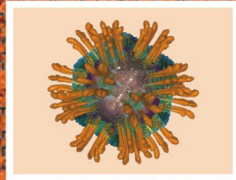


Azərbaycan
Respublikası
Səhiyyə
Nazirliyi

C VİRUS HEPATİTİNİN MÜALİCƏSİ ÜZRƏ KLİNİK PROTOKOLLAR



Bakı
2009

**Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi
kollegiyasının 4 aprel 2009-cu il tarixli
10 sayılı qərarı ilə təsdiq edilmişdir**

C VİRUS HEPATİTİNİN MÜALİCƏSİ ÜZRƏ KLİNİK PROTOKOL

Bakı - 2009

54.13

C 11

- C 11 C virus hepatitinin müalicəsi üzrə klinik protokol – 35 səh.
Klinik protokol Azərbaycan Respublikası Səhiyyə
Nazirliyinin səhiyyə islahatları çərçivəsində ictimai
səhiyyə kadrlarının hazırlanması üzrə Tədbirlər proqramı
əsasında tərtib və çap edilmişdir.

Klinik protokolun redaktoru:

C.Məmmədov – Səhiyyə Nazirliyi İctimai Səhiyyə və İslahatlar Mərkəzinin direktoru

Klinik protokolun tərtibçilər heyəti:

N.Əliyev – SN baş infeksionisti, ET Tibbi Profilaktika İnstitutunun direktoru, AMEA-nın müxbir üzvü, Rusiya TEA akademiki

T.Eyvazov – Ə.Əliyev adına ADHTİ-nin Yoluxucu xəstəliklər kafedrasının dosenti, t.e.n.

E.Məmmədbəyov – Avropa Qastroenteroloqlar Assosiasiyasının üzvü, “Evromed” klinikasının baş həkimi, t.e.n.

Y.Alxasov – Avropa Qara Ciyər Xəstəlikləri Tədqiqatları Assosiasiyasının (EASL) üzvü, “Evromed” klinikası, həkim-infeksionist

G.Ağayeva – Avropa Qara Ciyər Xəstəlikləri Tədqiqatları Assosiasiyasının (EASL) üzvü, Asiya - Sakit Okean Qara Ciyər Xəstəlikləri Tədqiqatları Assosiasiyasının (APASL) üzvü, Bakı Tibb Mərkəzi, həkim-terapevt

Ş.İsmayılova – İctimai Səhiyyə və İslahatlar Mərkəzi tibb işçilərinin peşəkar hazırlığı şöbəsinin həkim-metodisti

Səhiyyə Nazirliyinin Tibbi yardımın təşkili şöbəsi tərəfindən rəy verilmişdir.

Sübutların etibarlılıq dərəcəsi və elmi tədqiqatların tipləri

Sübutların etibarlılıq dərəcəsi	Sübutların mənbələri (elmi tədqiqatların tipləri)
Ia	Sübutlar meta-analiz, sistemativ icmal və ya randomizasiya olunmuş klinik tədqiqatlardan (RKT) alınmışdır
Ib	Sübutlar ən azı bir RKT-dən alınmışdır
IIa	Sübutlar ən azı bir yaxşı planlaşdırılmış, nəzarət edilən, randomizasiya olunmamış tədqiqatdan alınmışdır
IIb	Sübutlar ən azı bir yaxşı planlaşdırılmış kvazi-eksperimental tədqiqatdan alınmışdır
III	Sübutlar təsviri tədqiqatdan (məsələn, müqayisəli, korrelyasion tədqiqatlar, ayrı-ayrı halların öyrənilməsi) alınmışdır
IV	Sübutlar ekspertlərin rəyinə və ya klinik təcrübəyə əsaslanmışdır

Tövsiyələrin etibarlılıq səviyyəsi şkalası

Tövsiyənin etibarlılıq səviyyəsi	Tövsiyənin əsaslandığı sübutların etibarlılıq dərəcəsi
A	<ul style="list-style-type: none"> • RKT-lərin yüksək keyfiyyətli meta-analizi, sistematik icmalı və ya nəticələri uyğun populyasiyaya şamil edilə bilən, sistematik səhv ehtimalı çox aşağı olan (++) irimiqyaslı RKT. • Sübutların etibarlılıq dərəcəsi Ia.
B	<ul style="list-style-type: none"> • Kohort və ya klinik hal - nəzarət tipli tədqiqatların yüksək keyfiyyətli (++) sistematik icmalı, yaxud • Sistematik səhv riski çox aşağı olan (++) yüksək keyfiyyətli kohort və ya klinik hal - nəzarət tipli tədqiqat, yaxud • Nəticələri uyğun populyasiyaya şamil edilə bilən, sistematik səhv riski yüksək olmayan (+) RKT. • Sübutların etibarlılıq dərəcəsi Ib və IIa.
C	<ul style="list-style-type: none"> • Nəticələri uyğun populyasiyaya şamil edilə bilən, sistematik səhv riski yüksək olmayan (+) kohort və ya klinik hal - nəzarət tipli və ya nəzarət edilən, randomizasiya olunmamış tədqiqat, yaxud • Nəticələri uyğun populyasiyaya bilavasitə şamil edilə bilməyən, sistematik səhv riski çox aşağı olan və ya yüksək olmayan (++) və ya (+) RKT. • Sübutların etibarlılıq dərəcəsi IIb.
D	<ul style="list-style-type: none"> • Klinik hallar seriyasının təsviri, yaxud • Nəzarət edilməyən tədqiqat, yaxud • Ekspertlərin rəyi. • Yüksək səviyyəli sübutların mövcud olmamasının göstəricisidir. • Sübutların etibarlılıq dərəcəsi III və IV.

İxtisarların siyahısı:

ALT	– alaninaminotransferaza
AST	– aspartataminotransferaza
DVC	– davamlı virusoloji cavab
EKQ	– elektrokardioqrafiya
EVC	– erkən virusoloji cavab
HbA1C	– qlikolizə olunmuş hemoqlobin
HC	– hepatit C
HCV	– hepatit C virusu
HSK	– hepatosellyulyar karsinoma
XBC	– xroniki böyrək çatışmazlığı
XBT-10	– Xəstəliklərin Beynəlxalq Təsnifatı (10-cu baxış)
XCH	– xroniki C hepatiti
İFA	– immunoferment analizi
İİV	– insan immun çatışmazlığı virusu
KCH	– kəskin C hepatiti
QF	– qələvi fosfataza
QQT	– qamma-qlütamintransferaza
Q-6 FDH	– qlükoza-6 fosfatdehidrogenaza
LVC	– ləngimiş virusoloji cavab
RNT	– ribonuklein turşusu
RW	– Vasserman reaksiyası
SVC	– sürətli virusoloji cavab
TTH	– tireotrop hormon
ÜST	– Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı
VƏT	– virus əleyhinə terapiya

Protokol ilkin səhiyyə xidmətləri səviyyəsində və stasionarlarda çalışan terapevtlər, infeksiionistlər, ailə həkimləri üçün nəzərdə tutulmuşdur.

Pasiyent qrupu: C virus hepatiti xəstəliyi olan böyük yaşlı şəxslər və uşaqlar.

Protokolun məqsədləri:

- ▶ Müasir diaqnostika və müalicə metodlarını tətbiq etməklə C virus hepatitinin diaqnostika və müalicəsinin təkmilləşdirilməsi
- ▶ C virus hepatiti ilə xəstələnmə, onun fəsadlaşmaları və ölüm hallarının azaldılması

ÜMUMİ MÜDDƏALAR

C virus hepatiti – RNT tərkibli virus tərəfindən törədilən və əsasən xroniki gedişli antropoz infeksiya xəstəlikidir. Törədici hepatotrop təsirli olsa da, virusun qaraciyərdən kənar lokalizasiyası da sübuta yetirilib.

Hepatit C virusu (HCV) 1989-cu ildə kəşf edilib. Bu, *Flaviviridae* ailəsindən ölçücə çox kiçik, 30-38 nm diametrli, təkzəncirli RNT-si olan virusdur.

Yoluxma mexanizmi parenteraldır. Yoluxdurma dozası kifayət qədər böyük – tərkibində virus olan 10^{-2} - 10^{-4} ml qan qədəridir. İnfeksiyanın mənbəyi C virus hepatitli və ilk növbədə simptomuz gedişli xroniki xəstələrdir.

ÜST-nin (2004-cü il) araşdırmalarına əsasən, dünyada C hepatitinə yoluxmuş insanların sayı 170 milyondan artıqdır. Onlardan 5 milyondan çoxu Avropa sakinidir.

Hazırda bu virusun 10 genotipi aşkarlanıb və onlardan ilk 6-sı klinik cəhətdən daha çox öyrənilib. Avropa və Asiya ölkələrində 1-ci, 2-ci və 3-cü genotiplərə daha çox rast gəlinir. Azərbaycanda yayılmasına görə 1-ci genotip üstünlük təşkil edir.

