebuie să fie administrate concomitent. Roz: posibilele interacțiuni medicamentoase pot necesita ajustarea dozelor, monitoring adițional

- Anumite medicamente pot necesita ajustare de doze in dependența de funcția hepatică. Va rugam consultați prospectul medicamentului.
- Simbolul dependent de culoare (verde, rosu, roz) raportat la importanța clinica a interacțiunilor medicamentoase se bazeaza pe www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). Pentru detalii privind interacțiuni farmacocinetice, ajustare de doze ne referim catre site-ul menționat.

Tabelul 15.Recomadarile terapiei antivirale în caz de monoinfecție HCV sau HCV/HIV coinfecție la pacienții cu hepatita cronică C fără prezența cirozei, tratament naiv sau eșec la terapia cu PegIFN-α și Ribavirinum

Genotipul	PegIFN α , RBV și Sofosbuvir	PegIFN α , RBV și Simeprevirum	Sofosbuvir și RBV	Sofosbuvir, Simeprevirum, RBV	Sofosbuvir și Ledipasvir	Ritonavirum, paritaprevir, Ombitasvir și dasabuvir	Ritonavirum, paritaprevir, Ombitasvir	Sofosbuvir și Simeprevirum	Sofosbuvir, daclarasvir
1a	12sapt	12 sapt apoi PegIFN α și RBV 12 sapt (naivi și relaps) și 36 sapt (nonresponderi sau partial)	Nu	HC=12sapt / CH=24sapt	8-12 sapt fără RBV	12sapt fără RBV	-	12 sapt fără RBV	12 sapt fără RBV
1b	12sapt		Nu	HC=12sapt/CH=24sapt		12 sapt fără RBV			
2	12sapt	-	12 sapt		-	-	-	-	12 sapt fără RBV
3	12sapt	-	24sapt		-	-	-	-	12 sapt fără RBV
4	12sapt	12 sapt apoi PegIFN α și RBV 12 sapt (naivi și relaps) și 36 sapt (nonresponderi sau partial)	-		12 sapt fără RBV	-	12 sapt fără RBV	12 sapt fără RBV	12 sapt fără RBV
5 sau 6	12sapt	-	-		12 sapt fără RBV	-	-	-	12 sapt Fără RBV

Tabelul 16. Recomandarile terapiei antivirale în caz de monoinfecție HCV sau HCV/HIV coinfecție la pacienții cu hepatita cronică C cu prezența cirozei compensate (Child-pugh A), tratament naiv sau eșec la terapia cu PegIFN- α și Ribavirinum

Genotipul	PegIFN α RBV și Sofosbuvir	PegIFN α , RBV și Simeprevirum	Sofosbuvir și RBV	Sofosbuvir și Ledipasvir	Ritonavirum, paritaprevir, Ombitasvir, dasabuvir	Ritonavirum, paritaprevir, Ombitasvir	Sofosbuvir și Simeprevirum	Sofosbuvir și daclarasvir
1a	12sapt	12 sapt apoi PegIFN α și RBV 12 sapt (naivi și relaps) și 24 sapt (nonresponderi sau partial)	Nu	12sau 24 sapt fără RBV sau 24 sapt cu RBV dacă sunt predictorii negativi de raspuns la tratament	24sapt fără RBV	-	12 sapt cu RBV sau 24 sapt fără RBV	12 sapt cu RBV sau 24 sapt fără RBV
1b	12sapt		Nu		12 sapt fără RBV			
2	12sapt	-	16-20 sapt	-	-	-	-	12 sapt fără RBV
3	12sapt	-	-	-	-	-	-	24 sapt fără RBV
4	12sapt	12 sapt apoi PegIFN α și RBV 12 sapt (naivi și relaps) și 24 sapt (nonresponderi sau partial)	-	112sau 24 sapt fără RBV sau 24 sapt cu RBV dacă sunt predictorii negativi	-	24 sapt fără RBV	12 sapt cu RBV sau 24 sapt fără RBV	112 sapt cu RBV sau 24 sapt fără RBV
5 sau 6	12sapt	-		12sau 24 sapt fără RBV sau 24 sapt cu RBV dacă sunt predictorii negativi	-	-	-	12 sapt cu RBV sau 24 sapt fără RBV

