

**MINISTERUL
SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA**



*Protocol clinic instituțional „Hepatita cronică virală B la adult”,
IMSP Spitalul clinic republican, 2010*

**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА**

**Instituția Medico-Sanitară Publică
Spitalul Clinic Republican**

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B LA ADULT

Protocol clinic instituțional

Chișinău, 2010

**Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor
care au participat la elaborarea protocolului**

Numele	Funcția deținută
Dr. Dumbrava Vlada-Tatiana, doctor habilitat în medicină, profesor universitar tel: 729-030	șef catedră Medicină internă nr.4, USMF „Nicolae Testemițanu”, specialist principal gastroenterolog - hepatolog al MS
Dr. Țurcanu Adela, doctor în medicină tel: 403-529	asistent universitar, catedra Medicină internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr.Lupașco Iulianna, doctor în medicină, conferențiar cercetător	Laboratorul Gastroenterologie, Catedra Medicină internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr.Țurcan Svetlana, doctor în medicină, conferențiar cercetător	cercetător coordonator, Laboratorul Gastroenterologie, Catedra Medicină internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Tofan-Scutaru Ludmila, doctor în medicină	conferențiar, Catedra Medicină internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Berliba Elina, doctor în medicină	asistent universitar, Catedra Medicină internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
Cojocari Maria Tudor	Șef secție hepatologie, IMSP, SCR

I. Definiție: *Hepatita cronică virală B este o afecțiune inflamatoare a ficatului, cauzată de virusul hepatic B, care durează 6 luni sau mai mult, cu potențial evolutiv spre ciroză.*

II. Diagnoza: *Hepatita cronică virală B la adult*

- Faza bolii: **replicativă sau integrativă**
- Complicații: **fără complicații**

Exemple de diagnostic clinic:

- Hepatită cronică virală B, forma AgHBe negativă, faza activă, (viremie redusă ADN VHB 1500 UI/ml), activitate minimală.
- Hepatită cronică virală B, forma AgHBe pozitivă, faza activă (viremie înaltă: ADN VHB 30000 UI/ml), activitate maximală.

Codul bolii (CIM 10):

B18.0 Hepatita cronică virală B cu antigen Delta

B18.1 Hepatita cronică virală B fără antigen Delta

III. Clasificarea hepatitei cronice

Caseta 2. Clasificarea internațională a hepatitei cronice, revizia X (CIM 10) individualizează:

B18 Hepatită cronică virală

B18.0 Hepatita cronică virală B cu antigen Delta

B18.1 Hepatita cronică virală B fără antigen Delta

B18.2 Hepatita cronică virală C

B18.8 Hepatita cronică virală de altă geneză

B18.9 Hepatita cronică virală, de geneză neprecizată

Terminologia clinică pentru infecția cu VHB

1. **Hepatita cronică virală B** – inflamare cronică în țesutul hepatic, legată de persistența infecției cu VHB. Hepatita cronică se divide în 2 forme HBe pozitivă și HBe negativă. *Hepatita cronică AgHBe pozitivă* – AgHBe pozitiv, ADN HBV $>10^5$ copii/ml, sporire intermitentă sau persistentă de ALT, divers grad de activitate sau fibroza hepatică. *Hepatita cronică AgHBe negativă* - AgHBe negativ, Anticorpi anti HBe pozitivi, ADN HBV $<10^3$ copii/ml, ALT și gradul de fibroză hepatică variat.
2. **Portaj neactiv de VHB** – AgHBe negativ, Ac anti HBe pozitiv, ADN HBV de la nedetectabil până la $<10^3$ copii/ml, ALT normal.
3. **Hepatita virală B vindecată** – infecție cu VHB în antecedente fără activitate ulterioară virusologică, biochimică și histologică.
4. **Acutizarea hepatitei virale B** - sporirea fluctuantă a activității transaminazelor mai mult de 10 ori ca norma.
5. **Reactivarea hepatitei virale B** – reapariția activității necroinflamatorii a afecțiunii hepatice la purtătorii neactivi de HBsAg sau la persoanele cu hepatita virală B vindecată.
6. **Clirensul HBeAg** – dispariția HBeAg la persoanele HBe pozitive.
7. **Hbe -seroconversia** – dispariția HBeAg și determinarea anti-HBe la persoanele HBe pozitive, anterior HBe negative.
8. **Reversia HBeAg** – reapariția HBeAg și determinarea lor la persoanele anterior HBe negative și antiHBe pozitive.