XBT-10 üzrə təsnifatı

B17 Digər kəskin virus hepatitləri

B17.1 Kəskin C hepatiti

B18 Xroniki virus hepatiti

B18.2 Xroniki virus mənşəli C hepatiti

Skrining və risk qrupları

C hepatitinə (HCV) yoluxma ehtimalı aşağı olan simptomuz böyük yaşlı şəxslərin adi skriningi tövsiyə edilmir.

Seroloji müayinəyə aşağıdakı risk qruplarına aid olan şəxslər namizəddir:

- ✓ qan və qan preparatları köçürülmüş şəxslər;
- ✓ qanın laxtalanma faktorları köçürülmüş hemofiliyalı xəstələr;
- ✓ hemodializdə olan xroniki böyrək çatışmazlıqlı xəstələr;
- ✓ B (B+D) hepatitli, İİV, zöhrəvi xəstəliklər, vərəmə yoluxmuş, həmçinin onkoloji xəstəliklərdən əziyyət çəkən şəxslər;
- ✓ xroniki C hepatitli xəstələrin həyat yoldaşları və uşaqları;
- ✓ cərrahi və invaziv tibbi müdaxiləyə məruz qalmış şəxslər;
- ✓ xroniki qaraciyər xəstəliyinin biokimyəvi əlamətləri olan şəxslər, hətta klinik simptomlar olmadıqda belə;
- ✓ inyeksion narkomanlar;
- ✓ riskli seksual davranışa malik şəxslər;
- ✓ tatuajlı və ya salonlarda tatuaj, manikür, pedikür etdirən şəxslər;
- ✓ tibbi heyət, xilasətmə xidmətlərinin əməkdaşları, polislər və yangınsöndürənlər – alətlərlə yaralanma/xəsarət alma, dəri və selikli qişanın qana bulaşması hallarında;
- ✓ dəri örtüyü tez-tez zədələnən şəxslər;
- ✓ endoskopik müayinə və müalicə metodlarından yararlanmış şəxslər;
- ✓ transplantasiya edilmiş orqanların donor və resipiyentləri;
- ✓ HCV infeksiyası daha çox yayılmış ölkələrdən gəlmiş immiqrantlar.

Skrining zamanı hepatit C virusuna qarşı anticisimlərin aşkara çıxarılması məqsədilə immunoferment analiz (İFA) metodundan istifadə olunur.

DİAQNOSTİKA

C virus hepatitinin son diaqnozu yalnız qanda törədicinin RNT-si aşkar olunduqdan sonra qoyula bilər.

Müalicəyə qədər bütün pasiyentlər nəzərdə tutulan müayinələrdən keçməlidirlər (C).

C virus hepatitli pasiyentlərin müalicəyə qədər müayinəsinin tövsiyə edilən həcmi:

- ▶ Qaraciyər xəstəliyinin ağırlaşmaları, həyatın keyfiyyətini poza bilən hepatitin qaraciyərdən kənar əlamətləri və XCH simptomlarının mövcudluğu da daxil olmaqla **tibbi anamnez**, psixiatrik anamnez, depressiya və alkoqol qəbulunu aşkar etmək üçün müayinə, virus əleyhinə əvvəllər aparılmış terapiya və onun effektivliyi.
- ▶ HCV RNT-nin qanda miqdarının və genotipinin təyin edilməsi.
- ▶ Qaraciyər zədələnməsinin biokimyəvi markerləri və qaraciyər funksiyasının dəyərləndirilməsi: ALT, AST, QQT, QF səviyyəsinin müəyyən edilməsi, ümumi zülalın və bilirubin fraksiyalarının təyin olunması (koaguloqram daxil olmaqla).
- ▶ Qanın ümumi analizi (leykoformula və trombosit sayı daxil olmaqla).
- ▶ Fibrozun dərəcəsi və histoloji aktivliyin qeyri-invaziv metodlarla (fibroksan, fibrotest) müəyyənləşdirilməsi, zərurət yaranarsa, qaraciyərin punksiyon biopsiyası.
- ▶ Qalxanabənzər vəzin funksiyasının müəyyən edilməsi.
- ▶ Qanda kreatinin, Fe, ferritin, zərdabın dəmirlə doyması qabiliyyətinin təyini.
- ▶ Antinuklear anticisimlər, krioglobulinlərin aşkar olunması.
- ▶ İnsulin rezistentliyi indeksi (HOMA-IR).
- ▶ Şəkərli diabetli pasiyentlərdə qlikolizə olunmuş hemoqlobin (HbA1C).
- ▶ Hamiləlik testi (fertil dövrdə olan qadınlarda).
- ▶ İİV infeksiyasına test, RW.
- ▶ HBsAg, anti-HBc, anti-HBs, anti-HAV (summar).
- ▶ EKQ
- ▶ Döş qəfəsi orqanlarının rentgenoloji müayinəsi.

Bundan başqa, məqsədyönlü şəkildə yerinə yetirilməlidir:

- ▶ Şəkərli diabet və arterial hipertenziyalı pasiyentlərdə retinopatiyanı aşkar etmək məqsədilə göz dibinin müayinəsi.
- ▶ Genetik qan xəstəliklərinin (talassemiya, hemofiliya, Q-6-FDH aktivliyinin defisiti) müəyyən edilməsi.
- ▶ Zərurət yaranarsa, digər genetik (Vilson-Konovalov xəstəliyi və s.) və autoimmun xəstəliklərin istisna olunması.
- ▶ Opiat, kokain və amfetaminlərin aşkara çıxarılması üçün sidiyin toksikoloji tədqiqi.

MÜALİCƏ

- ▶ KCH və XCH-li bütün pasiyentlər virus əleyhinə müalicəyə potensial namizəd kimi dəyərləndirilməlidirlər (**D**).
- ▶ Əsas müayinə və VƏT aparılmazdan əvvəl pasiyentdən yazılı formada məlumatlı razılıq alınması tövsiyə edilir.

Virus əleyhinə terapiyanın aparılmasına əks-göstərişlər:

- ▶ Klinik əhəmiyyətli yanaşı xəstəliklər (bəzi bədxassəli şişlər, qeyri-stabil stenokardiya, ağ ciyərlərin ağır obstruktiv xəstəliyi)
- ▶ Qaraciyərin klinik dekompensasiya olunmuş xəstəliyi*
- ▶ Nəzarət oluna bilməyən autoimmun xəstəliklər
- ▶ Hamilə olan və ya hamiləliyi planlaşdıran pasiyent, yaxud pasiyentin cinsi partnyoru, ya da hamiləliyin baş verməməsi üçün adekvat nəzarətdən boyun qaçıрма
- ▶ Pasiyentin əvvəlki müalicənin şərtlərinə əməl etməməsi barədə rəsmi sənədin olması və ya təyin olunmuş müayinənin başa çatdırılmasının mümkün olmaması
- ▶ Preparatın müstəqil yeridilməsinin və ya parenteral yeridilmənin təşkilinin, həmçinin müntəzəm tibbi nəzarətin mümkünsüzlüyü
- ▶ İdarə edilməyən ağır psixiatrik xəstəliklər, xüsusən, intihar riski olan depressiyalar
- ▶ Hal-hazırda inyeksion narkotiklərdən istifadə
- ▶ Hal-hazırda alkoqoldan sui-istifadə**

* *Müalicəyə klinik dekompensasiyalı qaraciyər xəstəliyi olan ayrı-ayrı pasiyentlər namizəd ola bilərlər.*

** *Müalicə dövründə alkoqoldan mütəmadi istifadə terapiyaya mənfi təsir göstərir.*

Virus əleyhinə müalicə aparılması ehtimal olunan pasiyentlərlə bağlı tövsiyələr

- ▶ Virus əleyhinə müalicə orta dərəcəli və ya ağır portal fibrozu olan xəstələrə, o cümlədən əks-göstərişlər olmadığı təqdirdə, kompensasiya olunmuş sirrozlu xəstələrə təklif olunmalıdır (**D**).
- ▶ Əks-göstərişlər olduğu halda, virus əleyhinə müalicə aparılmamalıdır (**D**).
- ▶ Virus əleyhinə terapiyaya qədər pasiyentlərə davamlı virusoloji cavabın (DVC) əldə edilmə ehtimalı haqqında məlumat verilməlidir (**D**).

Histoloji aktivlik və fibrozun olmadığı və ya aşağı səviyyədə olduğu (0-1 METAVIR) təqdirdə VƏT xəstənin təkidi ilə aparıla bilər.