Tabelul 17. Tipuri de răspuns la tratamentul antiviral cu dubla terapie în HCV C

<i>Răspuns virusologic rapid (RVR)</i>	ARN-VHC nedetectabil la 4 săptăm. de la inițierea tratamentului
<i>Răspuns virusologic timpuriu (EVR) complet</i>	Lipsa RVR, dar ARN-VHC, nedetectabil la 12 săptăm.
<i>Răspuns virusologic timpuriu (EVR) parțial</i>	Lipsa RVR, ARN-VHC detectabil la 12 săptăm., dar cu o scădere față de valoarea inițială $\geq 2 \log_{10}$.
<i>Răspuns virusologic lent (DVR)</i>	ARN-VHC detectabil la 12 săptăm., dar cu o scădere față de valoarea inițială $\geq 2 \log_{10}$ și nedetectabil la săptăm. 24, se menține până la sfârșit
<i>Nonresponder (NR)</i>	Răspuns virusologic absent (nul): scăderea ARN-VHC cu $< 2 \log_{10}$ la 12 săptămâni de tratament, menținerea ARN-VHC sub tratament, fără a scădea sub valoarea inițială cu $> 2 \log_{10}$
<i>Răspuns virusologic parțial (PR)</i>	Scădere a ARN-VHC pe parcursul tratamentului cu $> 2 \log_{10}$ față de valoarea inițială, dar menținut pozitiv pe toată durata tratamentului

<i>Breakthrough (întreruperea efectului)</i>	Negativarea pasageră a ARN- VHC sub tratament (obținerea EVR), dar cu repositivarea ulterioară – ARN- VHC devine detectabil în cursul tratamentului
<i>Răspuns virusologic la sfârșitul tratamentului (EOT)</i>	ARN- VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului
<i>Răspuns virusologic susținut (SVR)</i>	Menținerea ARN- VHC nedetectabil în ser la 24 săpt. de la sfârșitul tratamentului, determinat printr-o metodă cu sensibilitate de cel puțin 50 UI/ml
<i>Recădere (Relapse)</i>	Relapsul se stabilește la bolnavii care finisează tratamentul cu succes (nedetectarea ARN- VHC la sfârșitul tratamentului), dar la care ulterior apare reactivarea virusului și nu se determină SVR. Pozitivarea ARN- VHC după obținerea răspunsului viral la sfârșitul tratamentului, în perioada dintre EOT și 24 săpt. de la întreruperea lui
<i>Recădere</i>	Reaparitia oricăruia dintre semne după anularea terapiei
<i>Răspuns biochimic</i>	Normalizarea nivelului ALT, AST
<i>Răspuns histologic</i>	Scăderea scorului necroinflamator cu mai mult de două puncte față de valoarea de strat și regresivitatea sau staționarea fibrozei .

Notă:

- Relapsul la tratamentul combinat cu Peg INF- α plus Ribavirinum se atestă la 15 – 25% din pacienți. Bolnavii cu relaps stabilit după terapia antivirală standard combinată răspund pozitiv la tratamentul repetat în același regim în 32-53% cazuri.
- După datele majorității trialurilor persoanele cu genotipul 1, care înainte nu au răspuns la tratamentul cu Peg INF- α plus Ribavirinum, la terapia repetată dau răspuns pozitiv în 4% – 14% cazuri.

C.2.5. Supravegherea pacienților cu HC și CH de etiologie HCV

Tabelul 18. *Supravegherea pacienților cu HCV C de către medicul de familie*

Intervenții și proceduri de diagnostic	Indicații	Frecvența
Obligatoriu:		
Control la medicul de familie	La toți bolnavii cu HCV C	2 ori/an
Hemoleucogramă, trombocite		2 ori/an
ALT, AST		2 ori/an
Bilirubină		O dată/an
Albumină, protrombină		O dată/an
Alfa-fetoproteină		O dată/an
USG organelor abdominale		O dată/an
ECG, microradiografia cutiei toracice, analiza generală a urinei		O dată/an
Recomandabil:		
Anti-VHC, Anti-VHC Ig M, AgHBs, anti-HBc și anti-HBs	Concretizarea diagnozei	O dată/an
<ul style="list-style-type: none"> • Colesterol, uree, glucoză serică • Fosfatază alcalină, GGTP • Proteina totală și fracțiunile ei 	Precizarea funcției hepatice, diagnosticarea complicațiilor	O dată/an
<ul style="list-style-type: none"> • FEGDS 	Screeningul complicațiilor și depistarea patologiei concomitente	O dată/an