Fazele infecției virale cu VHB

1. **Imunotoleranță** – HBsAg și HBeAg pozitiv, ADN VHB 10^5 - 10^{10} copii/ml, ALT norma, inflamație hepatică minimală.
2. **Imuno-clearance** – are loc seroconversia HBeAg în antiHBe (în 1-5% se selectează virus mutant HBe neg), se reduce ADN VHB, ALT sporit.
3. **Reziduală sau inactivă** - HBeAg negativ, ADN VHB $<10^4$ copii/ml, ALT norma, HBsAg nedetectabil.

IV. Conduita pacientului cu HCV B

Trepte în conduita bolnavului cu hepatita cronică virală B:

1. Stabilirea diagnosticului de hepatită cronică virală B, evaluarea prezenței sau lipsei infecției cu virusul hepatic delta
2. Cercetarea obligatorie a cantitativă a ADN VHB (cu/fara ARN VHD), prin PCR
3. Evaluarea prezenței sau lipsei manifestărilor extrahepatice
4. Aprecierea indicațiilor și contraindicațiilor pentru tratamentul antiviral,
5. Determinarea conduitei și duratei terapeutice în funcție de cantitatea virală, genotip
6. Monitorizarea tratamentului antiviral, eficacității terapeutice, evaluarea reacțiilor adverse.

Manifestări extrahepatice din HCV B:

- ✓ exo-endocrine: s-m Shoegren, diabet zaharat, pancreatita cronică, tiroidită;
- ✓ hematologice: anemia hemolitică, aplazie celulară parțială, imunoglobulinopatia monoclonală, leucemie acută sau cronică, limfom, crioglobulinemie;
- ✓ cutanate: vitiligo, urticarie, vasculita ulcero-necrotică;
- ✓ articulare și neuromusculare: artrita, poliartrita reumatoidă, poliarteriita nodoasă, polimiozita, mialgii;
- ✓ renale: glomerulonefrita;
- ✓ pulmonare: alveolita fibrozantă, granulomatoza pulmonară, vasculita pulmonară;
- ✓ autoimune: miocardita, pericardita, tiroidita autoimună, s-l antifosfolipidic, s-m Reyno

V. Investigații paraclinice

Lista intervențiilor și procedurilor diagnostice la nivel consultativ specializat

Obligatorii:

- Hemoleucograma, trombocite

- ALT, AST, bilirubina, timpul de protrombină, albumina, GGTP, fosfataza alcalină (pentru evaluarea gradului de activitate și de insuficiență hepatică)
- Screening serologic (AgHBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe, anti-VHC, anti-VHD sum, ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD prin PCR - după indicații), genotipul viral
- α -fetoproteina (pentru screening-ul cancerului hepatic primar)
- USG organelor abdominale
- FGDS sau R-scopia esofagului și stomacului (pentru aprecierea prezenței sau lipsei varicelor esofagiene/gastrice)
- ECG, microradiografia cutiei toracice, analiza generală a urinei, urea, colesterolul, glucoza
- Consultația medicului psihoterapeut

Recomandate:

- Autoanticorpi: ANA, AMA, SMA, anti-LKM etc.
- Crioglobulinele
- Fe seric, transferina, feritina, ceruloplasmina, Cu seric și urinar
- Lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide
- Proteina totală și fracțiile ei
- Statutul imunologic celular și umoral
- Nivelul hormonilor glandei tiroide
- USG Doppler a sistemului portal
- Scintigrama hepatosplenică cu izotopi de Tc⁹⁹
- Tomografia computerizată
- Rezonanța magnetică nucleară

Lista intervențiilor și procedurilor diagnostice obligatorii la nivel de staționar

Obligatorii:

- Hemoleucograma, trombocite, reticulocite
- ALT, AST, bilirubina, timpul de protrombină, albumina, GGTP, fosfataza alcalină
- Fe seric, glucoza, urea, colesterolul total
- Screening serologic (AgHBs, anti-HBc, AgHBe, anti-HBe, anti-VHC, anti-VHD și alt. după indicații),
- α -fetoproteina (pentru screening-ul cancerului hepatic primar),
- FGDS sau R-scopia esofagului și stomacului (pentru aprecierea varicelor esofagiene/gastrice și evaluarea riscului de hemoragie),
- ECG, microradiografia cutiei toracice, analiza generală a urinei.

