



**MINISTERUL
SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA**



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛDOVA**

HEPATITA CRONICĂ ȘI CIROZA HEPATICĂ DE ETIOLOGIE VIRALĂ C LA ADULT

PROTOCOL CLINIC NAȚIONAL

Aprobat prin ședința Consiliului de Experti ai Ministerului Sănătății al Republicii Moldova din 28.12.2015, proces-verbal nr. X
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. XXX din 13.08.2012 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Hepatita cronică virală C și ciroza hepatică de etiologie virală C la adult”

Elaborat de colectivul de autori:

Dumbrava Vlada-Tatiana	Profesor universitar, doctor habilitat, Om Emerit, Șef Disciplină gastroenterologie, Departamentul Medicină internă	IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Lupașco Iuliana	Conferențiar cercetător, d. ș. m., Șef Laborator gastroenterologie	IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Tofan-Scutaru Liudmila	Conferențiar universitar, d. ș. m., Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină internă	IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Țurcanu Adela	Conferențiar universitar, d. ș. m., Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină internă	IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Holban Tiberiu	Profesor universitar, d. h. ș. m., șef catedră de Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală	IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Spînu Constantin tel.: 729-714	Vicedirector în cercetare și inovare la Centrul Național de Sănătate Publică. Profesor universitar, d. h. ș. m.	Centrul Național de Sănătate Publică

Recenzenți oficiali:

Bivol Grigore
Ghicavii Victor
Gudumac Valentin
Zatușevschi Ivan
Osoianu Iurie
Bolocan Maria

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Compania Națională de Asigurări în Medicină
Consiliul Național de Acreditare și Evaluare

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	5
PREFAȚĂ	6
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	7
A.1. Diagnosticul:	7
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)	7
A.3. Utilizatori	7
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	8
A.8. Definiții folosite în document	9
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 CONDUITĂ	15
C.1.1. Protocol terapeutic recomandat pacienților cu infecția cronică cu VHC, toate genotipurile, aplicabil pentru tratamentul cu pacienților naivi și tratați anterior cu hepatite cronice virale C și ciroze hepatice virale C compensate și decompensate	16
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 ciroze 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 ciroze 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 ciroze 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	20
C.2.4.1. Anamneză	21
C.2.4.2. Examen clinic	22
C.2.4.3. Investigații paraclinice	22
C.2.4.3.1. Scheme de investigații paraclinice	22

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 tratament antiviral a infecției cu VHC, genotip 1 – cu utilizarea PEG IFN	31
C.2.4.6.3.3. Scheme terapeutice de tratament antiviral al infecției VHC genotip 1 cu utilizarea schemelor IFN-free	32
C.2.4.6.3.4. Scheme terapeutice de tratament antiviral al infecției cu VHC, genotip 2	34
C.2.4.6.3.5. Scheme terapeutice de tratament antiviral al infecției cu VHC, genotip 2	35
C.2.4.6.3.6. Scheme terapeutice de tratament antiviral al infecției cu VHC, 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. Tatamentul 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)	50
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	51
D.1. Instituții de asistență medicală primară	51
D.2. Instituții/secții de asistență medicală specializată de ambulatoriu	51
D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească: secții de terapie și secții de boli infecțioase ale spitalelor raionale, municipale	51
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”	52
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	52
ANEXE	54
Anexa 1. Principiile alimentației raționale	54
Anexa 2. Ghidul pacientului cu HCV C	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 IgM	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 hepatic C
anti-VHC IgM	anticorpi către virusul hepatic C, clasa imunoglobulinei M
anti-VHD	anticorpi către virusul hepatic D
anti-VHD IgM	anticorpi către virusul hepatic D, clasa imunoglobulinei M
anti-LKM	anticorpi antimicrozomali 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	analiză imunoenzimatică (<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
FA	fosfatază alcalină
FEGDS	fibroesofagogastroduodenoscopie
GGTP	gamaglutamiltranspeptidază
AgHBc	antigenul <i>cor (c)</i> al virusului hepatic B
AgHBe	antigenul <i>e</i> al virusului hepatic B (<i>hepatitis B e antigen</i>)
AgHBs	antigenul superficial (<i>s</i>) al virusului hepatic B (<i>hepatitis B s antigen</i>)
VHC	virusul hepatic C
VHB	virusul hepatic B
HCV B	hepatită cronică virală B
HCV C	hepatită cronică virală C
HC	hepatită cronică
Anti CMV	anticorpi anticitomegalovirus
Anti-HSV 1,2	anticorpi anti-Herpes virus tipurile 1, 2
HCC	carcinom hepatocelular (<i>hepatocellular carcinoma</i>)
HDLC	colesterolul lipoproteinelor cu densitate înaltă (<i>high density lipoproteins cholesterol</i>)
VHD	virusul hepatic D
IFN	interferon
IgA	imunoglobulina A
IgM	imunoglobulina M
IgG	imunoglobulina G
LDLC	colesterolul lipoproteinelor cu densitate joasă (<i>low density lipoprotein cholesterol</i>)
PEG	pegilat
PCR	reacție de polimerizare în lanț (<i>polymerase chain reaction</i>)

RIBA	analiză 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. Diagnostic:

1. Hepatită 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 a 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):

B 18.2 Hepatită cronică virală C

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

A.3. Utilizatorii:

- 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.6. Data actualei revizuirii: decembrie 2015

Data următoarei revizuirii: iunie 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	Profesor universitar, doctor habilitat, Om Emerit, Șef Disciplină gastroenterologie, Departamentul Medicină internă	IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Lupașco Iuliana	Conferențiar cercetător, d. ș. m., Șef Laborator gastroenterologie	IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Tofan-Scutaru Liudmila tel.: 068288336	Conferențiar universitar, d. ș. m., Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină internă	IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Țurcanu Adela	Conferențiar universitar, d. ș. m., Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină internă	IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Holban Tiberiu	Profesor universitar, d. h. ș. m., șef catedră de Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală	IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Spînu Constantin tel.: 022 729-714	Vicedirector în cercetare și inovare la Centrul Național de Sănătate Publică. Profesor universitar, d. h. ș. m.	Centrul Național de Sănătate Publică

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat

Denumirea instituției	Persoana responsabilă	Semnătura
Disciplina de Gastroenterologie, Departamentul de Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”	Șef Disciplina de Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”	

Asociația Medicală de Gastroenterologie și Hepatologie din RM "HEPATEG"	Președintele Asociației "HEPATEG"	
Asociația Medicilor de Familie din RM	Președintele Asociației	
Comisia științifico-metodică de profil „Medicină Internă”	Președintele CȘM	
Agenția Medicamentului	Directorul Agenția Medicamentului	
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	Președintele Consiliului de experți al MS	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	Președintele CNE în Sănătatea	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Directorul CNAS	

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 F2

Ciroză hepatică de etiologie virală C, reactivare, viremie ARN – 200000 UI/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 – 5,0 la 100 mii populație, România – 0,30 la 100 mii populație. În Federația Rusă incidența VHC 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 VHC 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 VHC 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 (măsurii)	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	Obligatoriu: <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

	de progresie a hepatitei cronice [1, 2, 3, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 21, 24, 27].	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 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: ✓ 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 4), inclusiv, aprecierea Ac anti-VHC la gravide în primele 3 luni de gestație.
I	II	III
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]	Obligatoriu: Măsuri de suprimare a progresării maladiei la pacienții cu HCV C (C.2.2., caseta 4, C.2.3., caseta 5): <ul style="list-style-type: none"> ✓ evitarea alcoolului; ✓ evitarea medicamentelor hepatotoxice (fără prescripția medicului); ✓ vaccinarea contra hepatitelor A, B. Reducerea riscului de transmitere a maladiei: <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].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Examinarea pacienților cu acuze și cu simptome de patologie hepatică (C.2.3., tabelele 4, 5, C.2.4.3.2.1., casele 8, 9): ✓ screening serologic (tabelul 5); ✓ screening biochimic (tabelul 5); ✓ USG abdominală. • Examinarea activă a persoanelor din grupul de risc.
2. Diagnostic		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de hepatită cronică și ciroza hepatică de etiologie HCV	Diagnosticul de HC sau CH de etiologie HCV se confirmă prin anamneză, datele clinice, precum și investigațiile instrumentale și de laborator [3, 5, 6, 7, 8, 12, 13, 15, 17, 18, 20, 22, 25, 26].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (C.2.4.1., casele 6, 7). • Examenul clinic (C.2.4.2., caseta 8). • Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandate la necesitate (C.2.4.3.1, tabelul 5, C.2.4.3.2.1., caseta 9). • Determinarea markerilor serologici ai infecției cu VHC (C.2.4.3.1, tabelul 9, caseta 10). • Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (C.2.4.4., casele 15, 16). • Aprecierea severității bolii hepatice, gradului de fibroză hepatică a caracterului de evoluție și a prognosticului (C.2.4.3.2.2., caseta 11, tabele 2, 3, 4).
2.2. Luarea deciziei privind consultația specialistului și/sau spitalizarea în staționare de profil	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 asociate sau manifestări extrahepatice diagnosticate pentru prima dată (boli autoimune, manifestări cutanate, hematologice, vasculare, boli endocrine, etc.); 3) cu o progresare rapidă a bolii;

gastroenterologic/ hepatologic/infecțios, după caz		4) pentru inițierea tratamentului antiviral; 5) pentru expertiza vitalității. • Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (C.2.4.5., caseta 17)
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].	Obligatoriu: • Recomandări privind modificările comportamentului (C.2.4.6.1., caseta 18)
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].	Obligatorii: • 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. caseta 19, C.2.4.6.2.1., tabelul 10, caseta 20). • Tratamentul HC și cirozelor de etiologie virală C (C.2.4.6.3.1., cas. 20-23). • Tratamentul patogenetic, simptomatic al cirozei hepatice și complicațiilor CH (vezi protocoalele respective). • Tratamentul complicațiilor terapiei antivirale, conform recomandărilor specialiștilor. Recomandabil (conform indicațiilor medicului specialist hepatolog/gastroenterolog/infecționist/terapeut cu performanța în deomeniu TAV): Terapia suplimentară cu hepatoprotectorii, antifibrotice, aminoacizi – în unele situații clinice (în cazul pacienților non-eligibili către 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)
4. Supravegherea/ monitorizarea	Supravegherea se va efectua în colaborare cu hepatologul/gastroenterologul/infecționist/internist instruit în domeniu TAV [6, 16, 23, 24, 26, 27].	Obligatoriu toți bolnavii cu HC și CH HCV: ✓ 1 dată la 6 luni (C.2.5., tabelul 18) Recomandabil ✓ la necesitate, pentru concretizarea diagnosticului, precizarea funcției hepatice, apariția/confirmarea complicațiilor – odată în an (C.2.5., tabelul 18).

