

## **Керівництво з впровадження програми лікування вірусного гепатиту С із застосуванням препарату софосбувір для представників груп ризику в Україні, редакція 3.0.**

### **Вступ**

За даними ВООЗ понад 2 млрд. осіб у світі інфіковані або перехворіли вірусними гепатитами різної етіології. Щорічно 2-3 мільйони осіб інфікуються вірусом гепатиту С (ВГС) та близько 130-170 мільйонів осіб хронічно інфіковані ВГС. Актуальність хронічного гепатиту С (ХГС) визначається темпами його поширення, особливостями клінічного перебігу, що призводить до пізнього розпізнавання захворювання, часто вже на термінальних стадіях захворювання печінки.

Україна належить до країн з середньою розповсюдженістю гепатиту С - інфіковано біля 3% громадян, що складає приблизно 1 170 000 осіб. Однак, за результатами вибіркового моніторингу груп ризику, інфікованість вірусом гепатиту С серед них значно перевищує середньосвітові показники і сягає 40-60%.

Ко-інфекція вірусами гепатиту С та ВІЛ є поширеною серед уразливих груп, головним чином тому, що вони мають спільні шляхи передачі. За даними різних авторів поширеність гепатиту С серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів варіює від 33% до 60%, а в осіб, що вживають внутрішньовенно наркотичні речовини, може перевищувати 80%. В результаті взаємного впливу ВІЛ та ВГС у ко-інфікованих пацієнтів спостерігаються серйозні клінічні наслідки. В результаті впливу ВІЛ-інфекції на перебіг вірусного гепатиту С у ко-інфікованих пацієнтів спостерігаються швидке прогресування до цирозу печінки та збільшення ризику гепатоцелюлярної карциноми у молодому віці. Як було встановлено в дослідженнях, у пацієнтів, ко-інфікованих ВІЛ/ВГС, порушення клітинно опосередкованої імунної відповіді сприяє прогресуючому ураженню печінки до термінальних стадій. В свою чергу, ВГС не здійснює безпосередній вплив на перебіг ВІЛ-інфекції, але має негативний вплив на переносимість антиретровірусної терапії (АРТ), посилюючи її гепатотоксичність. З часу впровадження високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ), прогноз перебігу ВІЛ-інфекції значно покращився, що в результаті призвело до виходу хронічного гепатиту С в лідери серед причин захворюваності та смертності хворих на ВІЛ-інфекцію.

Керівництво з впровадження програми лікування вірусного гепатиту С із застосуванням препарату софосбувір для представників груп ризику в Україні (далі – Програма) відображає, яким чином Програма буде впроваджуватися в Україні, які є ключові учасники процесу реалізації Програми, відповідальність сторін, клінічні питання лікування та моніторингу лікування та очікувані результати від Програми. Основна мета Програми - забезпечення доступу представників груп підвищеного ризику до лікування вірусного гепатиту С із застосуванням протівірусного препарату прямої дії (ПППД) софосбувір.

Головною метою протівірусного лікування вірусного гепатиту С є виліковування інфекції. Стійка вірусологічна відповідь (СВВ) визначається як невизначальне вірусне навантаження (ВН) РНК ВГС через 12 тижнів (СВВ12) після завершення лікування. ВГС-інфекція виліковується більш ніж у 99% пацієнтів, які досягають СВВ. СВВ зазвичай асоціюється з припиненням захворювання печінки у пацієнтів без цирозу. Пацієнти з цирозом печінки залишаються в зоні ризику ускладнень, що загрожують життю, але фіброз печінки може регресувати, і ризик ускладнень термінальних

захворювань печінки зменшується. Сучасні дані вказують на те, що у хворих на цироз печінки після звільнення від ВГС-інфекції, ризик виникнення гепатоцелюлярної карциноми та смертності з будь-яких причин суттєво знижується, у порівнянні з нелікованими пацієнтами та «невідповідачами» на противірусне лікування, але не зникає повністю.

Протягом реалізації Програми буде відпрацьована модель надання медико-соціального супроводу лікування гепатиту С, ефективність якої буде оцінена під час проведення операційного дослідження. Всі ключові питання щодо виконання Програми будуть погоджуватись із Міжнародним Комітетом по реалізації проекту (International Advisory Board) та Національним Наглядним Комітетом (Steering Committee).

Програма є додатковим ресурсом та заходом підвищення ефективності Державної цільової соціальної програми профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів на період до 2016 року, затвердженої Кабінетом Міністрів України (Постанова від 29 квітня 2013 р. № 637), для забезпечення рівного доступу представників груп ризику інфікування ВГС та ВІЛ до профілактики, діагностики та лікування вірусного гепатиту С в Україні з метою стабілізації епідемічної ситуації, зниження рівня захворюваності, інвалідизації та смертності, підвищення якості життя та збільшення його тривалості серед уразливих груп населення.

#### **Регіони та заклади охорони здоров'я, які будуть включено до реалізації Програми**

Відбір закладів охорони здоров'я (далі - ЗОЗ) щодо для реалізації третього етапу впровадження Програми (750 курсів лікування) вже проведено. Перелік ЗОЗ погоджено з експертами Національного наглядового Комітету.

**Таблиця 1. ЗОЗ для реалізації третього етапу Програми**

<b>№ області</b>	<b>Область/місто</b>	<b>№ з/п ЗОЗ</b>	<b>Назва ЗОЗ</b>
1	Дніпропетровська	1	Криворізька інфекційна лікарня №1 ДОР
		2	Дніпропетровська міська клінічна лікарня №21 ім.проф Є.Г. Попкової" ДОР
2	Івано-Франківська	3	Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня
3	Полтавська	4	Полтавська обласна клінічна лікарня
		5	Полтавський обласний центр профілактики ВІЛ-інфекцій та боротьби зі СНІДом
4	Рівненська	6	Обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом
5	Хмельницька	7	Хмельницький обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом

6	Донецька	8	Маріупольський центр профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІДом МЛ №4 ім. Мацука
7	Сумська	9	Сумська обласна інфекційна клінічна лікарня ім. З.Й. Красовицького
8	Кіровоградська	10	Кіровоградський обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом
9	Харківська	11	Обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом
10	Запорізька	12	Запорізький обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом
11	м. Київ	13	Клініка інституту Громашевського
		14	Київська міська клінічна лікарня №5
		15	Київський головний військовий госпіталь
		16	Київський обласний центр профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІДом
12	Львівська	17	Львівський обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом
13	Вінницька	18	Вінницький обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом
14	Одеська	19	Одеський обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом

**Критерії відбору вищевказаних закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), які включено до реалізації третього етапу Програми.**

1. Наявність у штаті лікарів відповідного профілю (інфекціоністів, гастроентерологів), які володіють навичками надання медичної допомоги хворим на вірусний гепатит С.
2. Наявність діагностичної лабораторії або співробітництво з діагностичною лабораторією щодо можливості направлення пацієнтів на діагностичне обстеження перед початком лікування та для подальшого моніторингу ефективності та безпеки лікування.
3. Співробітництво з неурядовою організацією (НУО), яка має досвід/спроможна забезпечити супровід пацієнтів, представників груп ризику, які отримують лікування гепатиту С. Представник профільної НУО, що буде здійснювати супровід представників груп ризику, які отримуватимуть лікування вірусного гепатиту С, має залучатися ЗОЗ до розподілу курсів лікування та надання інформації щодо представників груп ризику (учасників програм профілактики або ЗПТ), які потребують лікування.
4. Наявність приміщення для зберігання лікарських засобів, що відповідає правилам зберігання лікарських засобів у ЗОЗ, відповідно до вимог законодавства України.

5. Наявність відповідних процедур забезпечення використання лікарських засобів з веденням відповідної медичної та облікової документації для забезпечення їх використання за призначенням.
6. Ведення в ЗОЗ окремого обліку лікарських засобів, які будуть поставлені в рамках реалізації даної Програми.
7. Можливість виділення курсів лікування пегільованим інтерфероном (за наявності) в рамках державної програми національного або місцевого рівнів.

### **Проведення оцінки ЗОЗ**

Відбір ЗОЗ для третього етапу реалізації Програми проводився на основі попереднього досвіду співпраці в рамках першого та другого етапів впровадження Програми (для існуючих ЗОЗ) та попередньої оцінки спроможності ЗОЗ за спеціально створеною оціночною формою (для нових ЗОЗ). Результати оцінки та вибір ЗОЗ є абсолютно прозорими. Прозорість результатів оцінки та вибору ЗОЗ забезпечується шляхом обговорення та узгодження переліку закладів з Національним наглядовим Комітетом.