Recomandate:

- ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD prin PCR - după indicații)
- Autoanticorpi: ANA, AMA, SMA, anti-LKM, anticardiolipinici, crioglobuline
- Transferina, feritina, ceruloplasmina, Cu seric și urinar
- Lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide
- Fibrinogenul, timp de protrombină (Quick), INR
- Ca, Mg
- Proteina totală și fracțiile ei
- Acidul uric
- Statutul imunologic celular și umoral: limfocite T (CD4, CD8) și B, IgA, IgM, IgG, complexe imune circulante
- Nivelul hormonilor glandei tiroide (T3, T4, TSH, antiTPO)
- USG Doppler a sistemului portal

- Scintigrama hepatosplenică cu izotopi de Tc⁹⁹
- Endoscopia digestivă superioară
- Laparoscopia
- Biopsia ficatului
 - ✓ transcutanată „oarbă”
 - ✓ transcutanată sub controlului USG
 - ✓ prin laparoscopie
- Tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară
- Colangiografia endoscopică retrogradă

VI. Diagnosticul diferențial

HCV B necesită diferențiere cu următoarele patologii:

- Hepatita cronică de genезă virală C sau cauzată de alți viruși hepatotropi (obligatori sau facultativi)
- Hepatită cronică autoimună
- Hepatită medicamentoasă
- Hepatita alcoolică
- Steatoza hepatică
- Fibroza hepatică
- Ciroză hepatică
- Boli hepatice genetice predispuse (hemocromatoza, boala Wilson)
- Afectarea parazitară a ficatului
- Colecistită sau colangită cronică
- Cancerul hepatic

VII. Criterii de spitalizare

Criteriile de spitalizare

- HCV B depistată pentru prima dată (pentru precizarea diagnosticului și elaborarea tacticii de tratament adecvat)
- Inițierea tratamentului antiviral pentru VHB sau VHB asociată cu VHD (evaluarea indicațiilor și contraindicațiilor pentru terapia etiologică).
- Evoluția progresivă a bolii, apariția manifestărilor extrahepatice și autoimune.
- Necesitatea intervențiilor și procedurilor diagnostice care nu pot fi executate în condițiile de ambulator (laparoscopia, biopsia ficatului, colangiografia endoscopică retrogradă etc.)
- Faza replicativă a VHB și/sau a VHD pe fond de tratament ambulator

VIII. Tratamentul HCV B faza integrativă și replicativă

Modificări de comportament la pacienți cu HCV B

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

Terapie medicamentoasă. HCV B în faza integrativă nu necesită tratament medicamentos. Acești pacienți sunt supravegheați în dinamică, prin efectuare controlului biochimic, serologic, USG o dată în an.

Schemele de tratament pentru HCV B, în faza replicativă

Lista intervențiilor și serviciilor de bază pentru tratament ambulator

Metode terapeutice	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
Tratamentul hepatoprotector și antifibrotic:	
• Silimarina	280-420 mg zilnic, 1-3 luni, 2 ori/an
• Pentoxifilina*	100-200 mg x 3 ori/zi sau 400 mg (forma retard) x 1-2 ori/zi, 1-3 luni, 2 ori/an
• Vitamine: tocoferol acetat (E), retinol (A) *, acid ascorbic (C) *	Doze terapeutice medii 1-2 luni, 1-2 ori/an
Acidul ursodeoxicolic	10-15mg/kg masei corp 3 luni, 2 ori/an

Lista intervențiilor și serviciilor recomandate (după indicații) pentru tratament ambulator

Metode terapeutice	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
Tratament antiviral	Aprecierea necesității și inițierea tratamentului antiviral se efectuează în secțiile specializate conform indicațiilor, expuse mai jos. Prolungirea tratamentului antiviral indicat se efectuează în condiții de ambulator (tab. 16,17).
Aminoacizi	
• Aspartat de arginina	Aspartat de arginina: 1-2 g/zi (1-2 fiole buvabile), 2 săptămâni, 2-3 ori/an
• Ademetionina	400-1600 mg/zi, 2 săptămâni, 2-3 ori/an
Hepatoprotectoare de origine vegetală*	Hepafil** : 3 comprimate/zi, 3 luni, 2 ori/an
BioR**	5 mg/2 ori/zi, 2-3 luni, 2 ori/an
Pacovirină**	1-2 caps. 2 ori/zi, 6-12 luni

* - eficacitatea medicamentelor nu este dovedită în studii randomizate, controlate

** - eficacitatea medicamentelor este dovedită în studii locale

Lista intervențiilor și serviciilor de bază pentru tratament în spital.