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 această 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	Obligatoriu: • Examinarea pacienților cu hepatită cronică și ciroză hepatică virală C, în vederea identificării factorilor de risc pentru agravarea și progresia acestor maladii (C.2.4.3.1., tabelul 6). Recomandabil: • 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 periuței de dinți, a lamelor de bărbierit, foarfecelor sau a altor articole personale, care ar putea avea sânge pe ele;

	etiologie virală C, prevenirea dezvoltării complicațiilor lor [1, 2, 3, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 21, 24, 27].	✓ informarea partenerilor sexuali despre riscul de transmitere a infecției HCV 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].	Obligatoriu: <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., casețele 9, 10, tabelul 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 4).
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].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Datele subiective (acuzele, anamneza) (C.2.4.1., caseta 6, 7). Examenul clinic (C.2.4.2., caseta 8). Investigații paraclinice obligatorii și recomandate la necesitate (C.2.4.3.1., caseta 9, tabelul 6). Teste de diagnostic pentru infecția virală C (HC și CH) (C.2.4.3.2.1., caseta 10, tabelul 9). Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (C.2.4.4., casețele 15, 16). 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., caseta 11-14).
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 17); 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 alimentația rațională diminuează progresarea procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [1, 3, 7, 9, 12, 16, 18, 19, 26, 27].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Recomandări privind modificarea comportamentului (C.2.4.6.1., caseta 18).
3.2. Tratamentul medicamentos	Este indicat în scop de: eradicarea infecției cu virusul C, ameliorarea manifestărilor clinico-paraclinice, reducerea activității proceselor hepatice, diminuarea 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].	Obligatoriu: <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 19). 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, C.2.4.6.3.6., cas. 38-43, C.2.4.6.3.7., cas. 44-46). 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 hepatoprotectori, antifibrotice, aminoacizi – în unele situații clinice (în cazul pacienților non-eligibili către

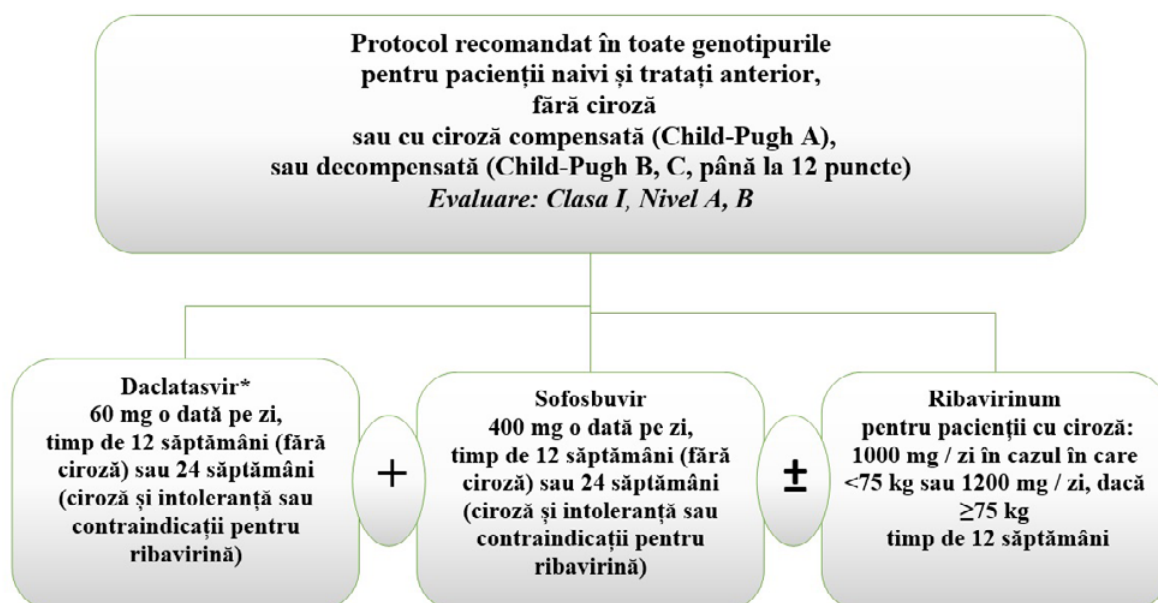
		terapia antivirală, pacienților care au dezvoltat efecte adverse la terapia antivirală sau în prezența unor comorbidități (steatoza hepatică nonalcoolică sau alcoolică, diabet zaharat, afecțiuni colestatice) (C.2.4.6.2.1., tabelul 12, 13).
4. Supravegherea și monitorizare	Supravegherea se va efectua de către medicul specialist gastroenterolog/hepatolog/infecționist/sau medic terapeut instruit în domeniu TAV [6, 16, 23, 24, 29, 30].	<p>Obligatoriu toți bolnavii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 1 dată la 6 luni (C.2.4.5., tabelul 19); <p>Recomandabil (după indicații):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Lunar sau, la necesitate, mai frecvent, în cazul pacienților ce urmează tratamentul antiviral (C.2.4.6.3.8., caseta 47). ✓ Monitorizarea eficacității tratamentului antiviral, inițiat se va face de către specialistul gastroenterolog/hepatolog/infecționist (C.4.6.3.8., caseta 47, 52). ✓ Monitorizarea siguranței tratamentului antiviral la pacienții cu hepatită cronică sau ciroză hepatică virală C (C.2.4.6.3.8., caseta 49). ✓ Estimarea efectelor adverse ale terapiei antivirale în hepatita cronică sau ciroza hepatică de etiologie virală C și spitalizarea (C.2.4.6.3.8., caseta 49, 50).

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea	Spitalizarea este necesară cu scopul de confirmare a 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 individualizate etiologic cât și terapia manifestărilor extrahepatice, după necesitate [16, 29, 30].	<ul style="list-style-type: none"> • Criteriile de spitalizare (C.2.4.5., caseta 17).
2. Diagnostic de HC sau CH de etiologie virală C		
2.1. Confirmarea diagnosticului de HC sau ciroză hepatică de etiologie HCV	Diagnosticul HC sau ciroză 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, 8). • Investigațiile paraclinice obligatorii și cele recomandate la necesitate (C.2.4.3.1., tabelele 7, 8, C.2.4.3.2.1., casețele 9, 10). • Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (C.2.4.4., casețele 15, 16). • Aprecierea severității bolii hepatice, a caracterului de activitate a procesului hepatic, aprecierea gradului de fibroză hepatică, evoluția și prognosticul bolii hepatice (C.2.4.3.2.2., caseta 10, tabelele 1-6, C.2.4.3.2.3., casețele 12-14). • Aprecierea manifestărilor extrahepatice, maladiilor asociate și sau coinfectiei (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].	Recomandabil: <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 (C.2.4.6.2.1., tabelul 13). Dieta individualizată în funcție de prezența complicațiilor patologice hepatice, 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].	Obligatoriu: tratamentul antiviral (inițierea/prelungirea) (C.2.4.6.2., tabelul 13). <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, C.2.4.6.3.6., cas. 38-43, C.2.4.6.3.7., cas. 44-46): ✓ Tratamentul complicațiilor terapiei antivirale, conform recomandărilor specialiștilor Recomandabil (conform indicațiilor medicului specialist hepatolog/gastroenterolog/infecționist/terapeut cu performanța în deomeniu TAV) (C.2.4.6.2.1., tabelul 13): <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 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].	Extrasul obligatoriu va conține: <ul style="list-style-type: none"> ✓ diagnosticul complet detaliat; ✓ rezultatele investigațiilor și ale tratamentului efectuat; ✓ recomandările explicite pentru pacient; ✓ recomandările pentru medicul de familie.