Müalicənin şərtlərinə əməl edilməsi

Təyin olunmuş virus əleyhinə terapiya rejiminə riayət edilməsinin vacibliyi barədə pasiyentlərlə mütləq müzakirə aparılmalıdır. VƏT zamanı təyin olunmuş rejim və qaydalara əvvəllər riayət edilməməsi, həmçinin bu qaydaların psixi pozuntu və ya narkotik asılılıq səbəbindən pozulması hazırda aparılan HCV müalicəsinə də etinasız yanaşma faktını proqnozlaşdırmağa imkan verir. Zərurət yaranarsa, terapiya təxirə salınaraq, müalicəyə münasibətin ciddiləşməsi istiqamətində tədbirlər görülməlidir. Alkoqol qəbulu və narkotik maddələrin istifadəsindən imtina olunması müalicənin şərtlərinə daha ciddi əməl ediləcəyinə zəmin yaradır. Xroniki C hepatitli xəstələrin alkoqoldan istifadə etməsi hepatosellyulyar karsinomanın (HSK) inkişafı və ölüm təhlükəsinin yaranması baxımından arzuolunmaz faktor kimi dəyərləndirilir.

Autoimmun xəstəliklər zamanı VƏT

İnterferonoterapiya autoimmun xəstəliklərin kəskinləşməsinə səbəb ola bilər. Stabilləşmiş şəkərli diabeti və qalxanabənzər vəzin autoimmun xəstəliyi olan pasiyentlərin VƏT alması təhlükəsizdir. Ağır autoimmun xəstəliklərdən (məsələn, psoriaz, Kron xəstəliyi, revmatoidli artrit) əziyyət çəkənlər həmin xəstəliyin stabilləşməsinə və XCH-nin proqressivləşməsinə qədər virus əleyhinə müalicə

almamalıdırlar. Autoimmun xəstəlikli pasiyentlərə VƏT müvafiq mütəxəssislərlə (məsələn, revmatoloq, endokrinoloq) sıx əməkdaşlıq şəraitində təyin edilməlidir. Autoimmun xəstəlik simptomlarının pisləşməsi ilə bağlı pasiyentlərin diqqətli monitorinqi aparılmalıdır.

VƏT və hamiləlik

Virus əleyhinə müalicədən əvvəl fertil dövrdə olan bütün qadınlar hamiləlik testindən keçməlidirlər. Əgər qadın hamilədirsə və ya hamilə qalmağa hazırlaşarsa, virus əleyhinə müalicəni başlamaq lazım deyil. Belə ki, ribavirin teratogen təsirə malikdir. Qadının partnyoru HCV-yə yoluxduğu və virus əleyhinə terapiya aldığı halda da hamiləlikdən daşınmaq lazımdır. Müalicə dövründə və müalicə bitdikdən sonra 6 ay müddətində hər iki partnyorun ən azı bir baryer metodu vasitəsilə kontrasepsiyadan istifadə etməsi zəruridir. Ribavirin təyini fonunda hamiləlik baş verərsə, preparatın qəbulunun dərhal dayandırılması lazımdır.

Gözlərin müayinəsi

Tor qişanın zədələnməsi ilə bağlı risk faktorları olmayan pasiyentlərin müalicəyə qədər oftalmoloji müayinədən keçməsi məsləhətdir. Gözlərin təkrar müayinəsi müalicə dövründə retinopatiya baş verdikdə və ya onun ağırlaşması hallarında aparıla bilər.

Tor qişanın zədələnməsi ilə bağlı risk faktoru olan (məsələn, arterial hipertenziya, şəkərli diabet) pasiyentlər, interferonoterapiya zamanı xəstəliyin progressivləşməsini aşkara çıxarmaq üçün həm müalicəyə qədər, həm də müalicə vaxtı oftalmoloji müayinədən keçməlidirlər.

C hepatitinin qaraciyərdən kənar təzahürləri

HCV infeksiyası leykositoklastik vaskulit, membranoproliferativ qlomerulonefrit və dərinin gecikmiş porfiriyası da daxil olmaqla, bir sıra qaraciyərdən kənar təzahürlərin inkişafı ilə assosiasiya təşkil edir. Qaraciyərdən kənar təzahürlərin müalicə olunması nəzərdə tutulmuş pasiyentlərdə krioqlobulinlərin ilkin səviyyəsi, kreatininin

sutkalıq klirensi, sidikdə zülalın sutkalıq miqdarı təyin edilməli, sidiyin ümumi analizi aparılmalıdır.

İİV-nin təyin olunması üçün test

İİV/HCV ko-infeksiyası qaraciyərin HCV tərəfindən zədələnmə riskini artırır, HCV infeksiyasının terapiya müddətinin uzanmasına və davamlı virusoloji cavaba nail olma ehtimalının aşağı düşməsinə təsir edə bilər. Virus əleyhinə terapiyanın aparılması nəzərdə tutulmuş bütün XCH-li xəstələr İİV-nin təyini testindən keçməlidirlər.

Kəskin C hepatitli xəstələrin müalicəsi

Klinik cəhətdən kəskin ifadə olunmuş C virus hepatitli pasiyentlərdə orqanizmin virusdan öz-özünə təmizlənməsi 67% hallarda simptomların yaranmasından sonrakı 3-4 ay müddətində baş verə bilər. Xəstəlik zəif, effektiv T-hüceyrə cavabı zamanı xroniki hal alır. Virusun yüksək mutasiya qabiliyyəti, həmçinin humoral cavabı da çətinləşdirir və infeksiyanın xronikləşmə ehtimalını artırır.

Digər tərəfdən, virusun öz-özünə klirensi aktiv immun cavabla əlaqədardır və sarılıqla keçən kəskin C hepatitli pasiyentlərin simptomuz pasiyentlərlə müqayisədə öz-özünə sağalma ehtimalı daha böyükdür.

HCV-yə yoluxma faktı müəyyən edildiyi andan etibarən pasiyentlərin 8-12 həftə ərzində müşahidə edilməsi zəruridir (**D**). Əgər bu müddət ərzində öz-özünə sağalma qeyd olunmazsa, onda VƏT-in təyin edilməsi vacibdir. Kəskin hepatit C-nin müalicəsi infeksiyanın xronikləşməsinin qarşısının alınması baxımından çox effektivdir.

VƏT peqilə olunmuş interferonlarla monoterapiya rejimində 24 həftə müddətində aparılır və pasiyentlərdə yüksək səviyyəli DVC əldə olunmasına zəmin yaradır.

Kəskin C hepatitinin müalicə sxeminə ribavirinin əlavə edilməsi DVC-yə nail olma tezliyini artırmır. Bəzi hallarda kombinə edilmiş VƏT fərdi qaydada təyin oluna bilər.

Xroniki C hepatitli pasiyentlərin müalicəsi

Əvvəllər VƏT almamış pasiyentlərin müalicəsinə dair tövsiyələr:

- ▶ Peqinterferon-alfa + ribavirin kombinə edilmiş terapiya sxemi XCH-nin müalicəsi standartdır (**A**).
- ▶ Peroral qəbul edilən ribavirinlə kombinasiyada alfa-2a peqinterferonun standart dozası 180 mq/kq/həftə, alfa-2b peqinterferonun dozası isə 1,5 mq/kq/həftə təşkil edir (**A**).
- ▶ Virusun 1-ci genotipi olan pasiyentlərdə alfa-2a peqinterferon ilə kombinasiyada ribavirinin dozası – 75 kq və ya ondan az bədən çəkisi üçün 1000 mq/sutka, 75 kq-dan artıq bədən çəkisi üçün 1000-1200 mq/sutka təşkil edir (**A**). Alfa-2b peqinterferonun istifadəsi zamanı ribavirinin dozası çəkisi 95 kq-dan çox olan pasiyentlər üçün 15 mq/kq/sutka (1400 mq/sutka-dan artıq olmamaq şərtilə) təşkil edir.
- ▶ 2/3 genotipli pasiyentlərdə alfa-2a peqinterferonla kombinasiyada ribavirinin dozası 800 mq/sutka təşkil edir (**A**), alfa-2b peqinterferon ilə kombinasiyada isə ribavirin dozasının bədən çəkisinə uyğun (15 mq/kq/sutka, 1400 mq/sutka-dan artıq olmayaraq) hesablanması tövsiyə edilir.

Cədvəl 1. Virus əleyhinə terapiya zamanı parametrlərin monitorinqi

Parametr	İnterval	Şərhlər
Leykositlər, Hb, Ht, trombositlər, kreatinin klirensi	Müalicəyə qədər, 1-ci və ya 2-ci həftə, 4-cü həftə, sonra hər ay və ya müalicə müddətində ayda 2 dəfə və ya göstəriş olduqda daha tez-tez	Müalicəyə qədər göstərilən parametrlər belə olmalıdır: kişilər üçün $Hb \geq 12$ q/dl və qadınlar üçün ≥ 11 q/dl; neytrofillərin mütləq sayı $> 1,5 \times 10^9/l$, trombositlərin mütləq sayı $> 70 \times 10^9/l$, kreatinin klirensi > 50 ml/dəq (böyrək patologiyası olan pasiyentlər üçün)
Biokimyəvi tədqiqatlar	Müalicəyə qədər 1-ci ay, sonra hər 1-2 aydan bir	Monitorinq apararkən digər testlərlə birgə
Hamiləlik testi	Müalicəyə qədər, terapiya zamanı hər ay, terapiyadan sonrakı 6 ay ərzində	Müalicə zamanı, müalicə başa çatdıqdan sonrakı 6 ay müddətində pasiyent və onun partnyoru 2 növ kontraseptivdən istifadə etməlidir. Hamiləlik baş verdikdə müalicəni dayandırmaq və hamiləliyin gedişini diqqətlə izləmək lazımdır.