До нових ЗОЗ за процедурою надсилалась оціночна форма щодо спроможності закладу до проведення лікування вірусного гепатиту С та залучення запланованої кількості пацієнтів, відповідно до критеріїв відбору пацієнтів до Програми. Кожен заклад провів попередню самооцінку щодо спроможності проведення лікування хворих на вірусний гепатит С. Результати проведення оцінки були проаналізовані програмним фахівцем проекту. За необхідності, буде здійснено моніторингові візити задля оцінки спроможності окремих ЗОЗ. За результатами оцінки буде фіналізовано регіональний план впровадження проекту із зазначенням кількості курсів лікування та періоду проведення лікування.

### **Попередній план впровадження проекту**

- Червень-вересень 2015 р. - 250 пацієнтів
- Вересень 2015-Лютий 2016 р. - 689 пацієнтів
- Вересень 2016-Березень 2017 р. - 750 пацієнтів

### **Склад та функції мультидисциплінарної команди**

Мультидисциплінарна команда (далі - МДК) повинна включати: лікаря, медичну сестру та соціального працівника (від НУО). Кожен член мультидисциплінарної команди виконує роботу відповідно до своїх професійних обов'язків та функцій, визначених в рамках даної Програми. Прийняття рішень членами МДК відбувається в межах своїх професійних обов'язків. Всі члени МДК перед прийняттям рішень за необхідності можуть ініціювати зустрічі МДК для отримання/обговорення додаткової інформації, необхідної для прийняття рішення.

- *Лікар* проводить відбір пацієнтів на лікування, здійснює об'єктивне обстеження пацієнта, призначення лабораторних та функціонально-діагностичних обстежень згідно з Керівництвом з лікування та відповідно до індивідуальної клінічної ситуації, здійснює призначення лікування, ведення медичної карти хворого, оцінює стан пацієнта впродовж противірусної терапії (ПВТ) вірусного гепатиту С, відслідковує побічні реакції та ускладнення лікування вірусного

гепатиту С, здійснює заходи щодо корекції побічних реакцій та ускладнень лікування, попередження небажаної взаємодії ПВТ з іншими лікарськими засобами, проводить контроль з метою використання лікарських засобів за призначенням, організовує співпрацю з медичною сестрою та соціальним працівником, надає інформацію про пацієнта під час проведення дослідження.

- *Медична сестра* проводить видачу лікарського засобу у ЗОЗ, забезпечує та контролює ведення журналу видачі препаратів, ведення записів щодо отримання ліків, організує направлення пацієнта на обстеження згідно з призначеннями лікаря, здійснює консультування пацієнта щодо побічних реакцій та ускладнень лікування, попередження небажаної взаємодії ПВТ з іншими лікарськими засобами, проводить контроль з метою оцінки використання лікарських засобів за призначенням, організовує співпрацю з соціальним працівником, надання інформації про пацієнта під час проведення дослідження.
- *Соціальний працівник* проводить соціальний супровід лікування з елементами кейс-менеджменту, надає пояснення та консультації представникам груп ризику (ПГР) щодо можливості отримання лікування для ПГР, забезпечує перенаправлення ПГР, у якого виявлено позитивний результат швидкого тесту, до ЗОЗ для проведення діагностики вірусного гепатиту С, надає пацієнту консультативну, психологічну та практичну допомогу під час лікування, підтримує прихильність пацієнта до лікування, спрямовує пацієнта до лікаря при перших ознаках можливих ускладнень, відслідковує наступні дати візитів та отримання лікарських засобів пацієнтами. Також соціальний працівник проводить консультування та спостереження пацієнтів з метою використання лікарського засобу за призначенням та сповіщає лікаря або медичну сестру про можливі порушення. Проводить консультування клієнтів з питань безпеки вживання лікарських засобів та профілактики повторного інфікування.

## **Організація навчання**

Організаторами Програми будуть проведені тренінги для МДК кожного ЗОЗ. Тренінги будуть проходити у м. Києві перед початком третього етапу. Програма тренінгу буде включати: базові знання щодо вірусного гепатиту С, роль кожного члена команди у проведенні лікування та його супроводу, залучення ПГР до участі у програмі лікування вірусного гепатиту С, скринінг-тестування на ВГС для ПГР, встановлення діагнозу, критерії відбору та проведення лабораторно-діагностичного обстеження до лікування, моніторинг лікування, запобігання ускладнень та їх лікування, схеми лікування та препарати, соціальний супровід лікування, робота у команді, профілактика повторного інфікування ВГС та зміну ризикованої поведінки. Також кожен із членів команди повинен чітко усвідомити свої функції та взаємодію щодо запобігання нецільового використання препарату.

## **Критерії відбору пацієнтів для третього етапу**

### **Критерії включення у лікування та пріоритезація:**

1. Клієнти проектів профілактики інфікування ВІЛ, МПСС клієнтів ЗПТ, соціального супроводу АРТ, у яких встановлений діагноз ВГС або ко-інфекції ВГС/ВІЛ.

2. Фіброз  $\geq$  F2 по METAVIR (пріоритезація - F3, F4), включаючи компенсований цироз або позапечінкові прояви захворювання, які не є протипоказаннями до протівірусної терапії.

**Зверніть увагу!** що **декомпенсований цироз печінки:** клас В (В $>$ 7) та С за шкалою Чайлд-Пью) є протипоказанням до включення до схем лікування із застосуванням пегільованого інтерферону (Пег-ІФН).

#### **Особливості включення пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ВГС у лікування:**

- У пацієнтів з ко-інфекцією при важкому імунодефіциті (кількість лімфоцитів CD4  $<$ 200 кл/мкл) рекомендується призначити АРТ, а протівірусну терапію гепатиту С (ПВТ) слід починати після того, як кількість лімфоцитів CD4 стабілізується на рівні більше 200 кл/мкл не менше 3 міс на фоні прийому АРТ.
- Якщо кількість лімфоцитів CD4 становить 200-350 кл/мкл, необхідно призначити АРТ, а після оцінки прихильності та переносимості лікування (зазвичай через 2-4 тижні) призначити ПВТ гепатиту С. Рекомендовано призначити стандартну трьохкомпонентну схему АРТ, в НІЗТ-основі якої слід обрати тенофовір (якщо до нього нема протипоказань), в комбінації з ламівудином або емтрицитабіном.
- Якщо кількість лімфоцитів CD4 становить  $>$  350, але  $<$  500 кл/мкл, рекомендовано також призначити АРТ, а після оцінки прихильності та переносимості лікування, призначити ПВТ гепатиту С.
- Якщо кількість лімфоцитів CD4 становить  $>$  500 кл/мкл, рекомендується призначити лікування вірусного гепатиту С. АРТ слід розглядати для всіх пацієнтів з ВГС/ВІЛ, незалежно від числа лімфоцитів CD4 (DHHS 2014).

#### **Особливості включення пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ВГС, які отримують АРТ:**

- Потрібно впевнитися в стабільності проведення АРТ, якщо пацієнт її вже отримує, (прихильність до лікування, відсутність побічних реакцій, кількість лімфоцитів CD4  $>$  200 кл/мкл) і тільки після цього розпочинати ПВТ для лікування вірусного гепатиту С. АРТ при цьому слід продовжувати, але перед початком прийому Пег-ІФН та рибавірину замінити зидовудин (ризик розвитку анемії при взаємодії з рибавірином) або диданозин (ризик розвитку мітохондріальної токсичності), якщо вони є у схемі, іншим антиретровірусним лікарським засобом (тенофовір у комбінації з емтрицитабіном чи ламівудином з урахуванням можливих протипоказань).

#### **Перевага надається представникам наступних груп ризику:**

1. Людям, які споживають ін'єкційні наркотики та є клієнтами проектів профілактики інфікування ВІЛ, не залежно від часу перебування у проекті (**не менше 50% пацієнтів Програми**).
2. Людям, які споживають ін'єкційні наркотики та є учасниками програми ЗПТ та заходяться у підтримуючій фазі.
3. Робітники комерційного сексу (РКС) та чоловіки, які практикують секс з чоловіками (ЧСЧ).
4. Усім представникам зазначених груп, які є ВІЛ-інфікованими та отримують антиретровірусну терапію (АРТ).