Medicamente	Indicații	Posologie
Interferon alfa	Inhibiția replicării virale, controlul viremiei:	6 mln. UI de 3 ori/săpt. (12 -24 luni), 9 mln/zi (12-24 luni) în VHB+VHD.
Interferon alfa-2B	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Reducerea titrului ADN VHB, ARN VHD serice ✓ Seroconversia AgHBe în anti-HBe ✓ Dispariția AgHBs și apariția anti-HBs ✓ Dispariția ADN VHB, ARN VHD din ser și 	10 mln un 3 ori/săpt sau 5 mln un zilnic : <ul style="list-style-type: none"> ✓ 16-24 săptămâni în varianta HBe pozitivă ✓ 48-52 săpt pentru HBe

	<p>țesutul hepatic</p> <p>Reducerea modificărilor inflamatorii în țesutul hepatic:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Normalizarea activității ALT, AST <p>Prevenirea dezvoltării cirozei hepatice și cancerului hepatocelular</p>	<p>negativă</p> <p>9-10 mln/zilnic pentru VHB+VHD (12-24 luni)</p>
Peginterferon alfa-2A		180 mcg/săpt. subcutan, 24-52 săptămîni.
Peginterferon alfa-2B		1,5 mcg/kg/săpt. subcutan <ul style="list-style-type: none"> ✓ 16-24 săptămîni în varianta HBe pozitivă ✓ 48-52 săpt pentru HBe negativă
<p><i>Analogii nucleozidici</i></p> <p>Lamivudina</p> <p>Adefovir***</p> <p>Entecavir***</p> <p>Telbivudina***</p>	<p>Notă: În HCV B asociată cu antigen D analogii nucleozidici nu se indică. Se utilizează doar interferonele în monoterapie.</p>	<p>1000 mg/24 ore (48-52 săptămîni)</p> <p>10 mg/24 ore (48-52 săptămîni)</p> <p>0.5 mg/24 (48 săptăm)</p> <p>600 mg/24 ore (48 saptamini)</p>
<p>În unele cazuri se va recomanda terapia cu hepatoprotectoare (în asociere sau nu cu preparatele antivirale), și anume:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ În prezența efectelor adverse sau contraindicațiilor la preparatele antivirale, ✓ la pacienții nonresponderi sau parțial responderi la terapia antivirală, ✓ în prezența colestazei (se asociază acid ursodeoxicolic) sau steatozei hepatice (se administrează fosfolipide esențiale și alte hepatoprotectoare ,etc.), ✓ în lipsa preparatelor antivirale. 		
Silimarina		300-600 mg zilnic, 1-3 luni, 1-2 ori/an
Pentoxifilina*	Pentru efect hepatoprotector, antioxidant și antifibrotic	100-200 mg x 3 ori/zi sau 400 mg (forma retard) x 1-2 ori/zi, 1-3 luni, 1-2 ori/an
Tocoferol, Retinol, Acid ascorbic, Selen* etc.		Doze terapeutice medii 1-3 luni, 1-2 ori/an
Acid ursodeoxicolic	Hepatita cronică virală B cu component colestatic	10-15mg/kg masei corp timp îndelungat
Fosfolipidele esențiale*	În HCV B asociată cu steatoza hepatică sau cu hepatita toxică	1-2 caps de 3 ori pe zi, 3-6 luni
BioR**	Pentru efect membranostabilizator, imunomodulator,	1.0 i/m, 10 zile, apoi forma capsule cite 5 mg in zi timp de 3-6 luni
Pacovirina**	Efect imunomodulator și antiviral	1 caps pe zi, timp îndelungat
Timozina alfa 1 ***	Ca preparat imunomodulator	1.6 mg, s/c 2 ori\saptamina, 6-12 luni
Inosina	Pentru efect anabolizant și imunoreglator.	Sol. 2% 5-10 ml i/v x 2 ori/zi, 10 zile