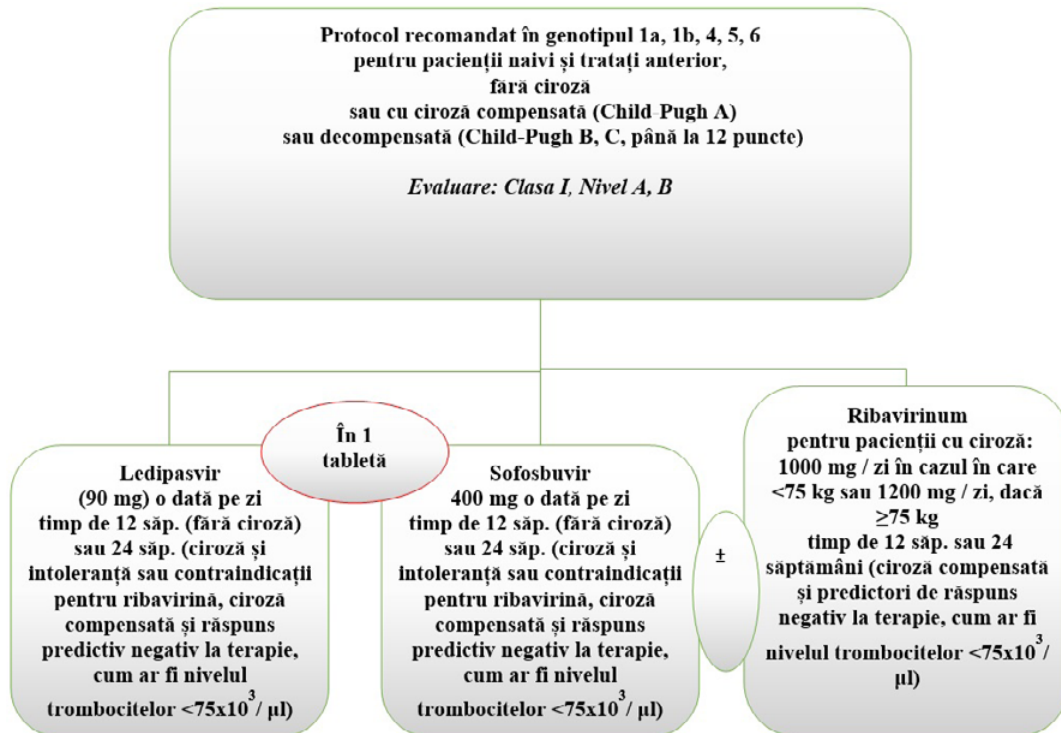
C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ

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



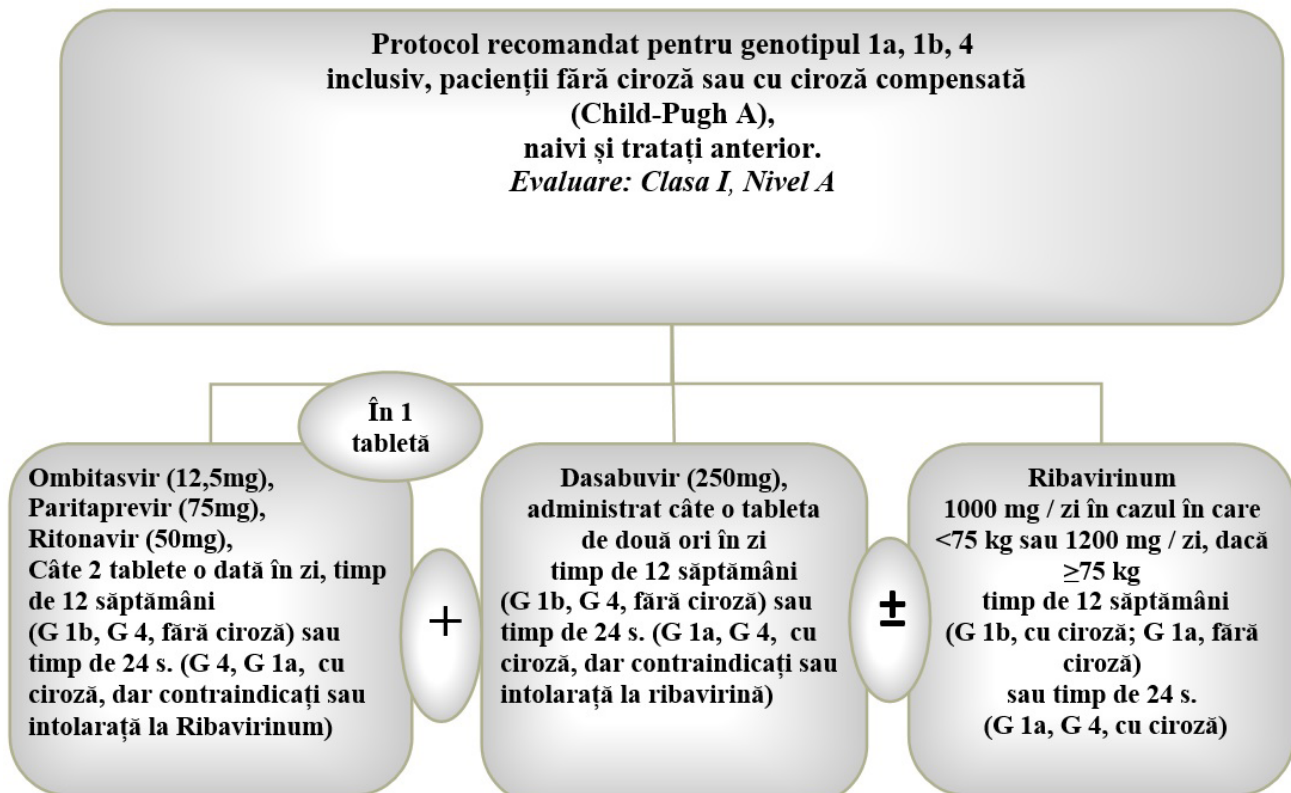
*Preparatul Daclatasvir nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor în Republica Moldova

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 ciroze hepatice virale C compensate și decompensate:



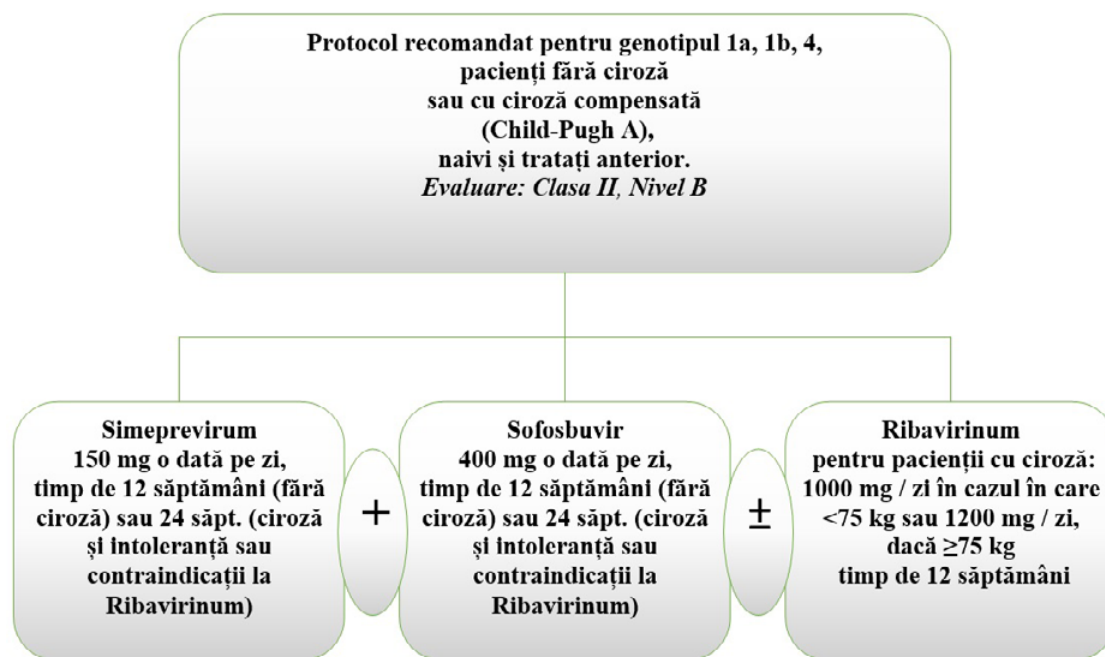
*Preparatul combinat Ledipasvir (90mg) + Sofosbuvir (400mg) nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor în Republica Moldova

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 ciroze hepatice virale C compensate Child-Pugh A:



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

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 ciroze hepatice virale C compensate Child-Pugh A:



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

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

Nivelul de dovezi	Descriere	Nivel
<u>Înalt</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>Scăzut</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. Recomandările 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
Hepatita de interfață			
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.

C.2.1. Clasificarea hepatitei cronice

Caseta 3. Clasificarea cirozei hepatice după Child-Pugh:

Manifestări	Scor		
	1 punct	2 puncte	3 puncte
Ascită	Absentă	Moderată	Severă
Encefalopatie	Absentă	Stadiul I sau II	Stadiul III – comă
Albuminemie	>35 g/l	28-35 g/l	<28 g/l
Bilirubinemie	<35 μmol/l	35-50 μmol/l	>50 μmol/l
Protrombină	>60%	40-60%	<40%
Varice esofagiene	Pină 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]

- 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 predispune), vârsta înaintată a infectării, coinfecția cu virusul imunodeficienței umane sau coinfecția 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 (Svrtlih, 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 qvasispecii în progresarea fibrozei sau în evoluția bolii. Cu toate acestea, coinfecția 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 hepatitei C în toate persoanele născute în timpul 1945-1965 (în plus față de screening-ul pe bază 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 au leziuni ale mameloanelor, nu au fost infectate cu HIV și nu consumă 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	Frecvență
<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 	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	O dată pe an
	Screening biochimic: ALT, AST, FA, GGTP, bilirubină, colesterol, TG, protrombină, albumină, hemoleucogramă și trombocite	2 ori pe an
	USG organelor interne (ficatului, splinei, sistemului portal, etc.)	O dată pe an
<ul style="list-style-type: none"> • Femei gravide 	1. Screening serologic: anticorpi anti-VHC 2. Screening biochimic: ALT, AST, FA, GGTP, bilirubină, colesterol, TG albumină, protrombină, 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. Anamneza

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 (astenia 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, xantelasme, xantoame, modificare a culorii scaunului și a urinei).
- ✓ Sindromul hemoragipar (epistaxisis, gingivoragii, hemoragie digestivă superioară sau inferioară – caracteristică mai mult pentru ciroza hepatică).
- ✓ Sindromul edematos (caracteristic pentru ciroza hepatică).