Tireotrop hormon (TTH)	Müalicəyə qədər və müalicə zamanı ən azı 3 ayda 1 dəfə	TTH səviyyəsinin artması zamanı nəticəni təsdiq etmək və sərbəst tiroksinin (T4) səviyyəsini müəyyənləşdirmək vacibdir. Lazım gələrsə, tiroksinlə əvəzedici terapiya təyin olunmalıdır.
Qanda qlükoza	Müalicəyə qədər və müalicə zamanı ən azı 3 ayda 1 dəfə	Qlükoza səviyyəsinin artması zamanı nəticəni qlikolizə olunmuş Hb səviyyəsini müəyyənləşdirmək yolu ilə təsdiq edin. Onun artması zamanı toxumaların insulin rezistentliyini aşağı salan preparatların təyin edilməsi göstərişdir.
HCV RNT (kəmiyyət və/və ya keyfiyyət metodu ilə təyin etmək)	Müalicəyə qədər, 4-cü, 12-ci həftə və sonrakı VƏT dövründə 3 ayda 1 dəfə, müalicənin sonunda, terapiya başa çatdıqdan 3, 6, 12 ay sonra.	12-ci həftədə HCV RNT-nin səviyyəsinin $2 \log_{10}$ -dan az aşağı düşməsi qeydə alınarsa, müalicənin dayandırılmasının mümkünlüyünü nəzərdən keçirmək lazımdır. Erkən virusoloji cavab əldə olunmadığı və müalicənin davam etdirildiyi halda HCV

		RNT 24-cü həftədə də aşkar edilsə, terapiyanı dayandırmaq lazımdır (əgər terapiyanın məqsədi virusun eradikasiyasıdırsa).
Yanaşı təsirləri və müalicənin şərtlərinə əməl olunmasını müəyyənləşdirmək üçün müayinə	Hər gəlişdə	Müalicə şərtlərinə əməl etməmək cavabın əldə olunmasına mənfi təsir göstərir.
Depressiyanın mövcudluğunun aşkarı üçün müayinə	Müalicəyə qədər və hər gəlişdə	Depressiya müəyyən edildikdə antidepressantların təyini və/və ya psixiatr məsləhəti göstərişdir.
Narkotik maddələrdən istifadəni müəyyən etmək üçün müayinə (anamnezdə alkoqoldan istifadə, kokain, opiatlar, heroin, amfetamindən istifadə)	Müalicəyə qədər və hər gəlişdə	Müayinənin nəticəsi müsbət olarsa, narkoloqun məsləhəti göstərişdir.

Peqinterferon-alfa və ribavirinlə kombinasiya edilmiş müalicənin cavab prediktorları

HCV-nin 1-ci genotipi kombinasiya edilmiş virus əleyhinə terapiya zamanı davamlı virusoloji cavabın alınması üçün başlıca mənfi prediktor sayılır. HCV RNT-nin ilkin səviyyəsinin yüksək olması ($>600\,000$ BV/ml və ya $>2\,000\,000$ nüsxə/ml), 40 və ondan yuxarı yaş, artıq çəki, insulin rezistentliyi, dəmir ilə yüklənmə sindromu və sirrozun mövcudluğu əlavə müstəqil mənfi cavab prediktorlarıdır. Pasiyentin cinsi müstəqil cavab prediktoru sayılır.

Müalicənin effektivliyinin virusoloji meyarları

Müalicəyə cavab virusoloji (HCV RNT səviyyəsinin dəyişməsi) və histoloji (histoloji aktivlik və fibroz indeksləri) meyarlarla dəyərləndirilir.

Müalicənin gedişində biokimyəvi parametrlərin dəyişməsi heç də həmişə VƏT-in effektivlik meyarı sayılır.

Müalicənin effektivliyinin dəyərləndirilməsinin virusoloji meyarları:

- ▶ **Sürətli virusoloji cavab (SVC):** HCV RNT-nin miqdarı müalicədən 4 həftə sonra analizatorun deteksiya səviyyəsindən aşağıdır.
- ▶ **Erkən virusoloji cavab (EVC):**
 - ✓ **natamam EVC** – HCV RNT-nin səviyyəsinin $2\log_{10}$ və ya daha çox (≥ 100 dəfə) azalması
 - ✓ **tam EVC** – HCV RNT-nin 12 həftə müalicədən sonra qanda təyin olunmaması
- ▶ **Ləngimiş virusoloji cavab (LVC):** natamam EVC əldə olunduqdan sonra HCV RNT-nin müalicənin 24-cü həftəsində qanda aşkar olunmaması.
- ▶ **Müalicənin sonunda cavab:** VƏT-in tam kursundan sonra HCV RNT deteksiyasının olmaması.
- ▶ **Davamlı virusoloji cavab (DVC):** Müalicə başa çatdıqdan 24 həftə sonra HCV RNT deteksiyasının olmaması.
- ▶ **Cavabın olmaması:** EVC və LVC əldə olunmadan aramsız virusemiya (HCV RNT-nin daimi deteksiyası).

- **Virusoloji artım:** EVC və ya LVC əldə olunduqdan sonra müalicə zamanı virusemiyanın qayıdışı/ səviyyəsinin artması (HCV RNT-nin təkrar deteksiyası).
- **Residiv:** Virusoloji cavab əldə olunmaqla VƏT kursu başa çatdıqdan sonrakı dövrdə virusemiyanın qayıdışı (HCV RNT-nin təkrar deteksiyası).

Beləliklə, müalicə zamanı sürətli və erkən virusoloji cavab və tam EVC olmadıqda ləngimiş virusoloji cavabı müəyyən etmək vacibdir (**B**).

Müalicə zamanı erkən supressiyaya nail olunma ilə müqayisədə natamam və ya yubanmış virusoloji cavab zamanı DVC-yə çatma ehtimalı daha azdır. Sürətli və tam erkən virusoloji cavablar sabit virusoloji cavabın prediktorları qismində nəzərdən keçirilə bilər (**B**).

Əvvəllər müalicə olunmayan pasiyentlərdə SVC əldə olunarkən DVC-nin alınması ehtimalı 80-83% , SVC baş vermədən tam EVC əldə olunduğu hallarda isə 65-76% təşkil edir.

EVC/LVC-yə çatma yoxdursa, DVC-nin alınma ehtimalı $\leq 3\%$ təşkil edir. Belə olduğu halda, terapiyanın dinamikasının, ona dözümlülüyün və qaraciyər zədələnməsinin mövcud səviyyəsinin hərtərəfli öyrənilməsindən sonra həkim müalicənin dayandırılması məsələsini pasiyentlə birgə nəzərdən keçirməlidir.

Terapiyanın istənilən mərhələsində virusoloji cavabın olmaması halında belə qaraciyərin ağır fibrozu (F 3-4) olan pasiyentlərdə müalicə VƏT-ə qarşı dözümlülükdən asılı olaraq davam etdirilə bilər (**D**).

MÜALİCƏNİN MÜDDƏTİ

Müalicənin müddətini təyin etmək üçün virusun genotipini müəyyən etmək lazımdır. Qəbul edilmiş standartlara görə, 1-ci, 4-cü, 5-ci və 6-cı genotiplər üçün terapiya müddəti 48, 2-ci və 3-cü genotiplər üçün isə 24 həftədir. Klinik göstəricilər olduğu halda terapiyanın müddətinin fərdi qaydada dəyişdirilməsi mümkündür. Virus əleyhinə terapiya (VƏT) başlanmazdan əvvəl ilkin virus yüklənməsini (HCV RNT-nin miqdarı) müəyyən etmək zəruridir. Kəmiyyət müəyyənləşdirilməsi terapiya zamanı da aparılmalıdır.

1-ci genotipli, qaraciyər sirrozu olmayan pasiyentlərin müalicə müddəti

- ✓ SVC əldə olunarsa, müalicə müddətini fərdi qaydada 24-36 həftəyədək ixtisar etmək olar (**D**).
- ✓ SVC olmadığı, lakin tam EVC əldə edildiyi halda müalicə müddəti 48 həftə təşkil edir (**A**).
- ✓ Tam EVC olmadığı və yubanmış cavaba nail olunduğu zaman müalicəni 72 həftəyədək uzatmaq tövsiyə edilir (**D**).

2-ci, 3-cü genotipli, qaraciyər sirrozu olmayan pasiyentlərin müalicə müddəti

- ✓ Standart müalicə müddəti 24 həftədir (**A**).
- ✓ 3-cü genotipli və HCV RNT-nin ilkin səviyyəsi > 600 000 BV/ml, yüksək səviyyəli fibroz və/və ya steatoz olan pasiyentlərdə DVC-nin əldə edilməsi ehtimalını VƏT-ni 24 həftədən çox uzatmaqla artırmaq olar (**D**).