Lista intervențiilor și serviciilor recomandate (după indicații) pentru tratament în staționar

Metode terapeutice	Indicații	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
--------------------	-----------	---

Aminoacizi: • Arginina	pentru efect hepatoprotector și corecția dezichilibrului aminoacizilor	Aminoplasma N Hepa 500 ml perfuzii i/v Hepasol Neo 500 ml perfuzii i/v Aspartat de arginina: 1-2 g/zi (1-2 fiole buvabile)
• Aminoplasma Hepa 10%		500 ml perfuzii i/v
• Ademetionina		Ademetionină: 400-800 mg/zi i/v sau i/m, apoi per os 400-1600 mg/zi

Notă:

* - eficacitatea medicamentelor nu este dovedită în studii randomizate, controlate

** - eficacitatea medicamentelor este dovedită în studii locale

*** la momentul elaborării protocolului, medicamentele nu sunt înregistrate în RM

Recomandări terapeutice în forma AgHbe pozitivă a HCV B

ADN VHB copii/ml	ALT	Recomandări terapeutice
>10 ⁵ copii/ml (>20.000 UI/ml)	>2xN	Tratament fără a necesita PBH. Tratament de I-a linie cu IFN/PEG-IFN, entecavir, adefovir, telbivudina. Lamivudina în caz de rezistență.
>10 ⁵ copii/ml (>20.000 UI/ml)	<2xN	PBH, în caz de inflamație severă sau fibroză semnificativă –tratament cu IFN/PEG-IFN, entecavir, adefovir, telbivudina. Lamivudina în caz de rezistență. În absența semnelor histologice de boală semnificativă-monitorizare în dinamică.
<10 ⁵ copii/ml (<20.000 UI/ml)	>2xN	PBH, în caz de inflamație severă sau fibroză semnificativă –tratament cu IFN/PEG-IFN, entecavir, adefovir. Lamivudina în caz de rezistență. În absența semnelor histologice de boală semnificativă-monitorizare în dinamică.
<10 ⁵ copii/ml (<20.000 UI/ml)	<2xN	Nu necesită tratament. Supraveghere în dinamică.

Recomandări terapeutice în forma AgHbe negativă a HCV B

ADN VHB copii/ml	ALT	Recomandări terapeutice
<10 ⁴ copii/ml (<2.000 UI/ml)	<2xN	Tratament nu se indică. Monitorizați la fiecare 3 luni pentru 1 an, ca să vă asigurați de stabilitate, apoi – la fiecare 6-12 luni.
<10 ⁴ copii/ml (<2.000 UI/ml)	>2xN	PBH, în caz de inflamație severă sau fibroză semnificativă –tratament cu IFN/PEG-IFN, entecavir, adefovir. Lamivudina în caz de rezistență. În absența semnelor histologice de boală semnificativă-monitorizare în dinamică.
≥ 10 ⁴ copii/ml (>2000 UI/ml)	<2xN	PBH, în caz de inflamație severă sau fibroză semnificativă –tratament cu IFN/PEG-IFN, entecavir, adefovir. Lamivudina în caz de rezistență. În absența semnelor histologice de boală semnificativă-monitorizare în dinamică.

>10 ⁴ copii/ml (>2000 UI/ml)	>2xN	Tratament fără a necesita PBH. Tratament de I-a linie cu IFN/PEG-IFN, Entecavir, Adefovir. Lamivudina în caz de rezistență.
---	------	---

Notă: Entecavir, Adefovir, Telbivudină la momentul elaborării protocolului, nu sunt înregistrate în RM

Monitorizarea tratamentului antiviral la pacienții cu hepatită cronică virală B

	La inițierea terapiei AV	În timpul terapiei AV	După terapia AV
Hemograma	obligator	la săptămîna 1,2 și a 4-a, apoi la fiecare 4-8 săptămîni	la fiecare 1-3 luni timp de 1 an, apoi - odată la 6 luni
ALT, AST	obligator	la săptămîna 1,2, 4-a și apoi la fiecare 4-8 săptămîni	la fiecare 1-3 luni timp de 1 an, apoi - odată la 6 luni
Fe seric	obligator	la 6 luni de tratament	obligator
AgHBe, anti-HBe, ADN VHB, ARN VHD	obligator, obligator	la fiecare 3-6 luni, ADN VHB cantitativ - reducerea ADN VHB cu 2 log ₁₀ între a 5 și a 32 săptămîni și scăderea titrului AgHBe cu 10 UI/ml între 12-24 săptăm. - factori pozitivi de pronostic nu se testează	ADN VHB, ARN VHD se testează fiecare 6 luni după sistarea tratamentului timp de 1 an, apoi la fiecare 12 luni
genotipul	se testează		nu se testează
Biopsia hepatică	după indicații	nu se recomandă,	nu se recomandă