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

Importante:

- Vasculită crioglobulinemică 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 8. 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. Investigațiile paraclinice

C.2.4.3.1. Schemele 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* • USG organelor abdominale • Consultația gastroenterologului-hepatolog sau infecționistului-hepatolog 	<ul style="list-style-type: none"> • AgHBs, anti-HBc, anti-HBs • Anti HIV • FA, GGTP • albumina • Colesterolul, TG • Glucoza • Creatinina • Ureea • Analiza generală a urinei

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • FEGDS • ECG • Microradiografia cutiei toracice |
|--|

*APRI = ((AST, ULN) x 100) / numărul de trombocite (10⁹/L) – utilizat în evaluarea fibrozei hepatice

<http://www.hepatitic.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 histologice. 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 proceduri de diagnostic la nivel consultativ specializat

Intervențiile și 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 print-o metodă moleculară sensibilă (PCR în regim real time cu limita inferioară de detecție <15 UI/ml) • Hemoleucogramă, trombocite • ALT, AST, bilirubină, albumină, protrombină, GGTP, fosfatază alcalină, creatinină • α-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 a ficatului și splinei • Analiza generală a urinei, ureea, colesterolul, glucoza • Consultația medicului-psihoterapeut (la pacienții supuși terapiei cu IFN)

*-numai la pacienți care sunt planificați la tratamentul antiviral

**-fibroscan se utilizează pentru pacienți cu HC sau CH de etiologie VHC care nu sunt planificați la tratamentul antiviral; fibromax obligatriu pentru pacienți care sunt planificați 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 mai puțin de 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 mai puțin de 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 (repetare – după indicații)
Fe seric, creatinina, ureea, colesterolul total, TG, lipoproteide HDL, LDL glucoza, insulina, aprecierea HOMA-IR	
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-scopia 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

Tabelul 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-VHD	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)	
Fibrogastroesofagoscoopia/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 9. 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 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 suspjecție 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 discriminări între hepatita acută virală C și hepatita cronică virală C.

Caseta 10. 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**

- o *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.
- o *Testele cantitative* sunt esențiale pentru stabilirea indicației terapeutice pentru TAV, individualizarea duratei acestora 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 noninvazive 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 11. 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 12. Metode ecoscopice**

Ecografia transabdominală evidențiază modificările de la nivelul parenchimului hepatic și splenic, 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 sangvin prin vena portă și cea lienală, prin artera hepatică.

Caseta 13. Metode endoscopice

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

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

Caseta 14. Evaluarea invazivă și noninvazivă a fibrozei hepatice

✓ Biopsia hepatică se efectuează numai în instituțiile medicale specializate, doar în cazuri speciale (suspectare de 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 normală - până la 24,9 kgcorp/m2 suprafață corporală** [52, 53].

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 15. 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, E, G, TT sau cauzată de viruși 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
- Cirroza 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 16. 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 17. 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 18. 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 19. 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 se indică comisia specializată al MS RM conform fișierul pacientului completat de către medicii gastroenterologi/hepatologi și medici specialiști de boli infecțioase sau medici interniști educați în domeniul efectuării terapiei

<p>antivirale în raioanele unde specialiști în cauză lipsesc.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Repartizarea pacienților eligibili pentru TAV și preparatelor antivirale se efectuează în centrele specializate conform regulamentului adițional. • Tratamentul antiviral, cu utilizarea noilor scheme 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 specialiștii în cauză lipsesc, în condiții de ambulatoriu se efectuează în centrele specializate conform regulamentului adițional.

C.2.4.6.2.1 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	Grupul de pacienți
Tratamentul este indicat:	<ul style="list-style-type: none"> • Tuturor pacienților naivi și celor ce au administrat anterior terapie antivirală cu patologie hepatică compensată și decompensată
Tratamentul este indicat urgent	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cu nivel de fibroză avansată (F3) sau ciroză (F4) compensată
Tratamentul este indicat prioritar	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cu coinfecție HIV • Pacienții cu coinfecție VHB • 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 este justificat	<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 boală 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 20. 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 x 10⁶ /l
 - trombocite < 90 x 10⁹ /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, 1,5 μg/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 400 mg de Sofosbuvir	O singură tabletă 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 75 mg de paritaprevir, 12,5 mg de Ombitasvir și 50 mg de Ritonavirumum	Două tablete zilnic (dimineața)
Dasabuvir*	Tablete ce conțin 250 mg de dasabuvir	O singură tabletă de două ori în zi (dimineața 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 ursodeoxycholicum	Efecte: hepatoprotector și anticoléstatic.	10-15 mg/kg masă corp, 3 luni, 2 ori/an
Silimarinum*	Îmbunătățirea calității vieții subiecților infectați cu VHC	420-1000 mg zilnic, 2-3 luni, 2 ori/an

*Eficacitatea medicamentului a fost dovedită 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, anticoléstatic, 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 formă capsulată, 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 ciroză hepatică. Efect hepatoprotector, corecția dezechilibrului aminoacizilor	Aminoacizii în combinație (cu cantitatea joasă de tirozină, triptofanum, metionină, fenilalanină, elaborate special pentru pacienți cu patologie hepatică) 10%, 500 ml i.v., perfuzii Aminoacizi în combinație (cu cantitatea joasă de tirozină, triptofanum, metionină, fenilalanină, 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 țintele 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)
- Ținta finală a terapiei este ARN-VHC nedetectabil prin o metodă moleculară sensibilă (<15 UI/ml) la a 12 săptămână (SVR12) și la a 24 săptămână (SVR24) după finalizarea terapiei 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 continuă 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 fibroză 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 <15 UI/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 sunt candidați potențiali la tratament antiviral (A1)
- Tratamentul pacienților ce manifestă stadiu avansat al fibrozei sau prezența cirozei (F3-F4 conform scorului METAVIR) se consideră 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 cu coinfecție 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)

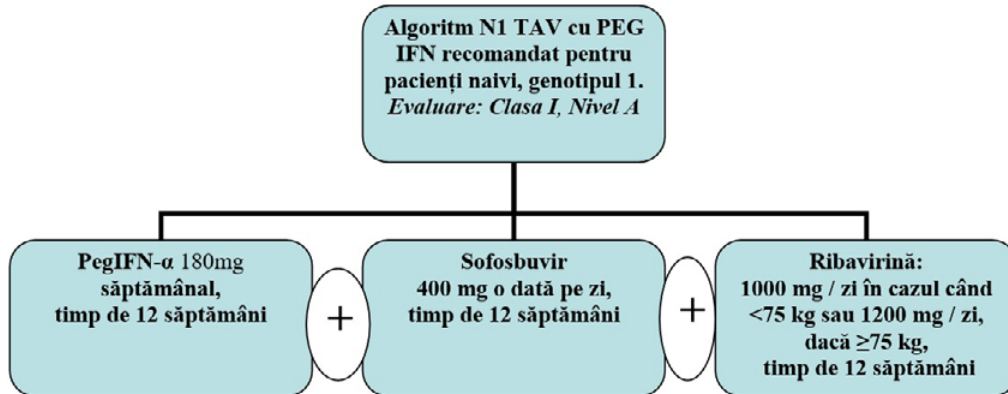
- Indicațiile privind tratamentul HCV la pacienții cu/fără coinfecție HIV sunt identice (A1)
- Schemele *IFN-free* în pofida costurilor, dacă sunt disponibile sunt alegerea de elecție la pacienții cu monoinfecție cu VHC sau coinfecție HIV, fără ciroză sau în prezența cirozei compensate (Child-Pugh A) sau decompensate (Child-Pugh B sau 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 două 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.

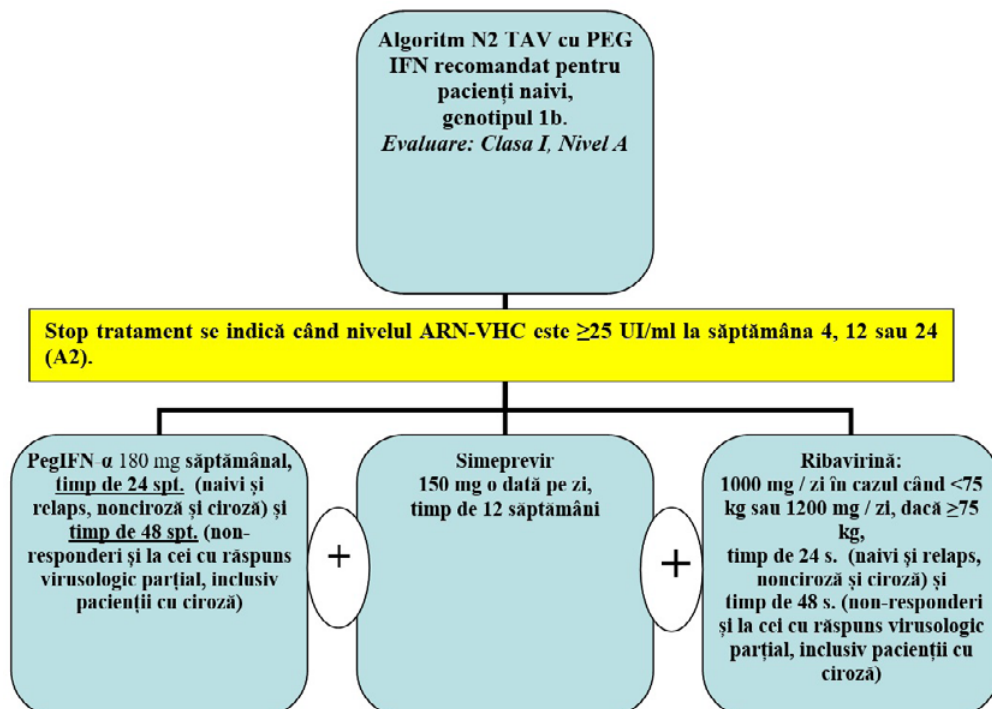
Caseta 24. Scheme terapeutice ce includ utilizarea PegIFN. Opțiunea 1.