5. Активісти та співробітники неурядових організацій з числа уразливих груп (СІН, РКС, МСМ, учасники програми ЗПТ)

**Зверніть увагу! Рішення щодо включення пацієнтів у програму має прийматися комісійно у складі лікаря, медичної сестри та соціального працівника.**

**Таблиця 2. Протипоказання для включення до програми лікування в залежності від схеми ПВТ для лікування вірусного гепатиту С**

Протипоказання	Софосбувір/рибавірин	Софосбувір/пег-інтерферон/рибавірин	Софосбувір/даклатасвір	Ледіпасвір/софосбувір
Вагітність (чи планування вагітності у наступні 12 місяців)	<b>є протипоказанням</b>	<b>є протипоказанням</b>	<b>є протипоказанням</b>	<b>є протипоказанням</b>
Декомпенсований цироз печінки (клас В (В>7) та С за шкалою Чайлд-Пью)	немає протипоказань, але потребує ретельного моніторингу у зв'язку з прийомом рибавірину)	<b>є протипоказанням</b>	немає протипоказань	немає протипоказань
Тяжка депресія із суїцидальними намірами/спробами на підставі висновку профільного фахівця	немає протипоказань, депресія повинна бути компенсована до початку ПВТ	<b>є протипоказанням</b>		немає протипоказань, депресія повинна бути компенсована до початку ПВТ
Всі форми активного туберкульозу	<b>є протипоказанням</b>	<b>є протипоказанням</b>	<b>є протипоказанням</b>	<b>є протипоказанням</b>
Декомпенсований цукровий діабет I типу або тяжкі хронічні та гострі ускладнення будь-якого варіанту цукрового діабету	<b>є протипоказанням</b> , цукровий діабет необхідно зкомпенсувати до початку ПВТ	<b>є протипоказанням</b> , цукровий діабет необхідно зкомпенсувати до початку ПВТ		немає протипоказань
Захворювання щитовидної залози на стадії декомпенсації, тиреотоксикоз	немає протипоказань	<b>є протипоказанням</b>		немає протипоказань
Тяжка анемія	<b>є протипоказанням</b>	<b>є протипоказанням</b>		немає протипоказань
Злоякісні новоутворення з несприятливим прогнозом для життя	<b>є протипоказанням</b>	<b>є протипоказанням</b>		<b>є протипоказанням</b>
Важка ниркова недостатність (кліренс креатиніну <50 мл/хв)	<b>є протипоказанням</b>	<b>є протипоказанням</b>	<b>є протипоказанням</b>	<b>є протипоказанням</b>
Будь-які тяжкі аутоімунні захворювання	немає протипоказань	<b>є протипоказанням</b>		немає протипоказань
Кардіологічне захворювання			<b>є протипоказанням</b>	

**Дослідження, які необхідно провести перед початком лікування вірусного гепатиту С:**

<u>Для схем лікування із Пег-ІФН:</u>	<u>Для схем лікування без Пег-ІФН:</u>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. загальний аналіз крові розгорнутий</li> <li>2. загальний аналіз сечі</li> <li>3. біохімічний аналіз крові (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ, тимолова проба, загальний білок, альбумін, білірубін, креатинін (важливо розрахувати кліренс креатиніну для оцінки СКФ), сечовина, ПТІ)</li> <li>4. вірусне навантаження РНК ВГС (кількісне) та генотипування ВГС</li> <li>5. ТТГ, Т3, Т4, АМА</li> <li>6. серологічні маркери інфікування ВІЛ (ІФА), ВГВ (анти –НВcore, НВsAg), ВГС (Анти-ВГС, РНК ВГС якісно)</li> <li>7. для пацієнтів із ко-інфекцією визначення кількості CD4 лімфоцитів та вірусного навантаження РНК ВІЛ</li> <li>8. для жінок тест на вагітність за 3-7 днів до початку терапії</li> <li>9. оцінка депресії/тривожності за допомогою шкали Зігмонда і Снейта</li> <li>10. консультація психіатра у випадку тяжкої депресії</li> <li>11. ЕКГ</li> <li>12. офтальмологічне обстеження для виявлення патології очного дна</li> <li>13. клінічний скринінг симптомів, підозрілих на туберкульоз (кашель, підвищення температури тіла, нічне потовиділення)</li> <li>14. рентгенологічне дослідження органів грудної клітини за наявності симптомів підозрілих на туберкульоз або/та у випадку відсутності рентгенологічного обстеження ОГК протягом попередніх 6 міс</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. загальний аналіз крові розгорнутий</li> <li>2. загальний аналіз сечі</li> <li>3. біохімічний аналіз крові (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ, тимолова проба, загальний білок, альбумін, білірубін, креатинін (важливо розрахувати кліренс креатиніну для оцінки СКФ), сечовина, ПТІ)</li> <li>4. вірусне навантаження РНК ВГС (кількісне) та генотипування ВГС</li> <li>5. серологічні маркери інфікування ВІЛ (ІФА), ВГВ (анти –НВcore, НВsAg), ВГС (Анти-ВГС, РНК ВГС якісно)</li> <li>6. для пацієнтів із ко-інфекцією визначення кількості CD4 лімфоцитів та вірусного навантаження РНК ВІЛ</li> <li>7. для жінок тест на вагітність за 3-7 днів до початку терапії</li> <li>8. клінічний скринінг симптомів, підозрілих на туберкульоз (кашель, підвищення температури тіла, нічне потовиділення)</li> <li>9. рентгенологічне дослідження органів грудної клітини за наявності симптомів підозрілих на туберкульоз або/та у випадку відсутності рентгенологічного обстеження ОГК протягом попередніх 6 міс</li> </ol>

- **Діагностика вираженого фіброзу/цирозу.** Наступне робоче визначення «цирозу/вираженого фіброзу» було розроблено з метою включення всіх/більшості пацієнтів, у яких, ймовірно, є цироз у зв'язку з вірусним гепатитом С\*, у запропоновані режими лікування. **Будь-якого із методів, перерахованих нижче, достатньо для діагностики:**



- Біопсія печінки зі стадією фіброзу 3/4 по METAVIR
  - Прояви цирозу за допомогою візуалізації (УЗД, КТ або МРТ сканування)
  - Непрямий тест на наявність маркерів цирозу:
  - Індекс APRI >2 АБО FIB-4 >3,25 та співвідношення АСТ до АЛТ >1 принаймні у двох дослідженнях (APRI =  $\frac{[\text{АСТ(МО/л)} \text{ АСТ\_ВМН (МО/л)}] \times 100}{\text{кількість тромбоцитів (10}^9\text{/л)}}$ ). Калькулятор для автоматичного розрахунку можна використовувати за посиланням <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri>
  - FIB-4 =  $\frac{\text{вік} \times \text{АСТ (О/л)}}{\{\text{тромбоцити (10}^9\text{/л)} \times \sqrt{\text{АЛТ (м/л)}}\}}$ . Калькулятор для автоматичного розрахунку можна використовувати за посиланням <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>.
  - Прояви портальної гіпертензії (варикоз або асцит), за виключенням гепатолієнального синдрому або інших причин
  - Бал імпульсної еластографії печінки (FibroScan)  $\geq 11.5$  КПа
- \* якщо у пацієнта є інші фактори ризику, необхідно буде проводити клінічну оцінку для аналізу відносного впливу гепатиту С і потенційного впливу лікування

**Схеми лікування, які будуть використовуватися на третьому етапі програми, інструкції з використання препаратів, застереження, особливості проведення лікування**

**Таблиця 3. Основні схеми лікування**

**Пацієнти без цирозу**

	Софосбувір/ пегільований інтерферон альфа/ рибавірин	Софосбувір/ рибавірин	Софосбувір/ даклатасвір	Софосбувір/ ледіпасвір	Софосбувір/ ледіпасвір/ рибавірин
Генотип 1	12 тижнів*		12 тижнів	12 тижнів	
Генотип 2		12 тижнів	12 тижнів		
Генотип 3	12 тижнів	24 тижні	12 тижнів		12 тижнів****
Генотип 4	12 тижнів		12 тижнів	12 тижнів	

**Пацієнти з цирозом**

	Софосбувір/ пегільований інтерферон альфа/ рибавірин	Софосбувір/ рибавірин	Софосбувір/ даклатасвір	Софосбувір/ даклатасвір/ рибавірин	Софосбувір/ ледіпасвір	Софосбувір/ ледіпасвір/ рибавірин
Генотип 1	12 тижнів (комп. ЦП)		24 тижні	12 тижнів	24 тижні	12 тижнів***
Генотип 2		16 тижнів				
Генотип 3	12 тижнів (комп. ЦП)	24 тижні**		24 тижні		12 тижнів****
Генотип 4	12 тижнів (комп. ЦП)		24 тижні	12 тижнів	24 тижні	12 тижнів***

\*У випадках при 1 генотипі ВГС за умови непереносимості до пегільованого інтерферону допускається призначення схеми софосбувір+рибавірин 24 тижні.