Tabelul 19. *Supravegherea pacienților cu HCV C de către medicul-specialist*

Intervenții și proceduri de diagnostic	Indicații	Frecvența
Obligatoriu:		
Control la gastroenterolog, hepatolog	Evidența evoluției bolii	2 ori/an
Hemoleucograma, trombocite	Evaluarea gradului de activitate, stadiului bolii, screeningul complicațiilor, apariția bolilor asociate	2 ori/an
ALT, AST, bilirubina, protrombina, albumina, GGTP, fosfataza alcalină, colesterol total, TG, glucoza, ureea		2 ori/an
ARN VHC, test cantitativ, metoda PCR, în regim <i>real-time</i>	Ghidarea calitativă a tratamentului antiviral, de asemenea, aprecierea	La 4, 12, 24 săptămâni de la inițierea

	răspunsului viral în finalul tratamentului și „răspunsul virusologic susținut” (SVR) peste 24 de săptămâni după sistarea terapiei.	tratamentului antiviral, la finalul tratamentului, și peste 24 săptămâni după sistarea terapiei antivirale
α-fetoproteina	Screeningul carcinomului hepatocelular	2 ori/an
USG organelor abdominale	Evaluarea evoluției bolii, excluderea carcinomului hepatic	2 ori/an
FEGDS sau R-scoopia esofagului și a stomacului	Screeningul complicațiilor și depistarea patologiei concomitente	1-2 ori/an
ECG, microradiografia cutiei toracice, analiza generală a urinei	Depistarea patologiei concomitente	1-2 ori/an
Recomandabil		
Markerii virali: <ul style="list-style-type: none"> • AgHBs, anti-HBc, anti-HBs • Ac anti-VHS tip 1,2 Ig M, anti-VCM 	Depistarea posibilei asocieri între HCV C și infecția cu VHB, VHS, tipurile 1, 2, VCM	După indicații
<ul style="list-style-type: none"> • Autoanticorpi: ANA, AMA, anti-SMA, anti-LKM, antitireoglobulină, antiperoxidază etc. • Crioglobuline 	Determinarea manifestărilor autoimune și extrahepatice	
Fe seric, transferina, feritina	Pentru excluderea hemocromatozei	
Ceruloplasmina, Cu seric și urinar	Pentru excluderea bolii Wilson	
T și B limfocite, Ig A, Ig M, Ig G, CIC	Aprecierea statusului imun umoral și celui celular	
FIBROMAX	Evaluarea stadializării, gradului de necroinflamație, steatozei hepatice	După indicații (după finisarea TAV)
✓ USG Doppler a sistemului portal	Evaluarea prezenței/evoluției hipertensiunii portale.	O dată/an
✓ Tomografia computerizată (±cu introducerea contrastului)	Diagnosticul diferențial, excluderea carcinomului hepatic, Screeningul complicațiilor (sistemului portal)	După indicații
✓ Rezonanța magnetică nucleară	Diagnosticul diferențial, excluderea carcinomului hepatic Screeningul complicațiilor	După indicații
✓		

C.2.6. Complicații HC și CH de etiologie HCV (subiectul protocoalelor separate)

Caseta 65. Complicațiile HC și CH de etiologie HCV <ul style="list-style-type: none"> • Hemoragia digestivă superioară • Sindromul de hipersplenism • Sindromul hepatopulmonar • Sindromul hepatocardial • Sindromel hepatorenal • Encefalopatia grad diferit • Tromboza v.porta/v.splenică • Insuficiența hepatică • Carcinomul hepatocelular
--

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

Personal:

<p>D.1. Instituții de asistență medicală primară</p>	<ul style="list-style-type: none"> • medic de familie; • asistenta medicală de familie; • laborant. <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; • acces pentru USG abdominală; • acces pentru FEGDS; • laborator clinic și biochimic standard pentru: analiză generală a sângelui, trombocite, analiză generală a urinei, glucoză, colesterol total, protrombină, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, α-fetoproteină; • acces pentru analize imunologice și virusologice: AgHBs, anti-HBc, anti-VHC, anti-VHD. <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatoprotectori: silimarinum, Acidum ursodeoxycholicum, Phospholipidum, Soluție alcoolică BioR, pacovirinum. • Antifibrozanți: Pentoxifyllinum. • Aminoacizi (<i>per os</i>): Arginini aspartas, Ademetioninum.
<p>D.2. Instituții/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic-gastroenterolog /hepatolog certificat sau, în lipsa acestuia, infecționist/hepatolog certificat; • medic-specialist în diagnosticul funcțional; • radiolog; • medic de laborator; • asistente medicale. <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; • aparat pentru USG abdominală; • fibrogastroduodenoscop; • cabinet radiologic; • laborator clinic și biochimic pentru: analiză generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiză generală a urinei, glucoză, protrombină, timp de protrombină (Quick), INR, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, proteină totală și fracțiile ei, albumina, Na, K, Cl, Fe seric, transferină, uree, creatinină, fibrinogen, HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide; • laborator imunologic pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D, a markerilor bolilor hepatice autoimune: ANA, AMA, SMA, anti-LKM etc.; • acces pentru efectuarea examinărilor: USG-Doppler, TC, RMN, scintigrafia hepatosplenică, ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD – prin PCR . <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatoprotectori: silimarinum, Acidum ursodeoxycholicum, Phospholipidum, soluția alcoolică BioR, pacovirinum. • Antifibrozanți: Pentoxifyllinum. • Aminoacizi (<i>per os</i>): Arginini aspartas, Ademetioninum.
<p>D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească: secții de terapie și secții de boli infecțioase ale spitalelor raionale, municipale</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • internist; • medic-specialist în diagnostic funcțional; • medic-specialist în ultrasonografie și endoscopie; • medic-imagist; • asistente medicale; • acces la consultații calificate: gastrolog/hepatolog, infecționist, psihoneurolog, nefrolog, endocrinolog, chirurg/gastrochirurg. <p>Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; • aparat pentru USG abdominală; • fibrogastroduodenoscop; • cabinet radiologic; • laborator clinic și biochimic pentru: analiză generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiză generală a urinei, glucoză, protrombină, timp de protrombină (Quick), INR, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, proteină totală și fracțiile ei, albumină, Na, K, Cl, Fe seric, transferină, uree, creatinină, fibrinogen, lipidogramă: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide;

	<ul style="list-style-type: none"> laborator imunologic pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D, a markerilor autoimuni: ANA, AMA, SMA, anti-LKM etc.; acces pentru efectuarea examinărilor: USG-Doppler, TC, RMN, scintigrafia hepatosplenică, ADN VHB, ARN VHC, ARN HDV prin PCR.
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> Enumerate pentru tratament la nivel de instituții consultative de diagnostic, preponderent pentru introducere parenterală; Aminoacizii: Arginini aspartas, Aminoacizii în combinații cu cantitatea joasă de triptofan, tirozina, metionina, fenilalanina 10%, Ademetioninum Soluții de electroliți și coloide: K, Na, Dextran 70 etc.
D.4. Instituții de asistență medicală spitalicească: secții de gastrologie/hepatologie ale spitalelor municipale și republicane; IMSP - Spitalul Clinic Republican, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, Spitalul clinic Municipal "Sfântă Treime"	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> gastrolog/hepatolog; medic-specialist în diagnostic funcțional; medic-specialist în ultrasonografie și endoscopie; medic-imagist; asistente medicale; acces la consultații calificate: psihoneurolog, nefrolog, endocrinolog, chirurg/gastrochirurg.
	<p>Aparate, utilaj:</p> <p>Aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; aparat pentru USG abdominală; fibrogastroduodenoscop; cabinet radiologic; laborator clinic și biochimic pentru: analiză generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiză generală a urinei, glucoză, protrombină, timp de protrombină (Quick), INR, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, proteină totală și fracțiile ei, albumină, Na, K, Cl, Fe seric, transferină, uree, creatinină, fibrinogen, HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide; endoscopie cu ligaturarea sau cu sclerozarea varicelor esofagiene; laparoscopie; colangiografie endoscopică retrogradă; angiografie; puncție-biopsie hepatică; tomografie spiralată; laborator de urgență; laborator virusologic (determinarea cantitativă de ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD și virusuri hepatotrope); laborator bacteriologic.
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> Enumerate pentru tratament la nivel de instituții consultative de diagnostic, preponderent pentru introducere parenterală; Antivirale: interferoanele pegilate, Ribavirinum, preparate antivirale DAAs; Aminoacizii: Arginini aspartas, Aminoacizii în combinații cu cantitatea joasă de triptofan, tirozina, metionina, fenilalanina 10%, Ademetioninum Soluții de electroliți și de coloide: K, Na, Dextran 70 etc.