- 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 durata 12 săptămâni (A1).



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

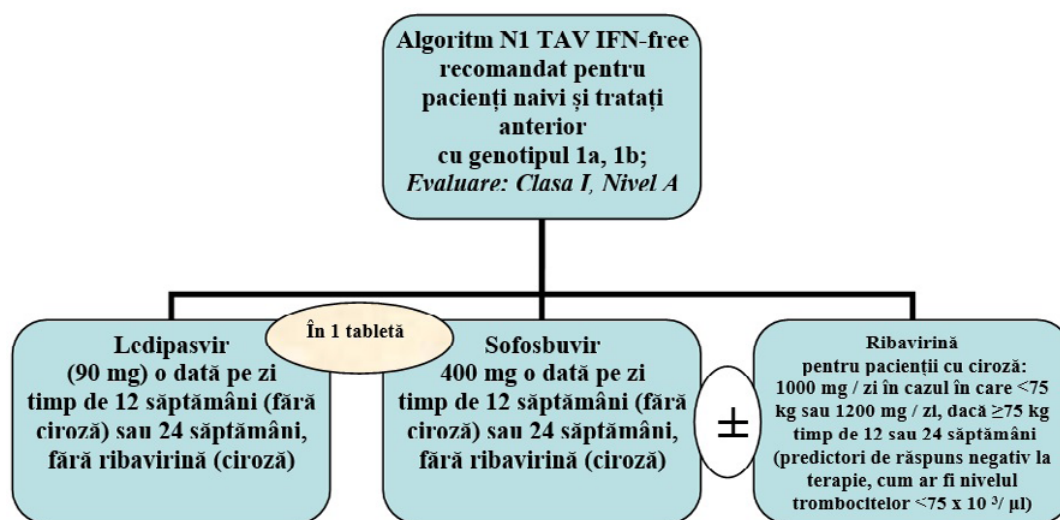
- Pacienții cu infecția cu VHC genotip 1 pot fi tratați cu o combinație din PegIFN- α 180mg săptămânal, Ribavirinum cu utilizare zilnică (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau \geq 75kg respectiv) și Simeprevirum zilnic (150mg) (A1).
- Această combinație nu este indicată pacienților infectați cu subtipul 1a la care a fost detectată substituția 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 când nivelul ARN-VHC este \geq 25 UI/ml la săptămâna 4, 12 sau săptămâna 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

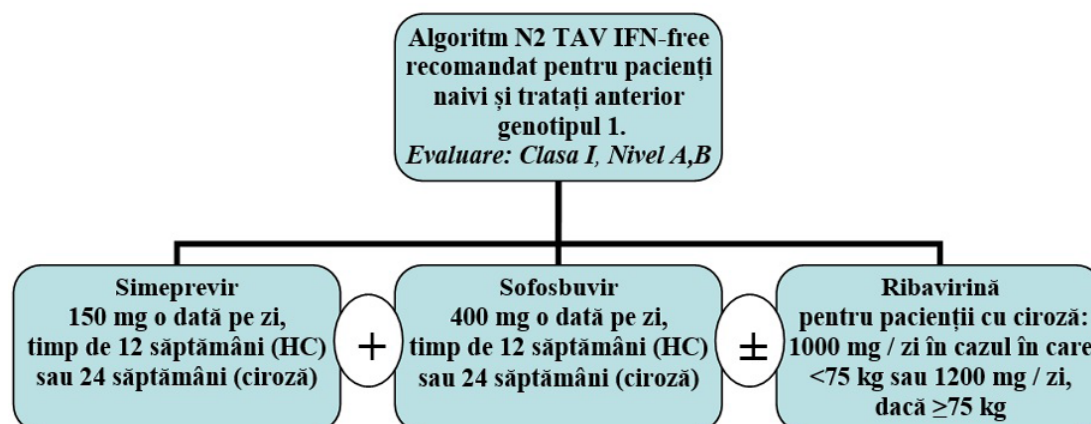
- Pacienții cu infecția cu VHC genotip 1 pot fi tratați prin schema IFN-free cu doza fixă, prin combinația **Sofosbuvir 400 mg și Ledipasvir 90 mg** în cadrul unei singure pastile, administrate o dată pe zi, prin administrare zilnică (A1).
- Pacienții **non-cirofici, inclusiv cei naivi și cei care au 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-cirofici dacă nivelul inițial 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 acurateții aprecierii ARN-VHC, rezultatele studiilor au demonstrat că durata de 8 săptămâni a tratamentului e suficientă pentru obținerea 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 antivirală 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

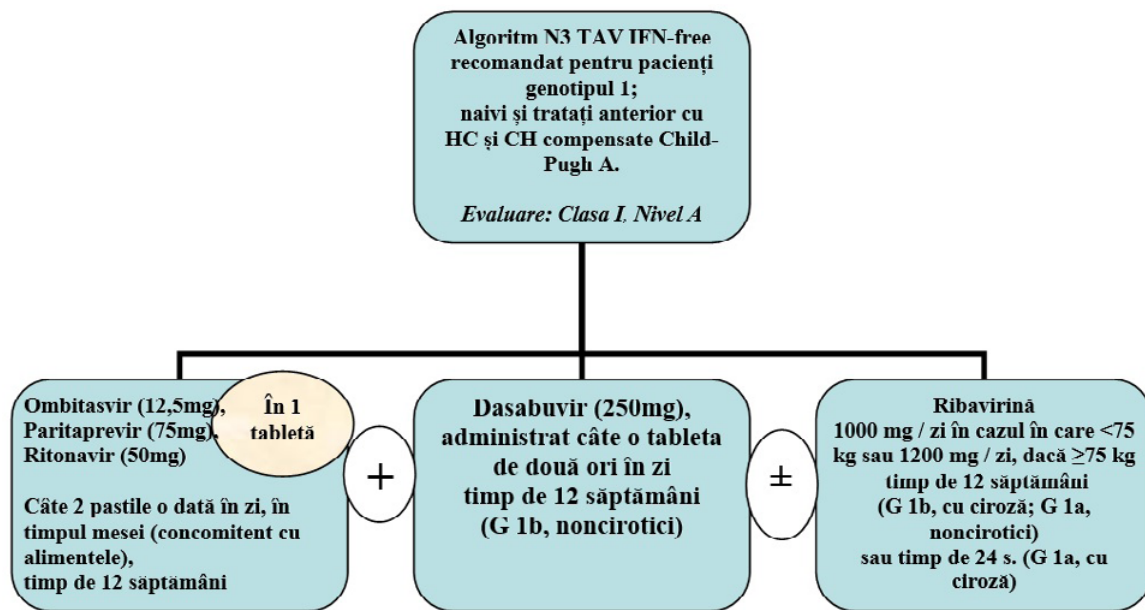
Caseta 27. Genotip 1, opțiunea 2

- Pacienții cu infecția cu VHC genotip 1 pot fi tratați prin schema IFN-free cu administrare zilnică de **Sofosbuvir (400mg) și Simeprevirum (150mg)** cu durata **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)

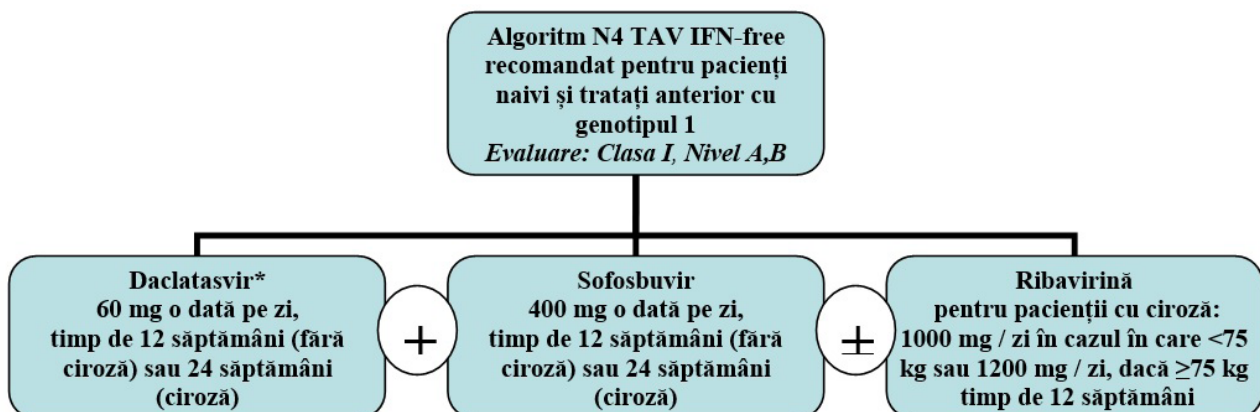


Caseta 28. Genotip 1, opțiunea 3

- 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 ciroză hepatică compensată Child-Pugh A, și nu se recomandă pacienților cu boală hepatică severă cu scorul Child-Pugh B, C**
- Pacienții infectați cu subtipul **1b non-cirofici** ar trebui să primească combinația pentru **12 săptămâni fără Ribavirinum** (A1).
- Pacienții infectați cu **subtipul 1b cu ciroză** ar trebui să primească aceasta 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-cirofici** ar trebui să primească aceasta 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 aceasta 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** administrat 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 a 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** administrat 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-α** săptămânal, **Ribavirinum** administrat 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. Combinația 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-α, Ribavirinum și Sofosbuvir**.