\*\* У виключних випадках при 3 генотипі ВГС: без цирозу печінки та/або при абсолютних протипоказаннях до Пег-

ІФН-альфа, можливим є лікування за схемою софосбувір + рибавірин 24 тижні.

При 3 генотипі у пацієнтів із цирозом печінки схема лікування із софосбувіром та даклатасвіром має включати рибавірин протягом 24 тижнів

\*\*\*Якщо кількість тромбоцитів <75 x 10<sup>3</sup> / мкл, застосовується терапія 24 тижні з рибавірином

\*\*\*\* Додаток 5 Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Вірусний гепатит С у дорослих», 2016 р.

**Зверніть увагу!** При 3 генотипі режим софосбувір + рибавірин 24 тижні не є оптимальним, особливо за наявності цирозу печінки.

## **Режим прийому софосбувіру**

*Рекомендована доза:* 1 таблетка (400 мг) на добу.

*Режим прийому софосбувіру*

- Прийом препарату щоденно в дозі 400 мг.
- З метою оцінки прихильності до лікування пацієнт повинен відвідувати клініку щонайменше один раз на тиждень. У день отримання препарату, пацієнт у присутності медичного персоналу приймає одну добову дозу. В інші дні тижня пацієнт приймає препарат самостійно.
- Медичний працівник (лікар або медична сестра) при видачі препарату роблять позначку у відповідному журналі. Після видачі препарату у журналі також розписується пацієнт.
- Перед початком лікування з кожним пацієнтом проводиться відповідна роз'яснювальна робота щодо важливості дотримання режиму лікування та кожний пацієнт підписує зобов'язання про дотримання режиму лікування та неприпустимість нецільового використання препарату у цілях продажу або передачі іншим особам.

*Спосіб та тривалість прийому:*

- Таблетку софосбувіру приймають 1 раз на добу. Розжовувати таблетку чи ділити її на частини не можна.
- При виникненні блювання протягом 2 год після прийому медикаменту необхідно прийняти додаткову таблетку. У випадку блювання пізніше 2 год у прийомі додаткової таблетки немає необхідності.
- Якщо прийом медикаменту пропущений (при запізненні менше, ніж 18 год.), необхідно прийняти пропущену таблетку. Наступну таблетку слід прийняти в звичайний час. При запізненні більше ніж на 18 год. приймають уже наступну таблетку в звичайний час.

*Особливості прийому:*

- Жінкам при прийомі даного лікування та 6 місяців після лікування рекомендовано запобігання вагітності та використання надійних методів контрацепції. Кожен місяць при проведенні лікування та 6 місяців після лікування проводити тест на вагітність.
- При застосуванні софосбувіру не рекомендується діяльність, яка потребує підвищеної уваги та швидкості реакції.

*Взаємодія з іншими медикаментами:*

Не рекомендується прийом софосбувіру з талапревіром та боцепревіром. Не рекомендується прийом софосбувіру разом з препаратами та компонентами, які є сильними індукторами глюкпротеїнів в кишківнику (рифампіцин, звіробій, карбамазепін та фенітоїн). Суттєвих взаємодій софосбувіру з антиретровірусними препаратами не виявлено.

### **Режим прийому даклатасвіру**

*Рекомендована доза:* 1 таблетка (60 мг) на добу.

*Спосіб та тривалість прийому:*

- Таблетку даклатасвіру приймають 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Даклатасвір слід приймати разом із іншими протівірусними препаратами.
- При одночасному прийомі із рибавірином, дозу останнього слід призначати в залежності від маси тіла: для хворих з масою тіла більше 75 кг – 1200 мг/добу, менше 75 кг – 1000 мг/добу.
- Не рекомендується змінювати дозу даклатасвіру для корегування побічних явищ. Якщо прийом іншого протівірусного препарату припиняється, прийом даклатасвіру також слід припинити. Даклатасвір неможна приймати у вигляді монотерапії.
- Якщо прийом медикаменту пропущений (при запізненні менше, ніж 20 год.), необхідно прийняти пропущену таблетку. Наступну таблетку слід прийняти в звичайний час. При запізненні більше ніж на 20 год. приймають уже наступну таблетку в звичайний час.

*Особливості прийому:*

- Жінкам при прийомі даного лікування та 5 тижнів після лікування рекомендовано запобігання вагітності та використання надійних методів контрацепції. При одночасному прийомі із рибавірином, слід керуватися інформацією щодо запобігання вагітності, викладеної для рибавірину нижче.

*Взаємодія з іншими медикаментами:*

Прийом даклатасвіру протипоказаний у поєднанні з лікарськими засобами, які індукують CYP3A4 та Р-глікопротеїн, наприклад, фенітоїн, карбамазепін, окскарбазепін, фенобарбітал, рифампіцин, рифабутин, рифапентин, дексаметазон, і засіб рослинного походження звіробій (*Hypericum perforatum*).

Для детальної інформації щодо взаємодії з іншими лікарськими засоби, див. таблиці щодо лікарських взаємодій ПППД ВГС.

### **Режим прийому комбінації ледіпасвір/софосбувір**

*Рекомендована доза:* 1 таблетка (90 мг ледіпасвіру/400мг софосбувіру) на добу.

*Режим прийому:*

- 1 таблетка щоденно незалежно від прийому їжі.

*Взаємодія з іншими лікарськими засобами:*

- Одночасний прийом комбінованого препарату ледіпасвір/софосбувір та індукторів глікопротеїну-Р може значно зменшити концентрацію ледіпасвіру та софосбувіру в плазмі крові та призвести до послаблення сили дії препарату. Тому не рекомендується під час лікування комбінованим лікарським засобом ледіпасвір/софосбувір приймати індукторів глікопротеїну-Р (напр. рифампін, рифампіцин).
- Під час лікування комбінованим лікарським засобом ледіпасвір/софосбувір не рекомендовано приймати інші препарати, які містять софосбувір.

**Таблиця 5. Лікарські взаємодії між ПППД ВГС та АРВ ЛЗ**  
(Джерело: *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015*)

		SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
НІЗТ	Абакавір					
	Диданозин					
	Емтрицитабін					
	Ламівудин					
	Ставудин					
	Тенофовір					
	Зидовудин					
ННІЗТ	Ефавіренз				*	
	Етравірин					
	Невірапін					
	Рілпівірин				*	
Інгібітори протеази	Атазанавір; атазанавір/ритонавір				*	
	Дарунавір/ритонавір; дарунавір/кобіцистат				*	
	Фосампренавір				*	
	Лопінавір				*	
	Саквінавір				*	
Інгібітори входу/інтегрази	Долутегравір					
	Елвітегравір/кобіцистат				*	
	Маравірок					
	Ралтегравір					
* Відоме або очікуване підвищення концентрації тенофовіру з посиленими режимами та з ефавірензом і рілпівірином, при одночасному прийомі з софосбувіром + ледіпасвіром: необхідний частий моніторинг функції нирок.						

SIM – Симепревір (simeprevir), DCV – Даклатасвір (daclatasvir), SOF – Софосбувір (sofosbuvir)  
SOF/LDV – комбінований препарат Софосбувір/Ледіпасвір (sofosbuvir plus ledipasvir),  
3D – підсилена ритонавіром комбінація Парітапревір/Омбітасвір+Дасабувір (ritonavir-boosted paritaprevir plus ombitasvir and dasabuvir)



взаємодія відсутня



потенційна взаємодія, яка може потребувати корегування дози, часу прийому або додаткового моніторингу

ці препарати **не можна** призначати одночасно

## Режим прийому рибавірину

Рибавірин призначається в таблетованій формі у дозуванні в залежності від маси тіла: для хворих з масою тіла більше 75 кг – 1200 мг/добу, менше 75 кг – 1000 мг/добу.