Notă:

- În cazul tratamentului cu Lamivudină, Adefovir sau Entecavir, după ce are loc seroconversia AgHBe în anti-HBe și scade în dinamică nivelul ADN VHB, tratamentul se prelungește pînă nu se determină ADN VHB prin PCR, apoi se continuă încă 4-6 luni;
- La pacienții cu seroconversia AgHBe, dar cu nivelul stabil de viremie ADN VHB, tratamentul trebuie continuat încă 3-6 luni și se stopează.
- Dezavantajul principal al tratamentului cu Lamivudină îl reprezintă dezvoltarea mutațiilor rezistente la tratament, procentajul acestora crește odată cu durata tratamentului.

Factorii predictivi pentru răspunsul favorabil la terapia antivirală în HCV B

- Nivel sporit de ALT (între 2-5 ori peste valoarea normală)
- Încărcătură virală redusă <10000000 UI/ml
- Infecția achiziționată la vîrsta adultă
- Boală de scurtă durată
- Infecția cu virusul „sălbatic”
- Sexul feminin
- Absența imunosupresiei
- Absența suprainfecției VHD
- VHB genotip A și B.

Contraindicațiile tratamentului cu IFN

- Hepatita cronică autoimună sau alte boli autoimune,
- Ciroză hepatică decompensată,
- Afecțiuni asociate severe (cardiace, renale, psihice),
- Stări imunodeficitare,

- Boli tiroidiene,
- Recipienții de transplant renal, cardiac, pulmonar,
- Diabet zaharat, necontrolat medicamentos,
- Sarcina,
- Vârsta <18 ani,
- Consumatorii de droguri
- Hipersensibilitate la IFN

Efecte adverse ale terapiei cu IFN

- Manifestări somatice: *sindrom pseudogripal, mialgii, cefalee, astenie, tulburări digestive, scăderea poftei de mâncare, căderea părului;*
- Manifestări neuropsihice: *insomnie, depresie, iritabilitate, psihoze, scăderea concentrației;*
- Manifestări biologice: *leucopenie, trombocitopenie, neutropenie;*
- Manifestări autoimune: *tiroidita autoimună.*

Notă: Cele mai multe dintre aceste efecte sunt ușoare sau moderate și pot fi controlate. Sunt mai exprimate pe parcursul primelor săptămâni de tratament, apoi aceste fenomene regresează. În mialgii și sindromul pseudogripal se utilizează – paracetamol, în depresii - consultația psihoterapeutului.

Tipuri de răspuns la tratamentul antiviral

<i>Răspunsul complet:</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ clinic – ameliorarea și dispariția simptomelor; ✓ biochimic – diminuarea activității și normalizarea ALT; ✓ serologic – dispariția antigenului și apariția anticorpilor; ✓ virusologic – reducerea concentrației și dispariția ADN (ARN) viral; ✓ histologic – diminuarea modificărilor necroinflamatorii hepatice și a fibrozei.
<i>Răspuns parțial</i>	✓ prezența incompletă a semnelor enumerate mai sus
<i>Lipsă de răspuns</i>	✓ lipsa oricăruia dintre semnele enumerate după cel puțin trei luni de terapie
<i>Recădere</i>	✓ reapariția oricăruia dintre semne după anularea terapiei
<i>„Spargere” („Breakthrough”)</i>	✓ reapariția unuia dintre semnele enumerate mai sus după răspunsul pozitiv pe parcursul terapiei
<i>Răspuns la sfârșitul tratamentului</i>	✓ răspunsul complet sau parțial la momentul anulării terapiei
<i>Răspuns susținut</i>	✓ menținerea răspunsului obținut la sfârșitul tratamentului pe un timp de încă 6-12 luni