XÜSUSİ HALLARIN MÜALİCƏSİ

Qaraciyərin minimal histoloji dəyişikliyi olan pasiyentlər

- ▶ Minimal histoloji dəyişiklik müşahidə olunan (F 0-1, A 0-1 METAVIR) pasiyentlərdə qaraciyər xəstəliyinin əhəmiyyətli dərəcədə inkişaf etməsi riski yüksək deyil. Proqnoz və müalicə variantlarının ətraflı müzakirəsindən sonra həkim və pasiyent müalicəsiz müşahidə taktikasını seçə bilərlər. Belə olan təqdirdə, fibroz və histoloji aktivlik səviyyəsini hər il müəyyən etmək lazımdır (qeyri-invaziv metodlarla). Əgər fibroz və histoloji aktivliyin səviyyəsinin qiymətləndirilməsi biopsiya məlumatları əsasında aparılırsa, onda bu prosedur 3-5 ildə 1 dəfədən çox olmamaq şərtlə yerinə yetirilməlidir. Qaraciyər xəstəliyinin progressivləşməsi müşahidə edilərsə, VƏT-nin başlanması tövsiyə olunur.
- ▶ Əgər VƏT-nin xüsusiyyətləri və yanaşı təsirləri barədə dolğun informasiya verildikdən sonra, fibrozun və xəstəlik aktivliyinin minimal olmasına baxmayaraq pasiyent müalicəyə təkid göstərsə, virus əleyhinə terapiya aparıla bilər.

- ▶ Qaraciyər zədələnməsinin ağırlığından asılı olmayaraq, hepatitin qaraciyərdən kənar təzahürləri olan pasiyentlər üçün virus əleyhinə terapiyanın aparılmasının mümkünlüyü mütləq nəzərdən keçirilməlidir.
- ▶ HVC-nin 2-ci və 3-cü genotipi olan pasiyentlərdə DVC-yə nail olmanın yüksək ehtimalı, hətta minimal histoloji dəyişiklik olan hallarda VƏT aparılmasını məqsədəuyğun edir.

Sabit normal ALT səviyyəsi olan pasiyentlər

XCH-li pasiyentlərin təxminən 30%-ində sabit normal ALT səviyyəsi göstəriciləri qeydə alınır. Lakin belə pasiyentlərin orta hesabla 20%-ində ifadə olunmuş fibroz və ya sirroz aşkar edilir. Beləliklə, histoloji qiymətləndirmə olmadan tək-cə laborator müayinə, yüngül formalı xəstəliyi geniş yayılmış fibrozdan etibarlı şəkildə fərqləndirməyə imkan vermir. VƏT aparılmasının zəruriliyi haqqında qərar yalnız bütün məlumatlar əldə olunduqdan sonra verilir.

Bədən çəkisi artıq olan və/və ya qaraciyər steatozu aşkar edilmiş pasiyentlər

Alfa-peqinterferon və ribavirin ilə kombinasiya olunmuş terapiyanın randomizasiya olunmuş və nəzarət edilən tədqiqatlarının nəticələrinə görə, artıq bədən çəkisi olan pasiyentlər (bədən çəkisi indeksi $>30 \text{ kq/m}^2$) VƏT-ə daha pis cavab verirlər.

Qaraciyər steatozu çox zaman metabolik sindrom (insulinə qarşı rezistentlik/şəkərli diabet, hipertriqliseridemiya) və HCV-nin 3-cü genotipi ilə əlaqəlidir. İnterferonoterapiyaya başlamazdan əvvəl metabolik pozuntuların korreksiyasını aparmaq lazımdır, ona görə ki, interferon qeyd olunan xəstəliklərin ağırlaşmasına səbəb ola bilər.

- ▶ Virus əleyhinə müalicənin vacibliyi bədən çəkisi indeksi >30 olan pasiyentlərdə nəzərdən keçirilməlidir (**D**).
- ▶ Virus əleyhinə terapiyaya başlamazdan əvvəl metabolik pozuntuları olan pasiyentlərdə tez-tez inkişaf edən və yanaşı gedən xəstəliklərin – şəkərli diabet, arterial hipertenziya, hiperlipidemiyanın korreksiyası aparılmalıdır (**D**).
- ▶ Bundan başqa, xəstələrə həyat tərzini dəyişməyi (fiziki hərəkətlər və çəkinin aşağı salınması) məsləhət görmək lazımdır. Belə ki,

çəkinin həтта az da olsa aşağı düşməsi zamanı qaraciyər steatozu əlamətlərinin zəifləməsi müşahidə edilir.

Uşaqların müalicəsi

Uşaqlar üçün standart interferonlardan (Roferon-A, İntron-A) istifadə olunmaqla kombinasiya edilmiş VƏT-nin aparılmasına 2 yaşdan sonra icazə verilir. İnterferonun tətbiqinin doza və rejimi – 3 mln. BV/m² × həftədə 3 dəfə, yaxud 3 mln. BV × həftədə 3 dəfə (əgər bədən səthinin sahəsinə müvafiq olaraq hesablanmış doza 9 mln. BV/həftə-yə çatırsa). Ribavirin orta hesabla 15 mq/kg/sutka dozada təyin olunur.

Pegilə olunmuş interferonlar böyüklərin müalicəsində “qızıl standart” kimi qiymətləndirilsə də, onlar 18 yaşdan kiçik uşaqlarda istifadə üçün qeydiyyatdan keçməyiblər.

3-18 yaşlı uşaqlarda XCH-nin müalicəsi zamanı pegilə olunmuş interferonların tətbiqinin effektiv olmasını göstərən ayrı-ayrı klinik tədqiqatlar mövcuddur (**D**). Lakin bu preparatların prepubertat/pubertat yaş dövründə istifadəsinin uzun müddətli təhlükəsizliyi (reproduktiv, endokrin sistemlərə və s. təsiri) barədə heç bir məlumat yoxdur.

Uşaqlarda VƏT, yalnız onun zəruriliyinin ciddi şəkildə əsaslandırılması, valideynlərin və ya uşağın qanuni təmsilçilərinin yazılı razılığı olduğu halda təyin oluna bilər.

Yaşı 65-dən yuxarı və/ və ya klinik əhəmiyyətli yanaşı xəstəliyi olan pasiyentlər

Pasiyentin yaşı virus əleyhinə terapiyanın aparılmasına mane olmamalıdır. Yaşı 65-dən yuxarı və ya klinik əhəmiyyətli yanaşı xəstəliyi olan pasiyentlərin müalicəsinə başlamaq qərarı ömrün uzunluğu barədə proqnozlara əsasən verilə bilər.

- ▶ VƏT, pasiyentdə yanaşı gedən xəstəliklərlə əlaqədar ömrün proqnozlaşdırılmış uzunluğunu artırmayacağı təqdirdə təyin edilməməlidir (**D**).
- ▶ VƏT, yanaşı gedən xəstəliklərə mənfi təsir riski yüksək olduğu hallarda da tətbiq edilməməlidir (**D**).

- Nisbi sağlam pasiyentlərin müalicəsi yaş həddindən asılı olmayaraq aparılmalıdır (D).

Kompensasiyalı sirrozu olan pasiyentlərin müalicəsi

Qeyd olunan qrupa aid xəstələr üçün interferon (standart/pegilə olunmuş) və ribavirinin dozası fərdi qaydada təyin edilir.

Kompensasiya edilmiş sirrozlu və neytrofillərin mütləq sayı $1,5 \times 10^9/l$, trombositlərin miqdarı $70 \times 10^9/l$ -dən çox olan pasiyentlərin müalicəsi üçün alfa-peqinterferon və ribavirin standart dozalarda təyin edilə bilər, bir şərtlə ki, qanın ümumi analizinə ilkin mərhələdə hər həftə (4-8 həftə), daha sonra ayda 2 dəfədən az olmayaraq nəzarət olunsun.

VƏT nəticəsində virus replikasiyası tam və sabit formada dayandırılmayan pasiyentlərə, fibrozun reduksiyası və hepatosellyulyar karsinomanın inkişafının profilaktikası məqsədilə kiçik dozalarda uzunmüddətli saxlayıcı alfa-peqinterferon terapiyası məsləhət görülür.

Dekompensasiyalı sirrozu olan pasiyentlərin müalicəsi

Həyat üçün təhlükəli bakterial-infeksion ağırlaşmalar və qaraciyər funksiyasının dekompensasiyasının dərinləşməsi riskinin artması ilə əlaqədar, dekompensasiya olunmuş sirroz zamanı XCH-nin virus əleyhinə terapiyası əks-göstərişdir. Alfa-peqinterferon ilə terapiya kiçik dozalarla başlamalı və müalicə nəticəsində yaranmış sitopeniyanı korreksiya etmək üçün artım faktorlarının erkən təyini ilə müşayiət edilməlidir.