**Таблиця 6. Режим прийому рибавірину**

Маса тіла	Добова доза	Кількість таблеток (по 200 мг)
<75 кг	1000 мг	5 таблеток/добу (2 вранці, 3 ввечері)
>75 кг	1200 мг	6 таблеток/добу (3 вранці, 3 ввечері)

### *Режим прийому рибавірину*

Пацієнт приймає рибавірин щодня в рекомендованій дозі внутрішньо незалежно від прийому їжі.

#### *Особливості прийому:*

- Жінкам при прийомі даного лікування та 6 місяців після лікування рекомендовано запобігання вагітності та використання надійних методів контрацепції. Кожен місяць при проведенні лікування та 6 місяців після лікування проводити тест на вагітність.
- При застосуванні рибавірину не рекомендується займатися діяльністю, що потребує підвищеної уваги та швидкості реакції.
- При застосуванні рибавірину в осіб з порушенням функції печінки та/або нирок, необхідний ретельний моніторинг показників, що відображають функціональний стан цих органів. Можливим шляхами усунення негативного впливу є зменшення дози препарату, але при цьому є ризик зниження ефективності лікування. Важливо намагатися запобігти відміні або зниженню дози рибавірину.
- Через можливість розвитку побічних реакцій хворим, що приймають рибавірин, необхідно проводити моніторинг показників загального аналізу крові (кожні 2 тижні терапії) та біохімічного аналізу крові (кожні 4 тижні терапії).

#### *Взаємодія з іншими медикаментами:*

Симетикон, антациди на основі магнію, алюмінію знижують біодоступність рибавірину. З зидовудином спостерігається антагонізм та можливе підвищення концентрації ВІЛ в крові. Не допускається одночасний прийом диданозина та рибавірина через можливе посилення токсичності. При використанні з абакавіром, суворо не рекомендується зменшення дози рибавірину для запобігання ризику зниження ефективності лікування вірусного гепатиту С.

## Режим прийому Пег-ІФН-альфа

*Рекомендована доза:* Пег-ІФН-альфа2а застосовують в дозі 180 мкг 1 раз на тиждень підшкірно. Пег-ІФН-альфа2b застосовують підшкірно 1 раз на тиждень. Дозування Пег-ІФН-альфа2b розраховують індивідуально в залежності від маси тіла пацієнта з розрахунку 1,5 мкг/кг маси тіла.

#### *Режим та спосіб прийому:*

Препарати Пег-ІФН-альфа мають зберігатися в охолодженому стані (від +2 до

+8 градусів Цельсією). Їх не можна нагрівати та заморожувати.

Препарати Пег-ІФН-альфа застосовуються 1 раз на тиждень в рекомендованій дозі підшкірно.

Змішувати вміст шприц-тюбика (флакону) з іншими засобами заборонено.

Не підлягає застосуванню препарат у флаконах з порушеною цілісністю, порушенням маркування, після закінчення терміну придатності, при неправильному зберіганні. Готовий розчин необхідно оглянути перед введенням, він має бути прозорим та безбарвним.

#### *Особливості прийому:*

Слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, інфарктом міокарда, аритміях, хронічній обструктивній хворобі легень, порушеннях згортання крові (в тому числі тромбофлебіті, тромбоемболії легеневої артерії), вираженим пригніченням кістковомозкового кровотворення, псоріазом, цукровим діабетом, схильності до розвитку кетоацидозу.

У деяких випадках при лікуванні інтерфероном альфа розвивалися офтальмологічні порушення, всім пацієнтам, перед призначенням терапії необхідно провести офтальмологічне обстеження для виявлення патології очного дна. Хворим з супутніми захворюваннями органу зору (діабетична або гіпертонічна ретинопатія) необхідно проводити додаткові огляди під час лікування, при появі нових або погіршенні наявних офтальмологічних порушень терапію слід припинити.

Для хворих при нирковій недостатності з кліренсом креатиніну <50 мл/хв. не можна застосовувати терапію препаратами Пег-ІФН-альфа у комбінації з рибавірином.

Не слід починати комбіновану терапію Пег-ІФН-альфа і рибавірином до отримання негативного результату тесту на вагітність.

#### *Застосування у період годування груддю.*

Інформації щодо виділення компонентів цього препарату у грудне молоко немає. Через вірогідність небажаних реакцій у немовлят перед початком лікування Пег-ІФН-альфа з рибавірином годування груддю слід замінити на штучне вигодовування молочними сумішами.

При комбінованій терапії з рибавірином: Пег-ІФН-альфа з рибавірином рекомендуються до прийому жінкам у фертильний період лише в тому випадку, якщо під час лікування та протягом 6 місяців після завершення лікування, вони користуються ефективними протизаплідними засобами. Чоловікам, які отримують лікування Пег-ІФН-альфа з рибавірином та їхнім партнеркам необхідно обом застосовувати надійні засоби контрацепції під час лікування чоловіка та протягом 6 місяців після завершення лікування у зв'язку з тим, що лікування препаратами Пег-ІФН-альфа з рибавірином має виражену тератогенну дію. При застосуванні під час вагітності рибавірин викликає серйозні вроджені дефекти, тому лікування рибавірином вагітним жінкам протипоказане.

#### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.*

При втомі, сонливості чи сплутаності свідомості на фоні терапії не рекомендується керувати автомобілем або працювати зі складною технікою.

*Взаємодія з іншими лікарськими засобами:*

Пег-ІФН збільшує нирковий кліренс теофіліну.

При одночасному застосуванні з метадоном спостерігається подовження інтервалу QT. Змішування вмісту шприц-тюбика з іншими препаратами заборонено з метою попередження виникнення можливих тяжких побічних реакцій.

**Таблиця 7. Можливі побічні реакції та їх частота, в залежності від схеми лікування**

Схема лікування	Дуже часто (>10%)	Часто (>1% і <10%)
софосбувір +рибавірин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Безсоння</li> <li>• Головний біль</li> <li>• Нудота</li> <li>• Підвищення рівня білірубину в крові</li> <li>• Втома, роздратованість</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ринофарингіт</li> <li>• Анемія</li> <li>• Депресії</li> <li>• Порушення концентрації уваги</li> <li>• Задишка, задишка при фізичному навантаженні, кашель</li> <li>• Закрепи</li> <li>• Випадіння волосся, сухість шкіри, шкірний свербіж</li> <li>• Артралгії, дорсалгії, судоми, міалгії</li> <li>• Гарячка, астенія</li> </ul>
софосбувір+Пег-ІФН-альфа+ рибавірин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анемія, нейтропенія, лімфоцитопенія, тромбоцитопенія</li> <li>• Зниження апетиту</li> <li>• Безсоння</li> <li>• Головокружіння (запаморочення), головний біль</li> <li>• Задишка, кашель</li> <li>• Діарея, нудота, блювання</li> <li>• Підвищення рівня білірубину в крові</li> <li>• Висипання на шкірі, шкірний свербіж</li> <li>• Артралгії, міальгії</li> <li>• Озноб, втома, роздратованість, гарячка</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Зниження маси тіла</li> <li>• Депресія, тривога</li> <li>• Мігрень, порушення пам'яті, порушення концентрації уваги</li> <li>• Порушення зору</li> <li>• Задишка при фізичному навантаженні</li> <li>• Закрепи</li> <li>• Сухість у роті, гастро-езофагальний рефлюкс</li> <li>• Випадіння волосся, сухість шкіри</li> <li>• Дорсалгії, судоми</li> <li>• Біль в грудній клітці</li> </ul>
софосбувір+даклатасвір ±рибавірин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Втома</li> <li>• Головний біль</li> <li>• Нудота</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анемія</li> <li>• Зниження апетиту</li> <li>• Депресія, тривога, безсоння</li> <li>• Запаморочення, головний біль</li> <li>• Припливи</li> <li>• Кашель, задишка, задишка при фізичному навантаженні</li> <li>• Пронос, болі в животі, закрепки, метеоризм, гастрозофагеальна</li> </ul>

		<p>рефлюксна хвороба, сухість в роті, блювота</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Свербіж, сухість шкіри, алопеція, висип</li> <li>• Артралгія, міалгія</li> <li>• Дратівливість</li> </ul>
Комбінований препарат ледіпасвір/софосбувір	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Головний біль</li> <li>• Втома</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нудота</li> <li>• Діарея</li> <li>• Безсоння</li> </ul>