IX. Supravegherea pacienților

Supravegherea pacienților cu HCV B de către medicul specialist

Intervenții și proceduri diagnostice	Frecvența
Obligatoriu	
Control la medic gastroenterolog, hepatolog	2 ori/an
Hemoleucograma, trombocite, reticulocite	2 ori/an
ALT, AST, bilirubina, timpul de protrombina, albumina, GGTP, fosfatasa alcalină, colesterol	2 ori/an
AgHBe, anti-HBe, anti-HBc IgM, ADN VHB, anti-VHD sum și IgM, ARN VHD prin PCR	o dată în 1-2 ani sau în caz de „agravare”
α-fetoproteina	2 ori/an
USG organelor abdominale	

FGDS sau R-scopia esofagului și stomacului	1-2 ori/an
ECG, microradiografia cutiei toracice, analiza generală a urinei, urea, colesterol, glucoză	
Diagnostic de laborator suplimentar: Markeri virali suplimentari: ✓ anti-VHC sum și anti-VHC IgM; ARN VHC - după indicații, ✓ anti VHS1,2 IgG și IgM, anti VCM IgG și IgM	După indicații
✓ Autoanticorpi: ANA, AMA, SMA, anti-LKM, anti-tireoglobulină, antiperoxidază ✓ Crioglobuline	
Fe seric, transferina, feritina, ceruloplasmina, Cu seric și urinar	
Genotipul viral	
Markerii indirecti de fibroză hepatică: procolagen I,III; apolipoproteina A2, IL1,10, TNF etc.	
T (CD4, CD8) și B limfocite, IgA, IgM, IgG, CIC.	o dată/an
USG Doppler a sistemului portal	
Scintigrama hepatosplenică cu izotopii de Tc ⁹⁹	după indicații
Biopsia ficatului transcutanată „oarbă” sau sub controlului USG	
Tomografia computerizată	
Rezonanța magnetică nucleară	

X. Complicațiile (subiectul protocoalelor separate)

Complicațiile HCV B

- Ciroza hepatică cu complicațiile sale
- Cancerul hepatocelular

BIBLIOGRAFIE

1. American Gastroenterological Association. medical position statement: evaluation of liver chemistry tests. Elsevier, 2003, Volume 123 , Issue 4 , Pages 1364 - 1366
2. Chronic hepatitis B infection. National Guideline Clearinghouse, 2007. ¹
3. Chronic hepatitis B. AASLD practice guideline. Hepatology, Vol.45, N 2, 2007, p.507-539
4. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. National Guideline Clearinghouse, 2007, www.guideline.gov
5. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național. Sub redacția V-T. Dumbrava, Chișinău, 2005, 334 p.
6. Hoofnagle, J. H. Hepatitis B -- Preventable and Now Treatable. NEJM 2006, 354: 1074-1076
7. Medicina internă. Volumul II. Gastroenterologie, hepatologie, reumatologie sub. red. C.Babiuc, V.Dumbrava, Chișinău 2007.
8. Saller, Reinhard 1. Meier, Remy 2. Brignoli, Reto 3. The Use of Silymarin in the Treatment of Liver Diseases. Drugs. 61(14):2035-2063, 2001.
9. Schuppan Detlef; Porov Yury. Hepatic fibrosis: From bench to bedside [Conference Proceedings].J. Gastr. And Hep. Vol. 17 Sup. 3, December 2002, p S300–S30. Cohrain Library - www.ovid.com.
10. Spânu C, Iarovoi P, Holban T., Hepatita virală B, Chișinău, 2008, p.67-75
11. Taylor JM. Therapy for HDV! Hepatology. Dec 2003;38(6):1581-2.
12. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:936-962.
13. Wong, S. N., Lok, A. S. F. Treatment of Hepatitis B: Who, When, and How?. Arch Intern Med, 2006, 166: 9-12
14. World Health Organization. Hepatitis B. Geneva, Switzerland; 2000.
15. Гастроэнтерология 2006-2007. Клинические рекомендации. Ред. Ивашкин В.Т., Москва, 2006, с. 123-147.
16. Планы ведения больных. Под ред: О.Ю. Атькова, О.В. Андреевой,- М.: ГЭОТАР- Медиа, Москва, 2007, с. 238-272.

¹http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=10827