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A îmbunătăți depistarea pacienților cu infecția VHC printre persoanele din grup de risc	1.1. Proporția persoane din grup de risc supuse screeningului pentru depistarea infecției VHC pe parcursul unui an	Numărul persoanelor din grupul de risc supuse screeningului pentru depistarea infecției VHC pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de persoane din grupul de risc pentru dezvoltarea infecției VHC care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		1.2. Proporția pacienților depistați cu infecție VHC pe parcursul unui an	Numărul pacienților depistați cu infecție VHC pe parcursul	Numărul total de persoane din grupul de risc pentru dezvoltarea

Nr.	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
			ultimului an x 100	infecției VHC care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	A spori măsurile profilactice în domeniul prevenirii progresării infecției VHC cronice	2.1. Proporția pacienților cu infecție VHC cronică cărora pe parcursul unui an, în mod documentat, li s-a oferit informație de către medicul de familie (discuții, ghidul pacientului etc.) privind factorii de risc progresării bolii hepatice	Numărul pacienților cu infecție VHC cronică, în mod documentat, li s-a oferit informație de către medicul de familie (discuții, ghidul pacientului etc.) privind factorii de risc al progresării bolii hepatice pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHC cronică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		2.2. Proporția pacienților cu infecție VHC cronică cărora pe parcursul unui an, în mod documentat, li s-au fost luate indicatori de profilaxie (de nota tabelul unde sunt reflectate indicatori)	Numărul pacienților cu infecție VHC cronică cărora, în mod documentat, li s-au fost luate indicatori de profilaxie pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHC cronică cărora, li s-au fost luate indicatori de profilaxie pe parcursul ultimului an
3.	A spori calitatea examinării pacienților cu HCV C	3.1. Proporția pacienților cu infecție VHC cronică la care au fost formate fișiere pentru inițierea TAV conform recomandărilor “PCN HCV C la adult” în condiții de ambulatoriu pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu infecție VHC cronică la care au fost formate fișiere pentru inițierea TAV conform recomandărilor “PCN HCV C la adult” în condiții de ambulatoriu pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHC cronică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
4.	A spori calitatea tratamentului pacienților cu HCV C	4.1. Proporția pacienților cu infecție VHC cronică supuși tratamentului antiviral conform recomandărilor “PCN HCV C la adult” pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu infecție VHC cronică supuși tratamentului antiviral conform recomandărilor “PCN HCV C la adult” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHC cronică care se află la supravegherea medicului specialist pe parcursul ultimului an
		4.2. Proporția pacienților cu infecție VHC cronică tratați cu preparate antivirale conform recomandărilor “PCN HCV C la adult” pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu infecție VHC cronică tratați cu preparate antivirale conform recomandărilor “PCN HCV C la adult” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHC cronică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
4.	A reducă ponderea complicațiilor la pacienții	4.1. Proporția pacienților cu infecție VHC cronică	Numărul pacienților cu infecție VHC	Numărul total de pacienți cu infecție

Nr.	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
	cu infecție VHC cronică	care pe parcursul unui an au dezvoltat ciroză și carcinom hepatocelular	cronică care au dezvoltat ciroză și carcinom hepatocelular pe parcursul ultimului an x 100	VHC cronică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		4.2. Rata mortalității prin infecția VHC cronică pe parcursul unui an	Numărul de decese prin infecția VHC cronică pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHC cronică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an