**Таблиця 8. Рекомендації щодо ведення пацієнтів при виникненні побічних реакцій в ході противірусного лікування гепатиту С**

Реакція	Рекомендації
Анемія та нейтропенія	<p>У разі розвитку вираженої анемії (гемоглобін &lt; 100 г/л) дозу рибавіріну слід поступово знижувати на 200 мг за раз. Прийом рибавіріну слід припинити, якщо рівень гемоглобіну знизився нижче 85 г/л. Альтернативою є застосування факторів росту в якості терапії супроводу високих доз рибавіріну. Необхідно розглядати можливість призначення еритропоєтину у пацієнтів з хронічним гепатитом С (ХГС), які приймають софосбувір+рибавірін, і в яких розвинулася анемія, щоб запобігти відміні або зниженню дози рибавіріну. Корекція анемії можлива препаратами еритропоєтину (40 тис. МО на тиждень п/шкірно) (рівень переконливості доказів А).</p> <p>При зменшенні вмісту нейтрофілів крові &lt;500 клітин/мкл необхідно відмінити препарати Пег-ІФН-альфа до збільшення кількості нейтрофілів до 1000 клітин/мкл. Відновлення лікування розпочинають Пег-ІФН-альфа під контролем вмісту нейтрофілів крові. Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор має розглядатися окремо у кожного пацієнта, у якого розвинулася значна нейтропенія під час лікування ХГС. Корекція нейтропенії можлива призначенням колонієстимулюючих факторів (G-CSF)- від 150 до 300 мкг 2 – 3 рази на тиждень (рівень переконливості доказів С).</p> <p>Зниження дози препаратів Пег-ІФН-альфа необхідне при зниженні вмісту тромбоцитів &lt;50 000 клітин/мкл. Коли рівень тромбоцитів знижується до показника &lt;25 000 клітин/мкл, лікування препаратами Пег-ІФН-альфа слід тимчасово припинити до підвищення вмісту тромбоцитів до 50 000 клітин/мкл.</p>
Депресія	<p>Перед початком, протягом та після лікування, всіх пацієнтів потрібно обстежувати на наявність депресії згідно зі шкалою Зігмонда та Снейта (<i>Zigmond and Snaith (1983)</i>). У випадку значного відхилення показників від норми (11-21) – рекомендовано призначити консультацію психіатра з метою медикаментозної корекції депресії.</p> <p>Депресію попереджають, за наявності відповідного анамнезу, призначенням антидепресантів до початку лікування препаратами Пег-ІФН з урахуванням лікарських взаємодій.</p> <p>Для попередження та усунення депресії на тлі лікування Пег-ІФН-альфа , застосовують:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- інгібітори зворотного захоплення серотоніну (наприклад, циталопрам, пароксетин) або трициклічні антидепресанти (усі у початковій дозі 20 мг/добу);</li> <li>- докsepін в початковій дозі 50 мг/добу.</li> </ul>



Реакція	Рекомендації
	У випадку клінічних проявів депресії необхідно залучити психіатра. У випадку наявності тяжких проявів депресії, суїцидальних спроб/намірів або психозу в анамнезі варто утриматися від призначення препаратів Пег-ІФН. Якщо в анамнезі пацієнта є дані про вживання ін'єкційних наркотиків, рекомендовано утримуватися від застосування бензодіазепінів через ризик розвитку звикання.
Сухість шкіри	Всі пацієнти повинні бути поінформовані щодо відповідної гігієни шкіри та її зволоження, утримання від перебування на сонці, чергування місць ін'єкцій; за потреби, використання топічних стероїдів.
Дисфункція щитоподібної залози	Базовий моніторинг функції (ТТГ, вільний Т <sub>3</sub> , вільний Т <sub>4</sub> ) щитоподібної залози має проводитися перед початком терапії, на 12 тижні лікування та у будь-який час, коли виникає підозра дисфункції щитоподібної залози. Порушення функції щитоподібної залози можуть не потребувати відміни лікування препаратами Пег-ІФН: - прояви гіпотиреозу усувають додатковим призначенням препаратів тиреоїдних гормонів у якості замісної гормональної терапії відповідно до рекомендацій ендокринолога; - прояви гіпертиреозу коригують призначенням бета-блокаторів з мінімальною гепатотоксичністю. При виникненні проявів гіпотиреозу або тиреотоксикозу до ведення пацієнта має бути залучений ендокринолог.
Диспное	Пацієнти, які отримують ПВТ, і у яких спостерігається диспное, що не пов'язане з анемією, мають негайно пройти медичне обстеження щодо виявлення пневмокардіальних захворювань.
Алопеція	Пацієнтам необхідно повідомити, що після завершення лікування волосся відросте знову.
Безсоння, втома, зниження концентрації уваги	Поінформувати пацієнта про можливість розвитку в процесі лікування таких побічних реакцій як безсоння, втома, зниження концентрації уваги. Надавати пацієнтам консультації з приводу симптоматичного лікування відповідних станів.
Псевдогриповий синдром (підвищення температури, ломота у тілі, головний біль, міалгії, «розбитість»)	Не слід коригувати із застосуванням таких лікарських засобів, як ацетилсаліцилова кислота, диклофенак натрію, ібупрофен, особливо у випадку зниженого рівня тромбоцитів. Хворим призначають велику кількість рідини всередину, препарати німесуліді або целекоксибу протягом 1 – 3 днів. Допустиме 1-2 разове застосування препаратів парацетамолу або його комбінацій з німесулідом. При грипоподібних симптомах парацетамол або інші нестероїдні протизапальні засоби доцільно застосовувати перед введенням Пег-ІФН.
Нудота	Нудоту зменшують шляхом призначення препаратів метоклопраміду (10 мг 3 рази на добу).

Побічні реакції, які спричиняє рибавірин, оборотні. Лікування найчастіше продовжують і при появі побічних реакцій (іноді тимчасово знижують дозу до нормалізації стану), але при зниженні дози рибавірину слід брати до уваги ризик зниження ефективності противірусного лікування гепатиту С. **Важливо намагатися запобігти відміні або зниженню дози рибавірину**, зважаючи на можливість корекції побічних реакцій, співвідношення ризик/користь, для прийняття вірного рішення. Особливо важливим є збереження максимально високих доз рибавірину в перші декілька тижнів комбінованої ПВТ, якщо вона включає рибавірин.

**Таблиця 9. Корекція доз ІФН та рибавірину в залежності від гематологічних ускладнень лікування:**

Характер зміни терапії Показники що враховуються	Зменшення рибавірину до 600 мг/добу	Відміна рибавірину	Зменшення дози Пег-ІФН, згідно з інструкцією застосування	Відміна Пег-ІФН	Відміна обох препаратів
Нейтрофіли			< 750 клітин/мкл	< 500 клітин/мкл	
Тромбоцити			25 000 - 50 000 клітин/мкл		< 25 000 клітин/мкл
Гемоглобін за відсутності серцевих захворювань	< 100 г/л, але > 85 г/л	< 85 г/л			
Гемоглобін у осіб із захворюваннями серця	Зменшення на $\geq$ 20 г/л протягом будь-яких 4 тижнів лікування	< 120 г/л через 4 тижня після зменшення дози рибавірину			

Повернення до попередніх доз рибавірину у наведених вище випадках не рекомендується, якщо лікування цим препаратом припинялось повністю через його серйозну побічну дію.

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

### **Лабораторний моніторинг лікування**

Моніторинг лікування включає моніторинг ефективності лікування і моніторинг побічних реакцій.

Пацієнти підлягають щотижневому спостереженню у клініці з метою контролю прихильності до лікування. У випадку стабільної клінічної ситуації планові лабораторні обстеження з метою моніторингу побічних реакцій здійснюють відповідно до Таблиці 10, а також через 12 та 24 тижні після закінчення лікування.

Зазвичай, при протівірусному лікуванні вірусного гепатиту С, застосовується «відповідь-орієнтована терапія» (Virological response-guided therapy) – метод прогнозування досягнення СВВ, відповідно до вірусної кінетики, що передбачає і вірусологічний контроль з допомогою ПЦР на 4-му, 12 та 24 тижні терапії. Це дає змогу оцінити вірусологічну відповідь на ПВТ та визначити її оптимальну тривалість.