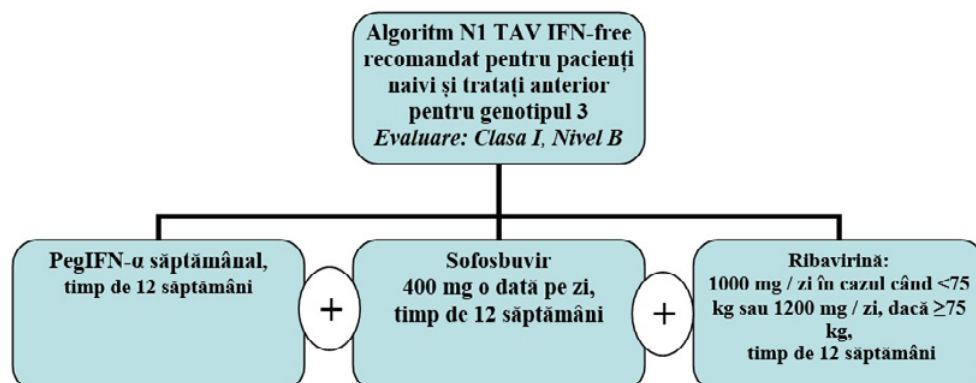
Combinația ce conține **Sofosbuvir și Dacaltasvir cu/fără Ribavirinum** prezintă o altă schemă promițătoare de tratament.

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

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

Caseta 35. Genotip 3, opțiunea 1

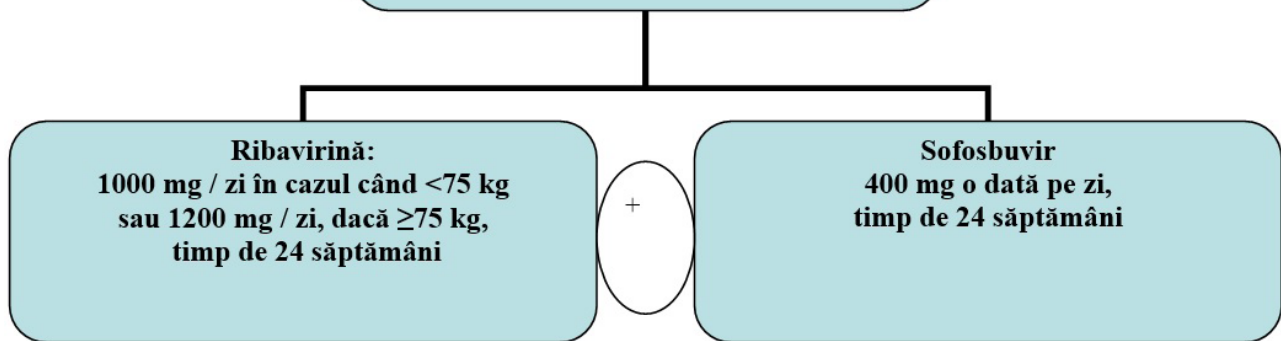
- Pacienții cu infecție cu VHC, genotip 3 pot fi tratați cu **PegIFN-α** săptămânal, **Ribavirinum** administrat zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) și **Sofosbuvir** (400mg) zilnic cu durată **12 săptămâni** (B1).
- Aceasta combinație este o metodă optimă la pacienții ce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



Caseta 36. Genotip 3, opțiunea 2

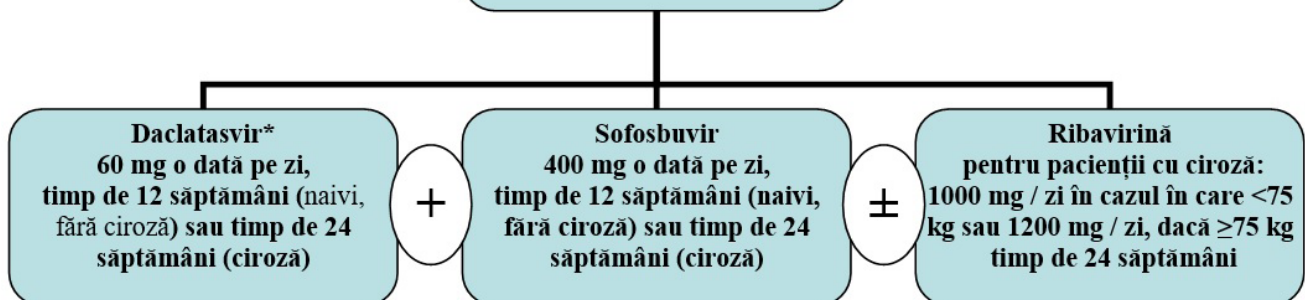
- Pacienții cu infecție cu VHC, genotip 3 pot fi tratați cu **Ribavirinum** administrat zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) și **Sofosbuvir** (400mg) zilnic cu durată 24 săptămâni (B1)
- Această schemă terapeutică este **suboptimală în cazul pacienților cu ciroză care au 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 durată 12 săptămâni (A1).
- Pacienți **cu ciroză**, atât naivi, cât și cei care anterior au administrat terapie antivirală ar trebui să primească combinația dată, 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 VHC 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 **acceptă 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 VHC genotip 4 pot fi tratați cu **PegIFN-α** săptămânal, **Ribavirinum** administrat zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) și **Sofosbuvir** (400mg) zilnic cu durată 12 săptămâni (B1)

Caseta 39. Genotip 4, opțiunea 2

- Pacienții cu infecție VHC genotip 4 pot fi tratați cu **PegIFN- α** săptămânal, **Ribavirinum** administrat 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 când 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-cirofici**, inclusiv cei naivi și cei ce au administrat anterior tratament antiviral ar trebui să fie tratați cu combinația dată, 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 prelungită 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 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 (2 tab/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 (2 tab/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 informații (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)
- Bazându-ne pe alte scheme IFN-free în ciroză, 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)
- Bazându-ne pe alte scheme IFN-free în ciroză, se asociază **Ribavirinum** administrat 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 44. Genotip 5 și 6, opțiunea 1

Pacienții cu infecția cu VHC, genotip 5 și 6 pot fi tratați cu **PegIFN- α săptămânal, Ribavirinum administrat zilnic** (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥ 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 VHC genotip 1 pacienții cu ciroză compensată, inclusiv cei naivi și cei ce au administrat anterior tratament antiviral trebuie să fie tratați cu combinația dată cu doză fixă și Ribavirinum (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥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 infecției VHC genotip 1, durata de tratament prin utilizarea combinației din Sofosbuvir, Ledipasvir și Ribavirinum cu doze fixe poate fi prelungită 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/μl (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 administrat 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).

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 UI/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 ≥ 25 UI/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).
- O creștere de 10 ori a activității alanin aminotransferazei (ALT) la săptămâna 4 ar trebui să determine întreruperea tratamentului. Orice creștere a ALT de mai puțin de 10 ori la săptămâna 4 însoțită de orice slăbiciune, greață, vărsături, icter, sau creșterea semnificativă a bilirubinei, fosfatazei alcaline, sau raportul normalizat internațional ar trebui, de asemenea, întreruperea imediată a terapiei. Creșterea asimptomatică a ALT de mai puțin de 10 ori mai sus de norma la săptămâna 4 trebuie să fie monitorizată și repetată la săptămâna 6 și săptămâna 8. În cazul în care nivelurile rămân persistente ridicate, se consideră întreruperea tratamentului (A).
- Reguli stricte privind alte scheme nu au fost stabilite (A1).