ANEXE

Anexa 1. Principiile alimentației raționale

- Folosiți o alimentație variată, incluzând, în primul rând, produsele de origine vegetală, și nu animală.
- Consumați pâine produsă din cereale, paste făinoase, orez sau cartofi de câteva ori în zi.
- Tindeți spre o varietate cât mai largă de fructe și de legume, consumate preponderent în stare proaspătă (cel puțin 400 g exceptând cartofii).
- Mențineți-vă greutatea corporală în limitele recomandate (indicele masei corporale de la 20 la 25), inclusiv prin aplicarea efortului fizic adecvat în fiecare zi. Indicele masei corporale (IMC) se calculează după următoarea formulă: $IMC = \text{masa corporală (kg)} / \text{talia (înălțimea)}^2 (m)$.
- Țineți sub control consumul de grăsimi, care să nu depășească 30% din totalul caloriilor ingerate, substituind maximal grăsimile de origine animală cu cele de origine vegetală sau cu margarine fine.
- Înlocuiți carnea grasă și derivatele ei cu fasole, leguminoase (mazăre, năut, linte, soia), pește, carne de pasăre sau carne slabă.
- Preferați lapte și produse lactate (chefir, brânză, lapte bătut, iaurt, lapte acru, telemea) degresate și nesărate.
- Selectați pentru uz curent produsele care conțin cantități mici de zahăr, reduceți consumul de zahăr rafinat, prin limitarea dulciurilor și a băuturilor răcoritoare.
- Ingestia de alcool (în cazul în care nu sunt indicații pentru excludere) nu trebuie să depășească 50 ml alcool tărie (45-50%) sau 200-250 ml vin cu 10-12% alcool, sau 500 ml bere cu 2,5% alcool (în medie 0,5 g/kg de etanol).
- Preparați alimente prin metode securizate și igienice. Reducerea cantităților de grăsimi folosite se obține dacă bucatele se prepară în baie de aburi, prin fierbere, la cuptor sau în cuptorul cu microunde.

Anexa 2. Ghidul pacientului cu HCV C

Ficatul este cel mai mare organ din corpul omenesc, este situat în cadrantul superior pe dreapta a abdomenului, este acoperit de coaste. Cântărește 1500 g, ceea ce înseamnă 1/50 parte din masa corpului. Anatomic este format din 4 lobi: lobul stâng și lobul drept, lobul pătrat și lobul caudat. Lobul drept este de aproximativ 6 ori mai mare decât stângul.

Ficatul este un organ foarte important pentru viață, îndeplinește rolul de filtru pentru organismul uman.

REȚINEȚI funcțiile ficatului:

- Sintetizează proteinele, factorii de coagulare ai sângelui, hemoglobina, componentele sistemului imun.
- Participă la metabolizarea grăsimilor, glucidelor, apei și a vitaminelor.
- Participă la buna funcționare a sistemului endocrin (metabolismul hormonilor).
- Formarea și eliminarea bilei, fără care nu se poate efectua digestia alimentelor.
- Acumularea și păstrarea diverșilor compuși necesari organismului uman: glicogenul (rezerva de glucoză a organismului), grăsimi, microelemente.
- Detoxificarea diverșilor compuși care pătrund în organism din mediul înconjurător (inclusiv, a medicamentelor).

Ce este hepatita cronică C?

Hepatita cronică C este o boală inflamatorie hepatică, determinată de virusul hepatic C, cu durată de mai mult de 6 luni, cu potențial de progresare spre ciroză hepatică.

Cauzele hepatitei cronice:

Cel mai frecvent hepatita cronică se dezvoltă în urma acțiunii îndelungate a virusurilor hepatice (B, C, D), a alcoolului, a medicamentelor (din diverse grupe farmaceutice), precum și a unor mecanisme autoimune.

Uneori cauza hepatitei cronice nu poate fi depistată și atunci maladia este numită neclasificabilă ca virală sau autoimună.

Căile de transmitere a infecției cu VHC sunt: *percutanată* (prin introducerea intravenoasă a medicamentelor și a drogurilor cu utilaj medical nesteril, prin tatuaje, piercingul, acupunctură, prin manopere chirurgicale, stomatologice, în caz de transplant de organe și țesuturi), *sexuală* (contacte sexuale/homosexuale neprotejate cu persoane infectate cu virusul HCV îndeosebi cu viremia înaltă), *perinatală* (de la mama infectată cu VHC la copilul nou-născut).