Təyinat zamanı, xüsusilə böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə, ribavirindən kiçik dozalarda istifadə olunmalıdır. Lakin kreatininin 50 ml/dəq-dən az klirensi zamanı ribavirin əks-göstərişdir.

- Qaraciyərin transplantasiyası – dekompensasiya etmiş qaraciyər sirrozu olan pasiyentlər üçün seçim terapiyasıdır (C).
- Dekompensasiya etmiş qaraciyər sirrozu olan pasiyentlərin əksəriyyəti üçün virus əleyhinə terapiya əks-göstərişdir (C).
- Qara ciyər transplantasiyasını gözləyən pasiyentlər üçün balların miqdarı Child-Pugh ≤ 7 və MELD ≤ 18 olduğu halda

kombinasiya olunmuş interferon və ribavirin terapiyası nəzərdən keçirilə bilər.

- ▶ İnterferonoterapiya kiçik dozalarla başlanmalı və müalicə nəticəsində yaranmış sitopeniyanı korreksiya etmək üçün artım faktorları təyin edilməlidir.
- ▶ Kompensasiya olunmuş sirrozlu pasiyentlər virusoloji cavabın əldə edilməsi baxımından mütədil şanslı dəyərləndirilirlər və onlara VƏT, yanaşı təsirlərin daha ciddi monitorinqini aparmaqla təklif olunmalıdır.
- ▶ Qaraciyər sirrozu olan xəstələr üçün VƏT özünü doğruldub. Belə ki, interferonoterapiya nəticəsində qaraciyərin histoloji xarakteristikası (fibrozun səviyyəsinin azalması) hətta DVC əldə olunmayan pasiyentlərdə belə yaxşılaşır.

Böyrək xəstəliyi olan pasiyentlərin müalicəsi

HCV-yə qarşı anticisimlər proqram hemodializində olan pasiyentlərin əhəmiyyətli qisminə aşkarlanır. HCV infeksiyası bu kateqoriyaya aid pasiyentlərdə letal nəticənin müstəqil risk faktorudur.

- ▶ HCV-nin virus əleyhinə müalicə cəhdi xroniki böyrək çatışmazlığının terminal mərhələsində olan pasiyentlər üçün transplantasiyadan əvvəl tövsiyə olunmalıdır. Bu qrupa aid xəstələrdə VƏT-nin məqsədi virusun eradikasiyası və ya virus yüklənməsinin mümkün qədər aşağı salınmasıdır.
- ▶ Böyrəklərin transplantasiyasından sonra orqanizmin transplantantı qəbul etməməsi riski ilə əlaqədar interferonoterapiya əks-göstərişdir .
- ▶ Alfa-peqinterferon ilə virus əleyhinə müalicə böyrək xəstəlikləri olan pasiyentlərə yalnız kreatinin klirensindən asılı olaraq, dozanın korreksiyası aparılmaqla tövsiyə olunmalıdır (C).
- ▶ Kreatinin klirensi 50 ml/dəq-dən aşağı olan pasiyentlər üçün ribavirinin təyini əks-göstərişdir.

Müalicəyə cavab verməyən pasiyentlərin terapiyası

- ▶ İnterferon və/və ya ribavirin terapiyasından sonra residiv qeydə alınmış və müalicəyə cavab verməyən pasiyentlər üçün alfa-

peqinterferon və ribavirinlə təkrar müalicəyə fərdi qaydada baxılmalıdır (C).

- Kombinasiya edilmiş VƏT-dən sonra residiv qeydə alınan və müalicəyə cavab verməyən pasiyentlərdə təkrar müalicənin aparılması üçün pegilə olunmuş alfa-2b interferondan istifadə edilir. Bu zaman preparatların dozasının artırılmasına, onlara dözümlülük dərəcəsi nəzərə alınmaqla, fərdi qaydada baxılmalıdır.
- Virusoloji cavab alınan təqdirdə, təkrar müalicənin müddəti genotipdən asılı olmayaraq 48 həftədən az olmamalıdır (D).
- Təkrar müalicənin effektivliyi ilkin VƏT-nin müvafiq meyarlarına görə qiymətləndirilir.

Pegilə olunmuş interferon və ribavirinlə təkrar müalicə əvvəllər VƏT almış və müalicəyə cavab verməyən, yüksək səviyyəli fibroz və ya qaraciyər sirrozu olan pasiyentlər üçün nəzərdən keçirilə bilər.

Yüksək əhəmiyyətli orqanların transplantasiyasından sonra pasiyentlərin müalicəsi

Ürək, ağ ciyər və böyrəklərin transplantasiyasından sonra interferonoterapiya əks-göstərişdir (C).

- Qaraciyərin transplantasiyasından sonra pasiyentlər adekvat immunosupressiv terapiya almalı və diqqətlə müşahidə edilməlidirlər.
- HCV səbəbindən aparılmış qaraciyər transplantasiyasından sonra transplantatın yoluxması qaçılmazdır. Transplantatın yoluxması ilə əlaqədar, qaraciyərin biopsiyasına əsasən I mərhələdən yuxarı fibroz aşkar olunan pasiyentlərdə virus əleyhinə müalicənin mümkünlüyünə transplantoloqun rəhbərliyi altında baxıla bilər.
- Qaraciyər biopsiyasına əsasən qaraciyər transplantatının XCH-i olan pasiyentlər üçün alfa-peqinterferon və ribavirinlə virus əleyhinə 48 həftəlik terapiya nəzərdən keçirilə bilər (B).
- Qaraciyər transplantasiyasından sonra müalicənin aparılması zamanı alfa-peqinterferon və ribavirin kiçik dozalarda təyin olunmalıdır (C).
- Qaraciyər transplantasiyasından sonra pasiyentlərdə virus əleyhinə müalicənin toksiki təsirlərinin ciddi monitorinqi

aparılmalı, preparatların dozaları aşağı salınmalı, artım faktorları təyin olunmalıdır (C).

- ▶ Qaraciyər transplantasiyasından sonra, virus əleyhinə terapiya alan pasiyentlərdə orqanizmin transplantata reaksiyası ilə bağlı ciddi monitorinq aparılmalıdır. Orqanizmin transplantatı qəbul etməməsi təsdiqlənərsə, virus əleyhinə terapiya dayandırılmalıdır (C).
- ▶ Transplantatın zədələnməsinin histoloji təsdiqi olmayan pasiyentlərdə transplantasiyadan sonra erkən vaxtlarda qabaqlayıcı virus əleyhinə terapiyadan çəkinmək lazımdır (C).

HCV/İİV ko-infeksiyası olan pasiyentlərin müalicəsi

C hepatiti zamanı İİV-infeksiya, xüsusilə ağır immun çatışmazlığı, hepatitin proqressivləşməsini sürətləndirir. Nəticədə İİV-ə yoluxmuş şəxslərdə C hepatiti qaraciyərin erkən fibrozu, qaraciyər çatışmazlığının yüksək riski, qaraciyər hüceyrəsinin xərçəngi və daha çox ölüm halları ilə səciyyələnir. Ona görə də C hepatiti zamanı ağır immun çatışmazlığı inkişafını – CD4 limfositlərinin sayının 1 mkl-də 200-dən aşağı düşməsinə yubatmaq lazımdır (B).

Lakin CD4 limfositlərinin sayı antiretrovirus terapiyasının məsləhət görüldüyü həddə yaxındırsa, onda İİV infeksiyasının müalicəsinə başlanılır. C hepatitinin müalicəsi isə müvəqqəti təxirə salınır, əks halda interferonun təsiri altında CD4 limfositlərinin sayının bir qədər də aşağı düşməsi baş verə bilər (C).

C hepatiti antiretrovirus terapiyasının effektivliyinə, həmçinin İİV infeksiyasının inkişafının immunoloji, virusoloji və klinik göstəricilərinə demək olar ki, təsir etmir.

Qaraciyərin biopsiyası histoloji dəyişiklikləri aşkar etməyə, habelə iltihabın (hepatitin aktivliyi) və fibrozun (hepatitin mərhələsi) ifadə olunma dərəcəsini təyin etməyə və yanaşı gedən xəstəlikləri üzə çıxarmağa imkan verir. Biopsiya aparmaq qərarı fərdi qaydada qəbul edilir, belə ki, alınmış məlumat C hepatitinin müalicəsinin aparılıb-aparılmaması barədə seçimə təsir edir (B).

Biopsiya bu hallarda xüsusilə vacibdir:

- ✓ uğurlu müalicə olunma ehtimalı aşağı olarsa (məsələn, 1-ci virus genotipi mənşəli C hepatiti);
- ✓ müalicənin riski və faydası arasındakı nisbət şübhə doğurursa (məsələn, kənar effektlərin yaranmasının böyük ehtimalı);
- ✓ xəstənin müalicə olunmaq istəyi yoxdursa.