Caseta 49. Monitorizarea siguranței terapiei

- Femeile de vârstă 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).
- În cazul pacienților ce se tratează cu scheme IFN-free monitorizarea analizei generale a sîngelui+trombocitelor, analizelor biochimice, creatininei și calcularea filtrației glomerulare se efectuează la săptămână a 4-a, 12, și/sau 24 la finisarea TAV, aprecierea TSH – la săpt. 12, și/sau 24 la finisarea TAV, mai des monitorizarea se efectuează după necesitate la pacienții supuși TAV cu Ribavirinum pentru excluderea hepatotoxicității (A).
- 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 Datasbuvir 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 <30 ml/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 experiență 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 socio-economic 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-cirofici cu RVS ar trebui reevaluați privind nivelul ALT și ARN-VHC la 48 săptămâni posttratament, ulterior înlăturați din lista de evidență (B1).
- Pacienții cu ciroză și pacienții cu fibroză 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 boală 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

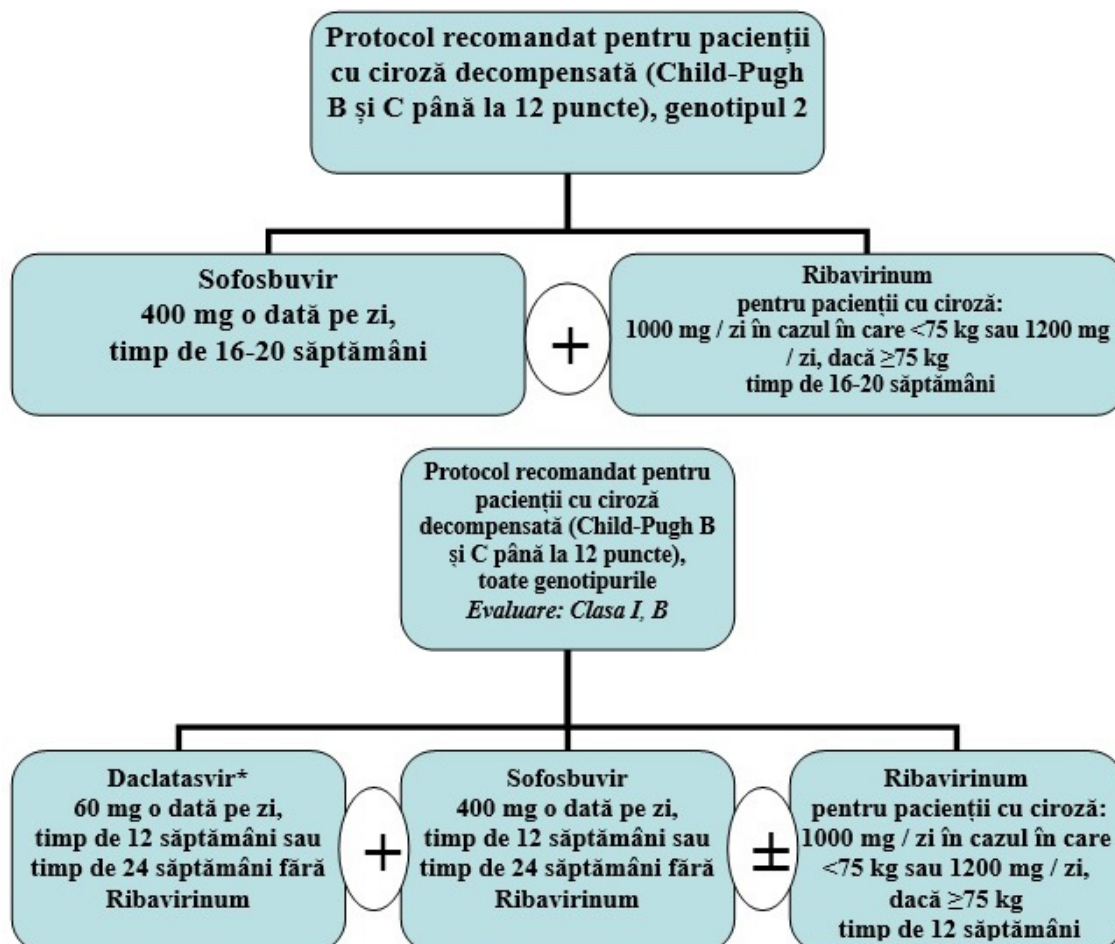
- Pacienții care **nu au răspuns la combinația PegIFN- α și Ribavirinum** trebuie să fie retratați ca tratament naiv, în conformitate cu recomandările prezente în funcție de genotip (A1).
- Pacienții infectați cu HCV **genotip 1 care nu au răspuns la tripla combinație PegIFN- α , Ribavirinum și Tealprevirum/Boceprevirum** ar trebui să fie tratați repetat cu schemele IFN-free Sofosbuvir și Ledipasvir sau Sofosbuvir și Daclatasvir, cu Ribavirinum cu durata 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 eșecul la schemele ce includ PegIFN- α , Ribavirinum și Simeprevirum ar trebui să fie retratați cu Sofosbuvir și Daclatasvir sau Ledipasvir (B2).

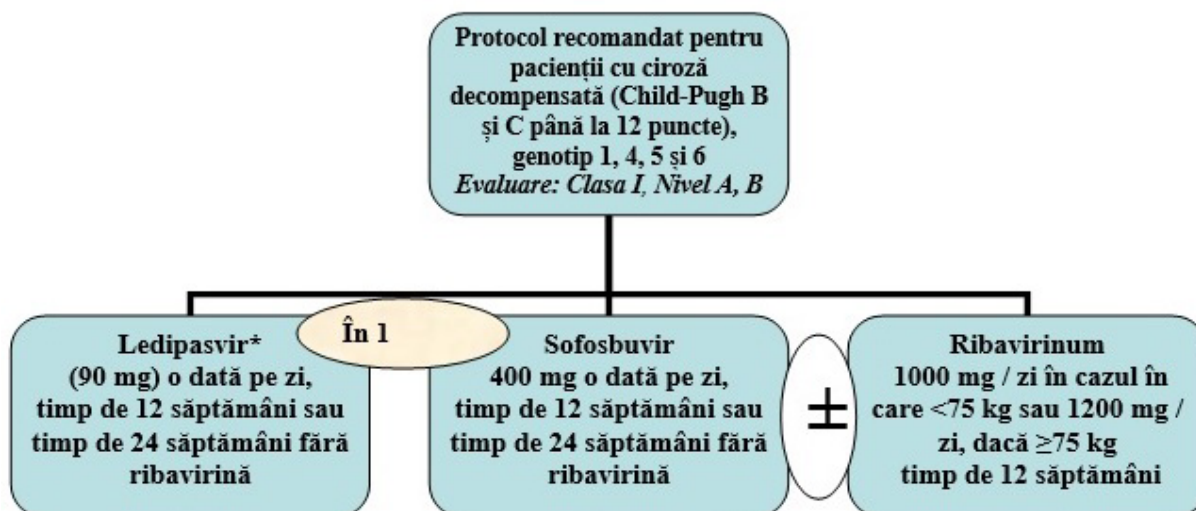
- Pacienții infectați cu HCV care au înregistrat eșec la schemele ce include PegIFN- α , Ribavirinum și Daclatasvir necesită retratament cu Sofosbuvir și Simeprevirum (genotip 1 sau 4). În cazul pacienților infectați cu alte genotipuri se preferă combinația Sofosbuvir și Daclatasvir (genotip 2, 3, 5 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 durată 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 necesită 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 conțin 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 există 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 boală hepatică severă

Caseta 54. Pacienții cu ciroză decompensată fără indicații la transplant 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 supravețuirea**, pot fi tratați cu **Sofosbuvir și Ribavirinum** pe durată 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 doză conform masă/corp, **pentru 12 săptămâni** (B1).
- Pacienții cu ciroză decompensată ce prezintă **contraindicații în utilizarea Ribavirinum sau cu toleranță 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 clearance-ul HCV, poate fi indicată terapia cu analogi nucleotidici sau nucleozidici HBV (B1).

Caseta 59. Manifestările mediate prin complexe-imune 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 e 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 <30 ml/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 insuficiență 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 când 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 ribavirinum-free pentru 12 săptămâni la pacienții în absența cirozei și 24 săptămâni la pacienții cirofici (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 <30 ml/min/1,73m² până la acumularea de date noi (B1).
- La recipienții de organ solid non-hepatic ce au indicații la administrarea de terapie anti-HCV se prefera 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).
- Când este necesară administrarea de Ribavirinum, se efectuează un monitoring minuțios și poate fi utilizată transfuzia de sânge 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 ce 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 proteaze	Atazanavir**;*	.
	Atazanavir**/Ritonavirum*	.
	Darunavir/Ritonavirum;*	.
	Darunavir/Cobicistat***	.
	Fosamprenavir***	.
Lopinavirum*	.	
Saquinavir***	.	

Inhibitori entryl integraze	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 și Dasabuvir.

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

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

- Anumite medicamente pot necesita ajustare de doze în dependență de funcția hepatică. Vă rugăm consultați prospectul medicamentului.
- Simbolul dependent de culoare (verde, roșu, 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.

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

Preparatul	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Amfetamini**
Cannabis**
Cocaine**
Diamorphine**
Diazepamum
Gamma-hidroxiubutirat**
Ketaminum
MDMA (extasy)**
Methamphetamine**
Phenciclidina**
Temazepam**

** Preparatele Amfetaminii, Cannabis, Cocaine, Diamorphine, Gamma-hidroxiubutirat, 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 și Dasabuvir.

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

- Anumite medicamente pot necesita ajustare de doze în dependență de funcția hepatică. Vă rugăm consultați prospectul medicamentului.
- Simbolul dependent de culoare (verde, roșu, 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.

Tablelul 14c. Interacțiunile medicamentoase dintre preparatele cu acțiune directă în tratamentul HCV și remediile hipolipemiente

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
Antidepressante:					
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, Flupentixol 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. Roșie: aceste medicamente nu trebuie să fie administrate concomitent. Roz: posibilele interacțiuni medicamentoase pot necesita ajustarea dozelor, monitoring additional.

- Anumite medicamente pot necesita ajustare de doze în dependență de funcția hepatică. Vă rugăm consultați prospectul medicamentului.
- Simbolul dependent de culoare (verde, roșu, 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

Preparatul	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Antiarritmice:					
Amiodaronum	•	•	•	•	•
Digoxinum	•	•	•	•	•
Flecainida**	•	•	•	•	•

Vernakalant**	•	•	•	•	•
Anticoagulante și Antiplateletare: Clopidogrelum	•	•	•	•	•
Dabigatran**	•	•	•	•	•
Warfarinum	•	•	•	•	•
Beta-blocatori: Atenololum	•	•	•	•	•
Bisoprololum	•	•	•	•	•
Propranololum	•	•	•	•	•
Blocatori de calciu: Amlodipinum	•	•	•	•	•
Diltiazemum	•	•	•	•	•
Nifedipinum	•	•	•	•	•
Remedii antihipertensive: 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. Roșie: aceste medicamente nu trebuie să fie administrate concomitent. Roz: posibilele interacțiuni medicamentoase pot necesita ajustarea dozelor, monitoring additional.