Для моніторингу ефективності лікування проводять визначення рівня ВГС-РНК до початку терапії, на 4, 12 тижні лікування, а також через 12 тижнів після закінчення терапії для оцінки СВВ. Рівень АЛТ слід визначати в ті ж контрольні точки, що і рівень

ВГС-РНК. Біохімічну відповідь (нормалізація рівня АЛТ) зазвичай реєструють через кілька тижнів після вірусологічної відповіді.

Дослідження, які необхідно провести перед початком лікування вірусного гепатиту С, вказано вище в даному Керівництві.

При кожному візиті пацієнта слід оцінювати наявність у нього клінічних проявів побічних реакцій, таких як сильна слабкість, депресія, дратівливість, розлади сну, шкірні реакції, задишка. Гематологічні та біохімічні побічні реакції при застосуванні рибавіріну, Пег-ІФН в сполученні з софосбувіром включають анемію, підйоми рівня білірубіну, креатиніну, сечовини та інш. (вказано вище в Таблицях 7, 8). Лабораторні параметри слід оцінювати відповідно до таблиці, що наведена нижче при стабільній клінічній ситуації. При необхідності рекомендовано проводити додаткові дослідження частіше, відповідно до клінічної ситуації.

**Таблиця 10. Лабораторний моніторинг лікування (тривалість курсу - 12 тижнів)**

Дослідження	Тиждень від початку терапії						
	1	2	4	6	8	10	12
<b>Загальний аналіз крові розгорнутий*</b>		+	+		+		+
<b>Загальний аналіз сечі</b>	+			+	+		+
<b>Біохімічний аналіз крові (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ, тимолова проба, загальний білок, альбумін, білірубін, креатинін (важливо розрахувати кліренс креатиніну для оцінки СКФ), сечовина, ПТІ)</b>	+	+	+		+		+
<b>ТТГ</b>							+
<b>РНК ВГС (кількісний метод)</b>			+				+

\*Якщо спостерігається тенденція до анемії – потрібен щотижневий моніторинг

**Таблиця 11. Лабораторний моніторинг лікування (тривалість курсу - 16 тижнів)**

Дослідження	Тиждень від початку терапії							
	1	2	4	6	8	10	12	16
<b>Загальний аналіз крові розгорнутий*</b>		+	+		+		+	+
<b>Загальний аналіз сечі</b>	+			+			+	+
<b>Біохімічний аналіз крові (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ, тимолова проба, загальний білок, альбумін, білірубін, креатинін (важливо розрахувати кліренс креатиніну для оцінки СКФ), сечовина, ПТІ)</b>	+	+	+		+		+	+
<b>ТТГ</b>							+	
<b>РНК ВГС (кількісний метод)</b>			+				+	

\*Якщо спостерігається тенденція до анемії – потрібен щотижневий моніторинг

**Таблиця 12. Лабораторний моніторинг лікування (тривалість курсу - 24 тижні)**

Дослідження	Тиждень від початку терапії									
	1	2	4	6	8	10	12	16	20	24
<b>Загальний аналіз крові розгорнутий</b>		+	+		+		+	+		+
<b>Загальний аналіз сечі</b>	+			+			+			+
<b>Біохімічний аналіз крові (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ, тимолова проба, загальний білок, альбумін, білірубін, креатинін (важливо розрахувати кліренс креатиніну для оцінки СКФ), сечовина, ПТІ)</b>	+	+	+		+		+	+	+	+
<b>ТТГ</b>							+			+
<b>РНК ВГС (кількісний метод)</b>			+				+			+

\*Якщо спостерігається тенденція до анемії – потрібен щотижневий моніторинг

У виключних випадках (див. пояснення до Таблиці 3) лікування протягом 24 тижнів (режим СОФ + РБВ) при 3 генотипі ВГС, обсяг планового лабораторного обстеження на 16-му та 20-му тижнях з початку терапії при стабільній клінічній ситуації відповідає обсягу обстежень на 8-му тижні. На 24-му тижні з початку лікування обсяг планових лабораторних обстежень при стабільній клінічній ситуації відповідає обсягу обстеження на 12-му тижні.

Через 12 тижнів після закінчення терапії для оцінки СВВ, необхідним є визначення РНК ВГС. Також, необхідним є проведення розгорнутого загального аналізу крові та біохімічного дослідження крові.

### **Прихильність до лікування**

Формування прихильності буде проводитись до початку лікування вірусного гепатиту С шляхом проведення мотиваційного консультування, під час якого пацієнт отримає інформацію щодо особливостей прийому препаратів та загроз до яких може привести недотримання режиму лікування. Таке мотиваційне консультування буде проводитись як лікарем так і соціальним працівником. Під час лікування своєчасність прийому ліків та терміни відвідування ЗОЗ задля отримання наступної партії препаратів для особистого використання буде контролювати соціальний працівник. Будуть використовуватися нагадування у мобільному телефоні, телефонні дзвінки соціальним працівником, ведення щоденників прийому препаратів та ін.

### **Соціальний супровід пацієнтів Програми**

Соціальний супровід з елементами кейс-менеджменту надається всім учасниками Програми лікування вірусного гепатиту С в рамках партнерської співпраці закладів охорони здоров'я та місцевих неурядових організацій. Метою соціального супроводу в рамках даної Програми лікування вірусного гепатиту С є забезпечення формування

прихильності до лікування та підвищення ефективності лікування.

В рамках співпраці за Програмою лікування ВГС місцева НУО та ЗОЗ підписують угоду про співробітництво. Соціальний супровід здійснюється соціальним працівником, який входить до складу мультидисциплінарної команди, яка створена та функціонує для виконання потреб даної Програми.

Соціальний працівник виконує наступні завдання:

- Приймає участь у процесі відбору пацієнтів для лікування та відстежує їх включення у лікування відповідно до критеріїв включення;
- забезпечує зв'язок із проектами профілактики інфікування ВІЛ, медичного та психосоціального супроводу пацієнтів ЗПТ, лікування ВІЛ-позитивних осіб з метою залучення до діагностики та лікування ВГС;
- Надає пояснення та консультації представникам уразливих груп щодо можливості отримання лікування ВГС;
- Представляє інтереси цільової групи проекту із ВГС у ЗОЗ;
- Здійснює соціальний супровід кожного пацієнта Програми із застосуванням елементів методу ведення випадку (кейс-менеджменту);
- Консультує пацієнтів з питань прихильності до лікування та утримання у лікуванні ВГС;
- Проводить інформаційні сесії з профілактики повторного інфікування;
- Сприяє своєчасному проходженню тестувань в рамках лабораторного моніторингу лікування ВГС шляхом відстеження дат та нагадування пацієнтам;
- Спрямовує пацієнтів до лікаря у випадках, коли йому стає відомо про перші можливі ознаки ускладнень лікування;
- Відслідковує наступні дати візитів до лікаря та отримання лікарських засобів;
- Консультує пацієнтів щодо умов використання лікарських засобів у відповідності із призначенням лікаря;
- Надає пацієнтам інформацію з питань безпеки вживання лікарських засобів. Інформує лікаря або медичну сестру щодо випадків порушення режиму прийому та використання лікарських засобів пацієнтами;

### **Алгоритм здійснення соціального супроводу**

Соціальний працівник в межах соціального супроводу діє за таким алгоритмом:

1. Організовує зустрічі із потенційними учасниками Програми з метою надання консультацій щодо умов участі, проходження медичних обстежень необхідних для призначення лікування, можливих побічних ефектів лікарських засобів.
2. За потреби надає потенційному учаснику Програми бланк на знижку для проходження лабораторних обстежень в лабораторії «Синево».
3. Після одержання потенційним учасником результатів лабораторних обстежень, організовує зустріч з лікарем, для визначення подальшого включення у лікування.
4. Надає пацієнту для ознайомлення «Інформовану згоду клієнта на отримання соціального супроводу у проекті» та підписання її.
5. Присвоює пацієнту унікальний ідентифікаційний код (УІК), відповідно до Інструкції із впровадження системи єдиного обліку клієнтів. У разі, якщо пацієнт є учасником програми профілактики Альянсу, використовує існуючий УІК.
6. Заводить Картку «Соціального супроводу пацієнтів в рамках програми лікування

вірусного гепатиту С» (далі – Картка клієнта) відповідно до Інструкції щодо заповнення Картки клієнта.

