

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Е.Н. Кроткова

21. 02. 2023 г.

Регистрационный № 168-1222



АЛГОРИТМ ВЫБОРА СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В СОЧЕТАНИИ С
ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С, БОЛЕЗНЬЮ,
ВЫЗВАННОЙ ВИЧ, С ПРОЯВЛЕНИЯМИ МИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ
ИНФЕКЦИИ (ВЗРОСЛОЕ НАСЕЛЕНИЕ)
инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ - РАЗРАБОТЧИКИ: государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр пульмонологии и
фтизиатрии»,
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский
университет»

АВТОРЫ: Ветушко Д.А., д.м.н., профессор Жаворонок С.В., к.м.н.,
доцент Глинская Т.Н., к.м.н., доцент Яцкевич Н.В., д.м.н., профессор
Скрягина Е.М., член-корреспондент НАН Беларуси, д.м.н., профессор
Гуревич Г.Л., Будник О.А., Журкин Д.М., Солодовникова В.В.

Минск, 2022

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

_____ Е.Н. Кроткова

21.02.2023

Регистрационный № 168-1222

АЛГОРИТМ ВЫБОРА СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В СОЧЕТАНИИ С
ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С, БОЛЕЗНЬЮ,
ВЫЗВАННОЙ ВИЧ, С ПРОЯВЛЕНИЯМИ МИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ
ИНФЕКЦИИ (ВЗРОСЛОЕ НАСЕЛЕНИЕ)
инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ - РАЗРАБОТЧИКИ: государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр пульмонологии и
фтизиатрии»,
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский
университет»

АВТОРЫ: Ветушко Д.А., д.м.н., профессор Жаворонок С.В., к.м.н.,
доцент Глинская Т.Н., к.м.н., доцент Яцкевич Н.В., д.м.н., профессор
Скрягина Е.М., член-корреспондент НАН Беларуси, д.м.н., профессор
Гуревич Г.Л., Будник О.А., Журкин Д.М., Солодовникова В.В.

Минск, 2022

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЗТС – ламивудин

АРВТ- антиретровирусная терапия

ВГС – вирусный гепатит С

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВН – вирусная нагрузка

ЛУ-ТБ – туберкулез с лекарственной устойчивостью

МБТ – микобактерии туберкулеза

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

ПТЛП – противотуберкулезные лекарственные препараты

РУ-ТБ – рифампицин устойчивый туберкулез

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТЛЧ – тест на лекарственную чувствительность

ХВГС – хронический вирусный гепатит С

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

АВС – абакавир

Am – амикацин

Amx/clv – амоксициллина клавуланат

AZT – зидовудин

Vdq – бедаквилин

CD – кластер дифференцировки

Cfz – клофазимин

Cm – капреомицин

Cs – циклосерин

DCV - даклатасвир

DILI - Drug Induced Liver Injury – лекарственно индуцированное поражение печени

Dlm – деламанид

DTG – долутегравир
E – этамбутол
EFV – эфавиренз
Eto – этионамид
Fq – фторхинолоны
FTC - эмтрицитабин
GLE-глекапревир
H – изониазид
HCV – Hepatitis C virus, вирус гепатита С
Imp – имипенем
Km – канамицин
LDV-ледипасвир
Lfx – левофлоксацин
Lfx – левофлоксацин
LPV/r - лопинавир+ритонавир
Lzd – линезолид
Mfx – моксифлоксацин
NVP - невирапин
PAS – ПАСК – парааминосалициловая кислота
Pa-претоманид
PIB-пибрентасвир
Pto – протионамид
R – рифампицин
RBV - рибавирин
SOF – софосбувир
TDF - тенофовир
VEL - велпатасвир
Z – пиразинамид

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен алгоритм выбора схем лечения пациентов с туберкулезом органов дыхания с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) в сочетании хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС); с болезнью, вызванной ВИЧ, с проявлениями туберкулеза в сочетании с ХВГС. Метод может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение пациентов с туберкулезом.

Алгоритм позволяет выбрать рациональные схемы лечения пациентов при одновременном проведении химиотерапии с использованием современных противотуберкулезных лекарственных препаратов (ПТЛП), антиретровирусных препаратов (АРВП) для лечения ВИЧ-инфекции и препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) для лечения ХВГС.

Инструкция предназначена для врачей-фтизиатров, врачей-инфекционистов и иных врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с туберкулезом в условиях стационара или амбулаторных условиях.

1. Показания к применению

1.1 Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологическим и/или гистологическим методом (A15). Хронический вирусный гепатит С (B18.2).