İİV-ə yoluxmuş şəxslərdə iltihab və fibrozun qeyri-invaziv metodlarla (məsələn, fibrozun zərdab markerləri və ultrasəs elastografiya) qiymətləndirilməsinin yararlılığı təsdiq edilməlidir.

Müalicə zamanı seçim metodu – alfa-peqinterferon və ribavirindir. Peqinterferon-2a adi dozada – həftədə 1 dəfə - 180 mkq, peqinterferon-2b isə – həftədə 1 dəfə - 1,5 mkq/kq təyin edilir.

İİV-ə yoluxmuş şəxslərdə 1-ci və ya 4-cü genotip nəticəsində inkişaf etmiş və yüksək virus yüklənməsi ilə müşayiət edilən C hepatiti zamanı ribavirini sutkada 1 dəfə 1000-1200 mq dozada təyin etmək lazımdır (C). Digər xəstələrə sutkada 1 dəfə 800 mq doza kifayət edir (A).

Virusun genotipindən asılı olmayaraq, İİV-ə yoluxmuş xəstələrdə C hepatitinin müalicəsi 48 həftə davam edir.

Müalicənin başlanması üçün optimal vaxt

Kəskin hepatit C. Müalicə hepatitin xronik formaya keçməsi riskini azalda bilər. Beləliklə, klinik və ya laborator təsdiqi olan viremiya xəstəlik başladıqdan sonrakı 3 ay müddətində davam edərsə, virus əleyhinə müalicə göstərişdir (B). Təcrid edilmiş C hepatiti zamanı peqinterferon 6 ay müddətində tətbiq edilir. İİV-ə yoluxmuş C hepatitli xəstələrdə müalicənin effektivliyi barədə məlumat azdır; bu xəstələrə monoterapiya, yoxsa kombinasiya edilmiş müalicənin tətbiq edilməsi məsələsi həll edilməyib.

Xroniki hepatit C. Əgər xəstəlik İİV infeksiyasının antiretrovirus terapiyası tələb etməyən ilkin mərhələlərində aşkar olunubsa, müalicə tövsiyə edilir. (A)

Ağır immunodefisit (CD4 limfositlərinin sayı 1 mkl-də 200-dən aşağı) zamanı hepatit C-ni müalicə etməzdən əvvəl, CD4 limfositlərinin sayını yüksək aktivlikli antiretrovirus terapiyasının köməyi ilə artırmaq vacibdir. (A)

Antiretrovirus terapiyası ilə uyğunlaşma

Peqinterferon və ribavirinlə müalicə dövründə didanozindən istifadə son dərəcə arzuolunmazdır **(D)**, qaraciyər sirrozu zamanı isə, ümumiyyətlə, əks-göstərişdir **(D)**. Stavudin, xüsusilə didanozinlə kombinasiyada laktasidoz riskini əhəmiyyətli dərəcədə artırdığı üçün əks-göstərişdir **(D)**. Bundan başqa, anemiya və neytropeniya təhlükəsi yarandığından zidovudin təyin edilməməlidir **(D)**.

Bir tədqiqatda İİV proteazası inhibitorlarının C hepatitinin peqinterferon və ribavirinlə müalicəsinin nəticəsinə mənfi təsiri nümayiş etdirilmişdir; bu faktın gələcəkdə təsdiq edilməsi tələb olunur.

Müşahidə

Müalicə başlandıqdan 1, 2 və 4 həftə sonra, bunun ardınca isə hər ay qanın ümumi analizi aparılır, aminotransferazaların aktivliyi və bilirubinin səviyyəsi müəyyənləşdirilir. CD4 limfositlərin sayı hər ay hesablanır. Əlavə laborator müayinə həkimin məsləhəti ilə aparılır və buraya TTH səviyyəsinin ən azı 3 aydan bir müəyyənləşdirilməsi daxil edilir.

Beləliklə:

- ▶ İdarə olunan İİV-infeksiyalı və histoloji təsdiq olunmuş qaraciyər xəstəliyi olan pasiyentlərə XCH-nin virus əleyhinə terapiyası aparılmalıdır **(D)**.
- ▶ Alfa-peqinterferon və ribavirinlə virus əleyhinə terapiya doza baxımından monoinfeksiyada olduğu kimi həyata keçirilməlidir **(D)**.
- ▶ Virus əleyhinə müalicənin müddəti, genotipdən asılı olmayaraq, minimum 48 həftə təşkil etməlidir **(C)**.
- ▶ Didanozin və ribavirinin yanaşı qəbulundan çəkinmək lazımdır **(C)**.
- ▶ Birgə infeksiyaya yoluxmuş pasiyentlərin virus əleyhinə müalicəsi fonunda sitopeniya daha tez-tez özünü göstərir və bu, müalicəni davam etdirmək məqsədilə qranulositar koloniya stimüləedici artım faktoru və eritropoetin təyin olunmasını tələb edə bilər **(C)**.

- HCV/İİV ko-infeksiyalı və Child-Pugh üzrə balların miqdarı ≥ 6 olan qaraciyər sirrozlu pasiyentlərə HCV-nin virus əleyhinə terapiyası aparılmamalıdır (B).

MÜALİCƏNİN TƏHLÜKƏSİZLİYİ VƏ EFFEKTİVLİYİNİN MONİTORİNGİ

HCV-nin virus əleyhinə terapiyası zamanı daha çox qeydə alınan kənar effektlər bunlardır: qripəbənzər sindrom, zəiflik, ilikdə qanyaranmanın zəifləməsi, psixo-emosional rahatsızlıq (depressiyalar, psixomotor oyanmalar və s.), mədə-bağırsaq sisteminin pozulması, saç tökülməsinin artması, qalxanabənzər vəzin disfunksiyası, müxtəlif dərəcədə ifadə olunmuş allergik reaksiyalar, autoimmun və sistem xəstəliklərinin kəskinləşməsi, interferon daxil edilən sahələrdə lokal reaksiya və s.

Bununla əlaqədar, virus əleyhinə terapiya zamanı pasiyentlərin əsaslı klinik və laborator monitorinqdən keçməsi çox vacibdir. Müalicənin orqanizm tərəfindən pis qəbul edilməsi onun erkən dayandırılmasına səbəb ola bilər. Yaranacaq kənar effektlərin üzə çıxarılması və onların korreksiyası üsulları barədə pasiyentlərin təlimatlandırılması yolu ilə terapiyanın şərtlərinə əməl edilməsinin yaxşılaşdırılmasına nail olmaq mümkündür. Pasiyentləri inandırmaq lazımdır ki, terapiya nəticəsində yaranmış kənar effektlərin çoxu müalicə edilə və ya azaldıla bilər.

DOZANIN MODİFİKASIYASI

Alfa-peqinterferon və ribavirinin dozalarının korreksiyasına dair tövsiyələr 2-ci və 3-cü cədvəllərdə göstərilmişdir. Alfa-peqinterferonun dozasının azaldılması pilləli şəkildə aparılır (alfa-2a peqinterferon üçün 180 mkq-dən 135 mkq-dək, sonra 90 mkq-dək; alfa-2b peqinterferon üçün 1.5 mkq/kq-dən 1 mkq/kq-dək, sonra 0.5 mkq/kq-dək). Praktikada ribavirin dozasının azaldılması da 200 mq olmaqla pilləli şəkildə aparılır (cədvəl 3). Dozanı aşağı salmamaq üçün artım faktorlarının təyininin mümkünlüyünü nəzərdən keçirmək olar.

Cədvəl 2. Peqinterferonun dozasının aşağı salınması və ya onun tətbiqinin dayandırılması

Laborator göstəricilər	İstehsalçının təlimatda göstərilmiş tövsiyələri
Leykositlər $< 1,5 \times 10^9/l$	Alfa-peqinterferon dozasının aşağı salınması və leykositlərin miqdarının təkrar təyini
$< 1 \times 10^9/l$	Leykosit miqdarının bərpasınadək alfa-peqinterferon təyininin dayandırılması
Neytrofillərin mütləq sayı $< 0,75 \times 10^9/l$	Alfa-2a peqinterferon: dozanın həftədə 135 mkq-dək aşağı salınması və neytrofillərin miqdarının təkrar müəyyən olunması və/və ya qranulositar koloniya stimuleədici faktorun təyini Alfa-2b peqinterferon: dozanın aşağı salınması və neytrofillərin miqdarının təkrar müəyyən olunması və/ və ya qranulositar koloniya stimuleədici faktorun təyini
$< 0,50 \times 10^9/l$	Neytrofillərin miqdarı bərpa olanadək alfa-peqinterferon təyininin təxirə salınması
Trombositlər $< 50 \times 10^9/l$	Alfa-peqinterferon – dozanın 50% aşağı salınması və trombositlərin miqdarının təkrar müəyyən olunması
$< 35 \times 10^9/l$	Trombosit miqdarının bərpasınadək alfa-peqinterferon təyininin dayandırılması. Bu zaman trombositlərin miqdarını tez-tez yoxlamaq, həmçinin qanaxma və ya hematoma simptomlarını ciddi nəzarət altında saxlamaq lazımdır