7. Створює індивідуальний графік консультування пацієнта та регулярно вносить відповідну інформацію до Картки клієнта.
8. Розробляє індивідуальну систему нагадування про прийом лікарських засобів та проходження лабораторної діагностики. Особливу увагу приділяє вчасному проходженню аналізу на РНК ВГС (у відповідності до схеми лікування). Перевіряє, що під час лікування, та після його завершення, тестування на визначення РНК ВГС проводилося лабораторією на безкоштовній основі з використанням окремого направлення, наданого Альянсом лікарю.
9. Фіксує результати кожної зустрічі із пацієнтом у Картці клієнта.
10. Проводить три інформаційні сесії з метою профілактики повторного інфікування.
11. Консультує пацієнта щодо використання лікарських засобів за призначенням та сповіщає лікаря або медичну сестру про можливі порушення зі сторони пацієнта.
12. Консультує пацієнта з питань безпеки вживання лікарських засобів (сповіщення у разі виникнення побічних дій, вагітності клієнтки чи партнерки клієнта, передозування та ін.) та участь у підготовці звітів.
13. З'ясовує причини достроково припинення лікування пацієнтом, заповнює спільно з ним «Повідомлення про передчасне припинення курсу лікування вірусного гепатиту С із використанням препарату прямої противірусної дії - софосбувір». Повідомляє Альянс щодо дострокового припинення не пізніше 24 годин після заповнення відповідної форми.
14. Нагадує пацієнту про необхідність здачі аналізу на РНК ВГС через 12 тижнів після останнього прийому лікарських засобів. Узгоджує день проходження аналізу.

### **Профілактика повторного інфікування**

В рамках соціального супроводу з кожним пацієнтом передбачається проведення інтервенції з профілактики повторного інфікування, яка включає пере направлення в проекти профілактики та зменшення шкоди Альянсу, замісної підтримуючої терапії та проведення 3-х інформаційних сесій. Інформаційні сесії проводяться соціальним працівником у період проходження пацієнтом курсу лікування. На першій зустрічі з пацієнтом соціальний працівник інформує про проведення 3-х інформаційних сесій з профілактики повторного інфікування та домовляється про зручний час для проведення першої сесії. Про подальші сесії соціальний працівник домовляється заздалегідь та перед кожною зустріччю нагадує пацієнту про її проведення (телефоном або іншим зручним способом).

Інформаційні сесії щодо профілактики повторного інфікування проводяться відповідно до процедури, описаної у Керівництві з проведення сесій з профілактики повторного інфікування. Навчання з проведення інформаційних сесій відбувається в рамках тренінгів для медичного та соціального персоналу Програми.

### **Моніторинг та оцінка програми з лікування ВГС**

Задля здійснення моніторингу лікування розроблені форми, в які лікарі/медичні сестри ЗОЗ вносять основну інформацію щодо отримання, використання та залишків лікарських засобів для лікування вірусного гепатиту С, закуплених за кошти МБФ «Альянс громадського здоров'я» (Альянс), відомості про лікування вірусного гепатиту С, отримання АРТ та ЗПТ під час лікування вірусного гепатиту С та ін. (Додаток №3, Реєстр пацієнтів). Заповнені форми надсилаються до Альянсу один раз на місяць, правильність їх заповнення та достовірність внесеної інформації перевіряється, після чого, відбувається перенесення інформації із форм до загальної бази даних.

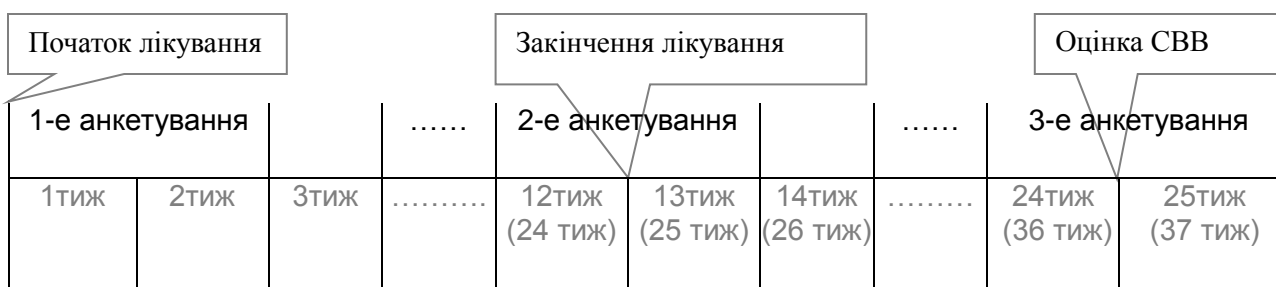
У рамках Програми відбувається збір інформації про перебіг соціального супроводу лікування з елементами кейс-менеджменту. З цією метою соціальні працівники ведуть Картку клієнта та один раз на місяць надсилаються відскановані оригінали повністю заповнених карток<sup>1</sup> електронною поштою в Альянс. У разі відсутності повністю заповнених Карток клієнта – надсилається інформація, що за поточний місяць немає нових повністю заповнених Карток клієнтів.

### Оцінка програми лікування ВГС

З метою визначення результативності Програми проводиться операційне дослідження «Ефективність Програми лікування вірусного гепатиту С для уразливих груп населення в умовах обмежених ресурсів України». Дане операційне дослідження допоможе ідентифікувати перешкоди і ризики та стане підґрунтям для визначення та оцінки необхідних змін щодо покращення стратегії лікування ВГС серед представників уразливих груп населення. Операційне дослідження проходить відповідно до Протоколу, до розробки якого було залучено національних експертів, а сам Протокол та інструменти дослідження були затверджені комітетом з питань медичної етики Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України.

Операційне дослідження є невід’ємною частиною Програми і всі виконавці та учасники мають докладати максимум зусиль для його успішного проведення. До дослідження залучаються всі пацієнти Програми. Виключення можуть складати поодинокі випадки. Пацієнт залучається у дослідження лікарем, соціальним працівником, які його інформують про необхідність участі у дослідженні у рамках Програми та роблять все можливе для того, щоб пацієнт зустрівся з інтерв’юером дослідження на початку лікування. Анкетування пацієнтів проходить у три етапи:

- 1-е анкетування відбувається на початку лікування, впродовж перших 2-х тижнів з дня першого прийому препаратів.
- 2-е анкетування відбувається за 1 тиждень або 1 тиждень після закінчення лікування.
- 3-є анкетування відбувається за 1 тиждень або 1 тиждень після отримання результату оцінки СВВ (визначення РНК ВГС), що проводиться через 12 тижнів після завершення лікування.



Крім анкетування у рамках дослідження проводяться глибинні інтерв’ю з лікарями, медсестрами та соціальними працівниками та фокус-групи з пацієнтами. За результатами різних методів дослідження буде здійснено перехресний аналіз.

<sup>1</sup> Картка клієнта має бути повністю заповнена після завершення соціального супроводу пацієнта, через 12 тижнів після закінчення ним лікування ВГС, отримання результатів аналізів на вірусне навантаження та біохімічних показників крові.

Про порядок проведення дослідження, ролі та обов'язки команди Програми повідомляється в рамках навчальних тренінгів для медичного та соціального персоналу та викладено в Стандартних Операційних Процедурах на проведення дослідження, які отримує кожен учасник тренінгу.

### **Очікуванні результати впровадження Програми.**

1. Проведення лікування вірусного гепатиту С у 1889 пацієнтів із застосуванням софосбувіру, які належать до груп підвищеного ризику щодо інфікування ВІЛ або мають ко-інфекцію ВІЛ/ ВГС.
2. Внесення схем лікування вірусного гепатиту С із застосуванням софосбувіру до національного уніфікованого Протоколу лікування вірусних гепатитів.
3. Відпрацювання моделі лікування гепатиту С та медико-соціального супроводу лікування для уразливих груп.
4. Налагодження взаємодії між НУО та ЗОЗ щодо проведення виявлення, діагностики та лікування вірусного гепатиту С у представників груп ризику.
5. Зміцнення системи адвокації та мобілізації спільнот в Україні заради розширення доступу до лікування вірусного гепатиту С для населення України

### ***При підготовці даного Керівництва використано наступні матеріали:***

- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим та дітям: Вірусний гепатит С, 2014
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим та дітям: Вірусний гепатит С, 2016
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C, 2015
- WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with Hepatitis C infection, April 2016
- Highlights of Prescribing Information: Sovaldi, 2013
- Highlights of Prescribing Information: Harvoni, 2014
- Daclinz: Summary of products characteristics

**Дане керівництво може бути переглянуто та можуть бути внесені зміни, про що всі учасники програми будуть додатково проінформовані.**