1.2 Диссеминированный туберкулез (A19). Хронический вирусный гепатит С (B18.2).

1.3 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями туберкулеза (B20.0). Хронический вирусный гепатит С (B18.2).

2. Противопоказания к применению:

- возраст моложе 18 лет;
- беременность, грудное вскармливание;

- медицинские противопоказания, соответствующие таковым для медицинского применения лекарственных препаратов, необходимых для реализации алгоритма, изложенного в настоящей инструкции к применению.

3. Технология реализации

3.1. Выбор комбинированного лечения у пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом органов дыхания и ХВГС осуществляют с учетом:

- результатов теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) к МБТ (определение модели лекарственной устойчивости МБТ позволяет выбрать оптимальную схему химиотерапии туберкулеза);

- определения генотипа возбудителя ХВГС и степени выраженности фиброза печени (позволяет определить схему ПППД и длительность лечения);

- лекарственного взаимодействия противотуберкулезных и противовирусных препаратов, а также лекарственных препаратов, используемых для лечения сопутствующих заболеваний. Взаимодействие лекарственных препаратов в наиболее частых сочетаниях приведено в приложении 2 и 3;

- наличия индивидуальных особенностей пациента (другие сопутствующие заболевания, дополнительный прием иных лекарственных препаратов и др.).

При сочетании лекарственно устойчивого туберкулеза органов дыхания с ВИЧ-инфекцией и ХВГС дополнительно учитываются:

- результаты лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции (выявление ВИЧ-инфекции, количество CD4+ лимфоцитов, вирусная нагрузка);

- статус пациента с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией или ранее установленный статус пациента с ВИЧ-инфекцией (прием АРВП);
- наличие / отсутствие у пациента с ВИЧ-инфекцией терапевтической ремиссии / вирусологической неудачи в результате приема АРВП.

3.2. Противотуберкулезное лечение пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией и ХВГС

Начинать лечение пациента с лекарственно устойчивым туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и ХВГС необходимо с приема ПТЛП.

Продолжительность основного курса лечения туберкулеза зависит от определения модели лекарственной устойчивости МБТ и принятого решения на консилиуме по лечению рифампицин-устойчивого туберкулеза (синоним лекарственно устойчивого туберкулеза): от 6 до 20 месяцев.

Схемы выбора комбинированного лечения пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом органов дыхания для различных моделей лекарственной чувствительности МБТ приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Комплект схем химиотерапии пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом органов дыхания при его сочетании с ХВГС и ВИЧ – инфекцией с использованием современных ПТЛП

Лекарственная чувствительность МБТ	Схема ПТЛП	Схема АРВТ	Схема ПППД
1	2	3	4
МЛУ / R (с устойчивостью к рифампицину)	9-18 месяцев Bdq, Lzd, Cfz, Lfx, Cs 6 месяцев Bdq, Lzd, Mfx, Pa	DTG / TDF FTC (ЗТС)	**SOF/VEL *SOF/VEL/RBV

МЛУ+Fq (с устойчивостью к фторхинолонам)	18-20 месяцев Bdq, Lzd, Cfz, Cs, Dlm 6 месяцев Bdq, Lzd, Cfz, Pa	(TDF замена на ABC при СКФ мл/мин/ 1.73 м ² < 50)	**SOF/DCV *SOF/DCV/RBV **GLE/PIB (при СКФ мл/мин/ 1.73 м ² < 30) **SOF/LDV *SOF/LDV/RBV
ШЛУ	18-20 месяцев Pa, (Dlm), (Lzd), Cfz, Cs, Imp/clv, Amx/clv (с учетом сохраненной чувствительности к ПТЛП)		

Примечания

*Рибавирин применяется при определении РНК HCV + на 8 неделе лечения ХВГС, курс лечения ХВГС продлевается до неопределяемой вирусной нагрузки HCV (раздел настоящей инструкции 3.3).

** Курс лечения пациента с ХВГС - 8, 12 или 24 недели (таблица 2) зависит от определяемого генотипа HCV и наличия компенсированного или декомпенсированного цирроза печени (Чайлд-Пью А), а также отсутствия или обнаружения вирусной нагрузки на 11-й неделе приема ПППД).

Используемые сокращения названий лекарственных препаратов приведены в преамбуле настоящей инструкции

3.3. Лечение ПППД пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией и ХВГС

У пациентов с тяжелым поражением печени и/или повышенным уровнем печеночных ферментов (в частности, аланинаминотрансферазы / аспаратаминотрансферазы (АЛТ/АСТ) в три и более раза выше верхней границы нормы) приоритетным является лечение ХВГС и назначение ПППД.