- Anumite medicamente pot necesita ajustare de doze în dependență de funcția hepatică. Vă rugăm consultați prospectul medicamentului.
- Simbolul dependent de culoare (verde, roșu, 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 și Dasabuvir.

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

- Anumite medicamente pot necesita ajustare de doze în dependență de funcția hepatică. Vă rugăm consultați prospectul medicamentului.
- Simbolul dependent de culoare (verde, roșu, 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 15. Recomandările terapiei antivirale în caz de monoinfecție HCV sau HCV/HIV coinfecție la pacienții cu hepatită 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	12 săpt.	12 săpt. apoi PegIFN α și RBV 12 săpt. (naivi și relaps) și 36 săpt. (nonresponderi sau parțial)	Nu	HC=12 săpt./CH=24 săpt.	8-12 săpt. fără RBV	12 săpt. fără RBV	-	12 săpt. fără RBV	12 săpt. fără RBV
1b	12 săpt.		Nu	HC=12 săpt./CH=24 săpt.		12 săpt. fără RBV			
2	12 săpt.	-	12 săpt.		-	-	-	-	12 săpt. fără RBV
3	12 săpt.	-	24 săpt.		-	-	-	-	12 săpt. fără RBV
4	12 săpt.	12 săpt. apoi PegIFN- α și RBV 12 săpt. (naivi și relaps) și 36 săpt. (nonresponderi sau parțial)	-		12 săpt. fără RBV	-	12 săpt. fără RBV	12 săpt. fără RBV	12 săpt. fără RBV
5 sau 6	12 săpt.	-	-		12 săpt. fără RBV	-	-	-	12 săpt. fără RBV

Tabelul 16. Recomandările terapiei antivirale în caz de monoinfecție HCV sau HCV/HIV coinfecție la pacienții cu hepatită 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	Sofosbuvirum și RBV	Sofosbuvir și Ledipasvir	Ritonavirum, Paritaprevir, Ombitasvir, Dasabuvir	Ritonavirum, Paritaprevir, Ombitasvir	Sofosbuvir și Simeprevirum	Sofosbuvir și Daclarasvir
1a	12 săpt.	12 săpt. apoi PegIFN- α și RBV 12 săpt. (naivi și relaps) și 24 săpt. (nonresponderi sau parțial)	Nu	12 sau 24 săpt. fără RBV sau 24 săpt. cu RBV dacă sunt predictorii negativi de răspuns la tratament	24 săpt. fără RBV	-	12 săpt. cu RBV sau 24 săpt. fără RBV	12 săpt. cu RBV sau 24 săpt. fără RBV
1b	12 săpt.		Nu		12 săpt. fără RBV			
2	12 săpt.	-	16-20 săpt.	-	-	-	-	12 săpt. fără RBV
3	12 săpt.	-	-	-	-	-	-	24 săpt. fără RBV
4	12 săpt.	12 săpt. apoi PegIFN- α și RBV 12 săpt. (naivi și relaps) și 24 săpt. (nonresponderi sau parțial)	-	12 sau 24 săpt. fără RBV sau 24 săpt. cu RBV dacă sunt predictorii negativi	-	24 săpt. fără RBV	12 săpt. cu RBV sau 24 săpt. fără RBV	12 săpt. cu RBV sau 24 săpt. fără RBV
5 sau 6	12 săpt.	-		12 sau 24 săpt. fără RBV sau 24 săpt. cu RBV dacă sunt predictorii negativi	-	-	-	12 săpt. cu RBV sau 24 săpt. fără RBV

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

Răspuns virusologic rapid (RVR)	ARN-VHC nedetectabil la 4 săpt. de la inițierea tratamentului
Răspuns virusologic timpuriu (EVR) complet	Lipsa RVR, dar ARN-VHC, nedetectabil la 12 săpt.
Răspuns virusologic timpuriu (EVR) parțial	Lipsa RVR, ARN-VHC detectabil la 12 săpt., dar cu o scădere față de valoarea inițială $\geq 2 \log_{10}$
Răspuns virusologic lent (DVR)	ARN-VHC detectabil la 12 săpt., dar cu o scădere față de valoarea inițială $\geq 2 \log_{10}$ și nedetectabil la săpt. 24, se menține până la sfârșit
Nonresponder (NR)	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 $> 2 \log_{10}$
Răspuns virusologic parțial (PR)	Scădere a ARN-VHC pe parcursul tratamentului cu $> 2 \log_{10}$ față de valoarea inițială, dar menținut pozitiv pe toată durata tratamentului
Breakthrough (întreruperea efectului)	Negativarea pasageră a ARN-VHC sub tratament (obținerea EVR), dar cu repositivarea ulterioară – ARN-VHC devine detectabil în cursul tratamentului
Răspuns virusologic la sfârșitul tratamentului (EOT)	ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului
Răspuns virusologic susținut (SVR)	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
Recădere (Relapse)	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
Recădere	Reaparitia oricăruia dintre semne după anularea terapiei
Răspuns biochimic	Normalizarea nivelului ALT, AST
Răspuns histologic	Scăderea scorului necroinflamator cu mai mult de două puncte față de valoarea de start 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 fracțiile 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 răspunsului viral în finalul tratamentului și „răspunsul virusologic susținut” (SVR) peste 24 de săptămâni după sistarea terapiei.	La 4, 12, 24 săptămâni de la inițierea 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		
Markeri virali: • 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
• 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)

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

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie • asistentă 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: analiza generală a sângelui, trombocite, analiza 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 (per os): Arginini aspartas, Ademetioninum.
<p>D.2. Instituțiile/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: analiza generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiza 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; • 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 (per os): Arginini aspartas, Ademetioninum.
<p>D.3. Instituțiile 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;

	<ul style="list-style-type: none"> • cabinet radiologic; • laborator clinic și biochimic pentru: analiza generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiza 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; • 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.
<p>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>	<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: 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: analiza generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiza 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

N/o	Scopul	Indicatorul	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A îmbunătăți depistarea pacienților cu infecția VHC printre persoanele din grupul	1.1. Proporția persoanelor din grupul de risc supuse screeningului pentru	Numărul persoanelor din grupul de risc supuse screeningului pentru	Numărul total de persoane din grupul de risc pentru dezvoltarea infecției

	de risc	depistarea infecției VHC pe parcursul unui an	depistarea infecției VHC pe parcursul ultimului an x 100	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 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
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 cărora, 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 cronic 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 reflectați indicatorii)	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 reduce ponderea complicațiilor la pacienții cu infecție VHC cronică	4.1. Proporția pacienților cu infecție VHC cronică care pe parcursul unui an au dezvoltat ciroză și carcinom hepatocelular	Numărul pacienților cu infecție VHC cronică care au dezvoltat ciroză și carcinom hepatocelular 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

		4.2. 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: $IMC = \frac{\text{masa corporală (kg)}}{\text{talie (înălțimea)}^2 \text{ (m)}}$.
- 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 cadranul 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 diversilor compuși necesari organismului uman: glicogenul (rezerva de glucoză a organismului), grăsimi, microelemente.
- Detoxificarea diversilor 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 (infecțarea 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).
- Erupții 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 hepatită 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 obezitității, 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 Moldova 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-naive genotype 1 HCV patients with rapid virological response: a meta-analysis. In: J. Hepatol., 2010; 52:25-31.
 20. Poynard T., Ngo V., 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., Spinu 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



CURRICULUM DE STUDIU POSTUNIVERSITAR PRIN REZIDENȚIAT LA SPECIALITATEA GASTROENTEROLOGIE

Vlada-Tatiana Dumbrava, Nicolae Proca, Adela Țurcanu, Elina Berliba

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Curriculum de studiu postuniversitar prin rezidențiat, specialitatea gastroenterologie va include câteva etape:

I-a etapă:

- durata și evaluarea studiilor;
- activitățile și documentele rezidentului;
- obiectivele rezidentului.

II-a etapă:

- structura și durata stagiilor conexe;
- tematica stagiului de gastroenterologie și tematica stagiilor conexe.

III-a etapă:

- formele de evaluare a rezidentului: evaluarea formativă și sumativă.

DURATA STUDIILOR postuniversitare pentru rezidenții la specialitatea Gastroenterologie este de **4 ani**. Din timpul alocat pregătirii:

- 20-30% - **activitatea didactică**
- 70-80% - **activitatea practică și studiul individual.**

La **finele fiecărui modul** de pregătire are loc **evaluarea de etapă**, efectuată în unitatea de pregătire de către responsabilul de stagiu și îndrumător. **Evaluarea se finalizează prin acordarea de credite CFU.**

ACTIVITATEA ACADEMICĂ A REZIDENTULUI:
Curriculum de cercetare include:

1. **Metodologia de cercetare** care constituie câteva ore academice din ziua de lucru direcționate următoarelor aspecte:
 - Repere pentru inițierea unei cercetări sau a unui design de trial și biostatistică;
 - Elemente de metaanaliză;
 - Prezentarea abilităților de comunicator și colaborator într-un program de training;
 - Studierea metodologiei de efectuare a unui manuscris.