Cədvəl 3. Ribavirinin dozasının aşağı salınması və qəbulunun dayandırılması

Parametr	Təvsiyələr
Hemoqlobin < 11 lakin > 10 q/dl	Minimal simptomlar zamanı dozanın aşağı salınması tələb olunmur Simptomlar yaranarsa, ribavirinin dozası gündə 200 mq aşağı salınmalı və/və ya eritropoetin təyin olunmalıdır
< 10 lakin > 8,5 q/dl	Ribavirin dozasının gündə 200 mq aşağı salınması və/və ya eritropoetinin təyin olunması Hemoqlobinin səviyyəsi hər 2 həftədən bir, lazım gələrsə, daha tez-tez müəyyən edilməlidir
< 8,5 q/dl	Hemoqlobinin səviyyəsi bərpa olanadək ribavirin təyininin dayandırılması
Qeyd: 1. Ürəyin stabil xəstəliyi zamanı hemoqlobinin səviyyəsi 4 həftə ərzində ≥ 2 q/dl azalıbsa, ribavirinin dozası sutkada 200 mq aşağı salınmalıdır. 2. Əgər hemoqlobinin səviyyəsi ribavirin dozasının aşağı salınmasından 4 həftə sonra < 12 q/dl olarsa, preparatın qəbulu hemoqlobinin səviyyəsi bərpa olanadək dayandırılmalıdır.	

ARTIM FAKTORLARI

Ribavirinlə terapiya fonunda hemoqlobin səviyyəsi orta hesabla 2-3 q/dl-dək azalır ki, bu da yorğunluq və təngnəfəsliklə özünü büruzə verir. Ribavirinlə terapiya fonunda yaranmış anemiyanın korreksiyası variantlarına ribavirinin dozasının azaldılması, ribavirin qəbulunun dayandırılması və/və ya eritropoetin artım faktorunun təyin edilməsi daxildir.

Anemiyanın korreksiyası məqsədlə ribavirin dozasının aşağı salınması DVC-nin əldə olunması göstəricilərinin aşağı düşməsinə səbəb ola bilər. Lakin ribavirin dozasının $\leq 20\%$ aşağı salınmasının DVC-nin əldə olunmasına təsiri məlum deyil. Beləliklə, xüsusən terapiyanın ilk 12 həftəsində, ribavirinin hədəf dozasının $\geq 80\%$ -ini qəbul etmək lazımdır. Ribavirin qəbulunun erkən dayandırılması DVC əldə olunmasının sübut edilmiş azalmasına səbəb olur.

Eritropoetlə terapiya ribavirinin lazımı dozasını saxlamağa imkan verir və müalicə fonunda yaranmış anemiyası olan pasiyentlərin həyat keyfiyyətini yaxşılaşdırır.

Eritropoetin terapiyası İİV və ya qaraciyər transplantasiyasından sonra immunosupressantların tətbiqi nəticəsində iliyin zəifləməsi baş vermiş pasiyentlər üçün daha effektiv ola bilər. Eritropoetin təyini zamanı alfa-epopoetinin başlanğıc dozası 40000 vahid d/a həftədə 1 dəfə (60000 vahidə qədər, d/a, həftədə 1 dəfə) və ya alfa-darbopoetin 200 mkq d/a 2 həftədə 1 dəfə (300 mkq-dək, d/a, həftədə 1 dəfə). Hb səviyyəsi və hematokritə nəzarəti hər 2-4 həftədən bir aparmaq lazımdır.

Eritropoetin qəbuluna dair tövsiyələr

- ▶ Eritropoetin, ribavirin qəbulu fonunda yaranmış simptomatik anemiyalı pasiyentlərə və/ və ya anemiya ilə əlaqədar ribavirin dozasının azaldılmasının qarşısını almaq, yaxud onun qəbulunu dayandırmamaq məqsədilə təyin oluna bilər. Bu, xüsusilə, qaraciyər sirrozu olan, qaraciyəri transplantasiya edilmiş, İİV/HCV müştərək infeksiyalı xəstələrə şamil edilir (A).
- ▶ Müalicəyə qədər anemiyası olan ($Hb < 11$ q/dl), xüsusən proqressivləşən XCH-li pasiyentlərdə ribavirin dozasının VƏT

zamanı azaldılmaması məqsədilə eritropoetin preventiv təyin oluna bilər.

Qranulositar koloniya stimüləedici faktorun tətbiqi

Neytropeniya alfa-peqinterferonla terapiyaya xas olan yanaşı təsirdir. Bu zaman təqribən 20% pasiyentlərdə neytrofillərin mütləq sayı $750/\text{mm}^3$ -dən aşağı düşür. Alfa-peqinterferonun ilkin dozasının 60%-dən az aşağı salınması DVC-nin əldə olunmasının azalmasına gətirib çıxarır. Qranulositar koloniya stimüləedici faktor leykositlərin miqdarını artırır, XCH-li və/ və ya qaraciyər transplantasiyası olunmuş xəstələrdə interferonla bağlı neytropeniya inkişaf etdiyi zaman yüksək dozada interferonun təyin edilməsinə imkan yaradır.

Qranulositar koloniya stimüləedici faktor qaraciyər sirrozu olan, qaraciyər transplantasiya olunmuş, həmçinin İİV/HCV ko-infeksiyası nəticəsində neytrofillərin mütləq sayı $500/\text{mm}^3$ -dən az olan pasiyentlərə təyin edilə bilər, xüsusən o halda ki, alfa-peqinterferonun dozasının azaldılmasına baxmayaraq neytropeniya davam edir.

Qranulositar koloniya stimüləedici faktor 300 mkq d/a həftədə 1-2 dəfə təyin olunur. Neytrofillərin arzu olunan mütləq sayı $500/\text{mm}^3$ -dən artıq olarsa, qranulositar koloniya stimüləedici faktorun dozası korreksiya oluna bilər.

Trombopoetinin tətbiqi

Hal-hazırda effektivlik və təhlükəsizlik barədə məlumatlar olmadığından, interferonoterapiya alan xəstələrə trombopoetin təyin olunması tövsiyə edilə bilməz.

Ədəbiyyat:

1. *Helen S Yee, Sue L Currie, Jama M Darling and Teresa L Wright M.* Management and treatment of hepatitis C viral infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center program and the National Hepatitis C Program office. *American Journal of Gastroenterology* 2006;101:2360-2378.
2. *Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB.* AASLD PRACTICE GUIDELINE: Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39:1147-1171.
3. National Kidney Foundation 2008 Spring Clinical Meetings: Session 285. Guidelines for Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. April 2–6, 2008. *Kidney Intl.* 2008;73(suppl 109):S1-S99.
4. *Alfredo Alberti, Nathan Clumeck, Simon Collins, Wolfram Gerlich, Jens Lundgren, Giorgio Palù, Peter Reiss, Rodolphe Thiebaut, Ola Weiland, Yazdan Yazdanpanah, Stefan Zeuzem.* Short Statement of the First European Consensus Conference on the Treatment of Chronic Hepatitis B and C in HIV Co-Infected Patients. *Journal of Hepatology* 2005; 42:615-624.
5. *Giorgio Bedogni, M.D.; Lucia Miglioli, M.D.; Flora Masutti, M.D.; Silvia Ferri, M.D.; Anna Castiglione, M.D.; Marco Lenzi, M.D.; Lory Saveria Crocè, M.D.; Alessandro Granito, M.D.; Claudio Tiribelli, M.D., Ph.D.; Stefano Bellentani, M.D., Ph.D.* Natural course of chronic HCV and HBV infection and role of alcohol in the general population: the Dionysos Study. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(9):2248-2253. ©2008 Blackwell Publishing
6. *Heller T and Rehermann B* (2005) Acute hepatitis C: a multifaceted disease. *Semin Liver Dis* 25: 7–17
7. *B. Hofer H et al.* (2003) Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 37: 60–64
8. *Zekry A et al.* (2005) Treatment of acute hepatitis C infection: more pieces of the puzzle? *J Hepatol* 42: 293–296

9. *Jaeckel E et al.* (2001) Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 345: 1452–1457
10. *Kamal SM et al.* (2006) Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C: a randomized trial. *Hepatology* 43: 923–931
11. *Wiegand J et al.* (2006) Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology* 43: 250–256
12. *Roberts SK, Cooksley G, Dore GJ, et al.* Robust antiviral activity of R1626, a novel nucleoside analog: A randomized, placebo-controlled study in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2008; 48:398-406.

Klinik protokolla baęlı t klif v  iradlarınızı
Az rbaycan Respublikası S hiyy  Nazirliyinin İctimai
S hiyy  v  İslahatlar M rk zin  g nd r  bil rsiniz.

 nvan: Bakı, H.Z rdabi k  ., 96

Tel: 431-60-88

Faks: 430-52-85

Email: office@isim.az