Persistența VHC și cronicizarea hepatitei depinde de factorii virali (mărimea inoculului, calea de transmitere, nivelul viremiei, genotipul viral) și ai gazdei (sexul – rata de cronicizare este mai mare la bărbați), vârsta (infectarea la vârsta mai înaintată), coinfecția cu VHB sau HIV, asocierea etilismului, prezența unui deficit imun.

Care sunt semnele hepatitei cronice?

În majoritatea cazurilor, hepatita cronică o lungă perioadă de timp poate decurge fără careva manifestări clinice. Doar în 20%-30% din cazuri pacienții pot prezenta careva semne.

Acuzele unui bolnav cu hepatită cronică:

- Oboseală în timpul zilei (astenia fizică).
- Slăbește (scăderea masei corporale).
- Subfebrilitate (temperatura corpului se ridică).
- Scăderea capacității de muncă.
- Balonarea burtei, repede în timpul mesei (Scăderea apetitului și disconfort în abdomen).
- Îngălbenirea pielii, ochilor (Icter sclerilor, tegumentelor)
- Scaunul devine deschis la culoare sau alb, urina de culoare "bere" (scaunul acolic, urina – întunecată)
- Dureri musculare.
- Dureri în chiituri (articulații).
- Erupecii cutanate, alergii.

Complicațiile hepatitei cronice virale C sunt:

- ✓ **ciroza hepatică**, care se dezvoltă în 20% din cazuri, timp de 20 de ani,
- ✓ **carcinomul hepatocelular**, ce se dezvoltă după o evoluție de 30 de ani la 4%-5% din cazuri de VHC pe an.

Care sunt măsurile de prevenire a hepatitei cronice C?

Actualmente hepatita C nu are o formă eficace de profilaxie din cauza eterogenității sale.

Măsurile de încetinire a progresării hepatitei cronice:

- ✓ evitarea alcoolului;
- ✓ evitarea medicamentelor neprescrise de medic;

- ✓ evitarea plantelor medicinale fără consultația la medic;
- ✓ vaccinarea contra hepatitei A și B.

Măsurile pentru reducerea riscului de transmitere a infecției cu virusul hepatic C altor persoane:

- ✓ nu donați sânge, organe, țesuturi, lichid seminal;
- ✓ nu folosiți periute de dinți, lame de bărbierit sau alte articole personale, care ar putea avea sânge pe ele;
- ✓ bandajați leziunile de pe piele;
- ✓ discutați cu partenerii sexuali despre riscul de transmitere a infecției HCV prin contact sexual, folosiți condoamele.

Concluzii

- Hepatita cronică C nu este o maladie letală, ea poate fi și trebuie tratată. Pacienții cu hepatică cronică C trebuie să fie sub control medical permanent.
- Alegerea schemei optime de tratament pentru fiecare pacient o poate face doar medicul-specialist.
- Este dovedit rolul obezității, consumului de alcool ca factori de progres și ca factori potențiali de rezistență la tratamentul antiviral în HCV C, ceea ce argumentează eliminarea sau tratarea acestor factori.
- Doar în cazul respectării stricte a cerințelor medicului se poate obține succes în tratamentul pacienților cu hepatită cronică.

BIBLIOGRAFIE

1. AISF (Italian Association for the Study of the Liver), Italian Society of Infectious, Tropical Diseases, Italian Society for the Study of Sexually Transmitted Diseases. *Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: recommendations from an AISF/SIMIT/SIMAST Expert Opinion Meeting*. In: Dig. Liver Dis., 2010; 42:81-91.
2. Antaki N., Craxi A., Kamal S., Moucari R., Van der Merwe S., Haffar S. et al. *The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report*. In: Liver Int., 2010; 30:342-355.
3. Antonio Craxi, Jean-Michel Pawlotsky, Heiner Wedemeyer; Kristian Bjoro, Robert Flisiak, Xavier Forns, Mario Mondelli, Marcus Peck-Radosavljevic, William Rosenberg, Christoph Sarrazin. European Association for the Liver. *Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection*. In: Journal of Hepatology, 2011, 55: 245-264.
4. Anuarul statistic al Republicii Molodva 2015; <http://www.statistica.md/pageview.php?l=ro&id=2193&idc=263>
5. Bedossa P. *Liver biopsy*. In: Gastroenterol. Clin. Biol., 2008; 32:4-7.
6. Castera L., Sebastiani G., Le Bail B., de Lidinghen V., Couzigou P., Alberti A. *Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C*. In: J. Hepatol. 2010; 52:191-198.
7. Cernescu Costin, Ruta Simona, Gheorghe Liana, Iacob Speranța, Popescu Irinel, Richard Sebastian Wanless *Guide to Hepatitis C Treatment*. 2011 Edition.
8. Degos F., Perez P., Roche B., Mahmoudi A., Asselineau J., Voitot H et al. *Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study)*. In: J. Hepatol., 2010; 53:1013-1021.
9. EASL recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 In: Journal of Hepatology 2015 vol. 63 j199-236 <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2015>
10. Hatzakis A., Wait S., Bruix J. et al. *The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference*. In: J. Viral Hepat., 2011; 18 Suppl. 1:1-16.
11. Hepatitis C online. <http://www.hepatitisc.uw.edu/browse/all/core-concepts>
12. *Hepatologie bazată pe dovezi*. Ghid practic național. Sub redacția V-T. Dumbrava, Chișinău, 2005, 334 p.
13. Ishak K., Baptista A., Bianchi L., Callea F., De Groote J., Gudat F. et al. *Histological grading and staging of chronic hepatitis*. In: J. Hepatol., 1995; 22:696-699.
14. Lavanchy D. *The global burden of hepatitis C*. In: Liver Int. 2009; 29:74-81.
15. Lupașco Iu. *Hepatitele cronice și alte forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului (screening-ul profilactic, frecvența, factorii de risc, diagnosticul clinico-paraclinic și statutul hormonal, tratamentul)*. Chișinău, 2014, 328 p. ISBN 978-9975-3018-2-4
16. Marc G. Ghany, Doris B. Strader, David L. Thomas, Leonard B. Seef F./ AASLD. *Practice guidelines 2009. Diagnosis, Management and Treatment of hepatitis C*. An update 2009.
17. Mauss Stefan, Berg Thomas, Rockstroh Juergen, Sarrazin Christoph, Wedemeyer Heiner. *Hepatology*, 2012, Third edition, 547 p.
18. *Medicina internă*. Volumul II. *Gastroenterologie, hepatologie, reumatologie*. Sub. red. C. Babiuc, V. Dumbrava, Chișinău, 2007.

19. Moreno C., Deltenre P., Pawlotsky J.M., Henrion J., Adler M., Mathurin P. *Shortened treatment duration in treatment-naïve genotype 1 HCV patients with rapid virological response: a meta-analysis*. In: J. Hepatol., 2010; 52:25–31.
20. Poynard T., Ngo Y., Munteanu M., Thabut D., Massard J., Moussalli J. et al. *Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials: a meta-analysis of longitudinal studies*. In: Antiviral Therapy, 2010; 15:617–631.
21. Prisacari V., Paraschiv A., Spînu C., Holban T., Rîmiș C., Guriev V., Lupașco Iu. *Hepatitele virale parenterale și cirozele hepatice – epidemiologia, clinica, diagnosticul, tratamentul, prevenirea și controlul*. Chișinău, 2013. 161 p.
22. Rousselet M.C., Michalak S., Dupre F., Croue A., Bedossa P., Saint-Andre J.P. et al. *Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis*. In: Hepatology 2005; 41:257–264.
23. Rumi M.G., Aghemo A., Prati G.M., D'Ambrosio R., Donato M.F., Soffredini R. et al. *Randomized study of peginterferon-alpha 2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C*. In: Gastroenterology, 2010; 138:108–115.
24. Sarrazin C., Berg T., Ross R.S., Schirmacher P., Wedemeyer H., Neumann U. et al. *Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection*. The German guidelines on the management of HCV infection. In: Z. Gastroenterol., 2010; 48:289–351.
25. Simmonds P., Bukh J., Combet C., Deleage G., Enomoto N., Feinstone S. et al. *Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes*. In: Hepatology, 2005; 42:962–973.
26. *Планы ведения больных*. Москва, 2007, с. 238-272.
27. *Hepatitis C guidance: AASLD-IDS recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus*. Practice Guidance. Hepatology 2015. V62, (3);932–954