Пациентам, у которых приоритетным явилось противотуберкулезное лечение, к приему ПППД приступают не позднее 5-10 дня от момента начала приема ПТЛП (этим достигается предупреждение прогрессирования ХВГС и минимизация риска развития нежелательных явлений противотуберкулезного лечения, в частности токсического гепатита).

Выбор режима приема ПППД и длительности лечения осуществляют с учетом генотипа возбудителя ХВГС, наличия / отсутствия цирроза печени, вирусной нагрузки HCV в контрольные сроки мониторинга лечения. Оценка степени выраженности фиброза печени, степени тяжести цирроза печени (по Чайлд-Пью) приведена в приложении 1.

Курс лечения пациента с ВГС составляет 8, 12 или 24 недели. Рекомендуемые режимы лечения представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Режимы и схемы ПППД для лечения пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХВГС в зависимости от генотипа HCV и выраженности фиброза печени

Схема с использованием противовирусных препаратов прямого действия	Генотип HCV	Без цирроза (F0–F3)	Компенсированный цирроз / F4 (Чайлд-Пью А)	Декомпенсированный цирроз / F4 (Чайлд-Пью В, С) без ГЦК
SOF/VEL	Любой	12 недель	12 недель	24 недели
SOF/VEL + RBV	Любой	–	–	12 недель
SOF+DCV	1, 2, 4–6	12 недель	12 недель	24 недели (если RBV противопоказан или непереносим, а SOF/VEL недоступен)
	3	12 недель	24 недели	24 недели (если RBV противопоказан или непереносим, а SOF/VEL недоступен)
SOF/DCV + RBV	Любой	–	–	24 недели
GLE/PIB	Любой	8 недель	12 недель (16 при лечении интерфероном и/или рибавирином)	–
SOF/LDV	1	12 недель	12 недель	24 недели
SOF/LDV + RBV	1	–	–	12 недель

Проведение пациенту полного курса приема ПППД с предварительной оценкой эффективности (достижение / не достижение устойчивого вирусологического ответа на 12 неделе) необходимо завершить до окончания противотуберкулезного лечения. Лабораторный контроль эффективности лечения пациента при приеме ПППД изложен в разделе 4 данной инструкции.

Контроль приверженности пациента лечению ПППД надлежит осуществлять в рамках контролируемого противотуберкулезного лечения (непосредственное наблюдение медицинского персонала в условиях стационара, видеоконтролируемое лечение в амбулаторных условиях).

3.4. Выбор антиретровирусной терапии (АРВТ) пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией и ХВГС

3.4.1 Пациенты с тройной коинфекцией (лекарственно устойчивый туберкулез органов дыхания; ХВГС и ВИЧ-инфекция), в случае, когда статус пациента с ВИЧ-инфекцией установлен ранее и пациент уже получает АРВТ:

- если достигнута терапевтическая ремиссия ВИЧ-инфекции, АРВТ не прекращается и продолжается с учетом данных предварительного анализа лекарственного взаимодействия АРВТ и лекарственных препаратов для противотуберкулезного лечения. При необходимости производится замена (например: лекарственный препарат «эфавиренз» на лекарственный препарат «долутегравир» по согласованию с врачом-инфекционистом). Основные характеристики лекарственного взаимодействия приведены в приложении 3;

- если не достигнута терапевтическая ремиссия ВИЧ-инфекции (вирусологическая неудача), назначению АРВТ предшествует

консультация врача-инфекциониста и исследование на резистентность к противовирусным препаратам. АРВТ назначается с учетом данных предварительного анализа лекарственного взаимодействия получаемых противовирусных препаратов и ПТЛП. Сроки назначения АРВТ по отношению к старту противотуберкулезного лечения не должны превышать 14 дней.

3.4.2 Пациенты с тройной коинфекцией (лекарственно устойчивый туберкулез органов дыхания; ХВГС и ВИЧ-инфекция), в случае, когда статус пациента с ВИЧ-инфекцией установлен впервые:

Если статус пациента с ВИЧ-инфекцией установлен впервые и ранее пациент не принимал АРВТ, проводится консультация врача-инфекциониста и назначается АРВТ с учетом данных предварительного анализа лекарственного взаимодействия получаемых противовирусных препаратов и ПТЛП. Сроки назначения АРВТ по отношению к старту противотуберкулезного лечения не должны превышать 14 дней.

Алгоритм выбора и старта комбинированного лечения у пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом органов дыхания при его сочетании с ХВГС и ВИЧ-инфекцией представлен на рисунке 1.

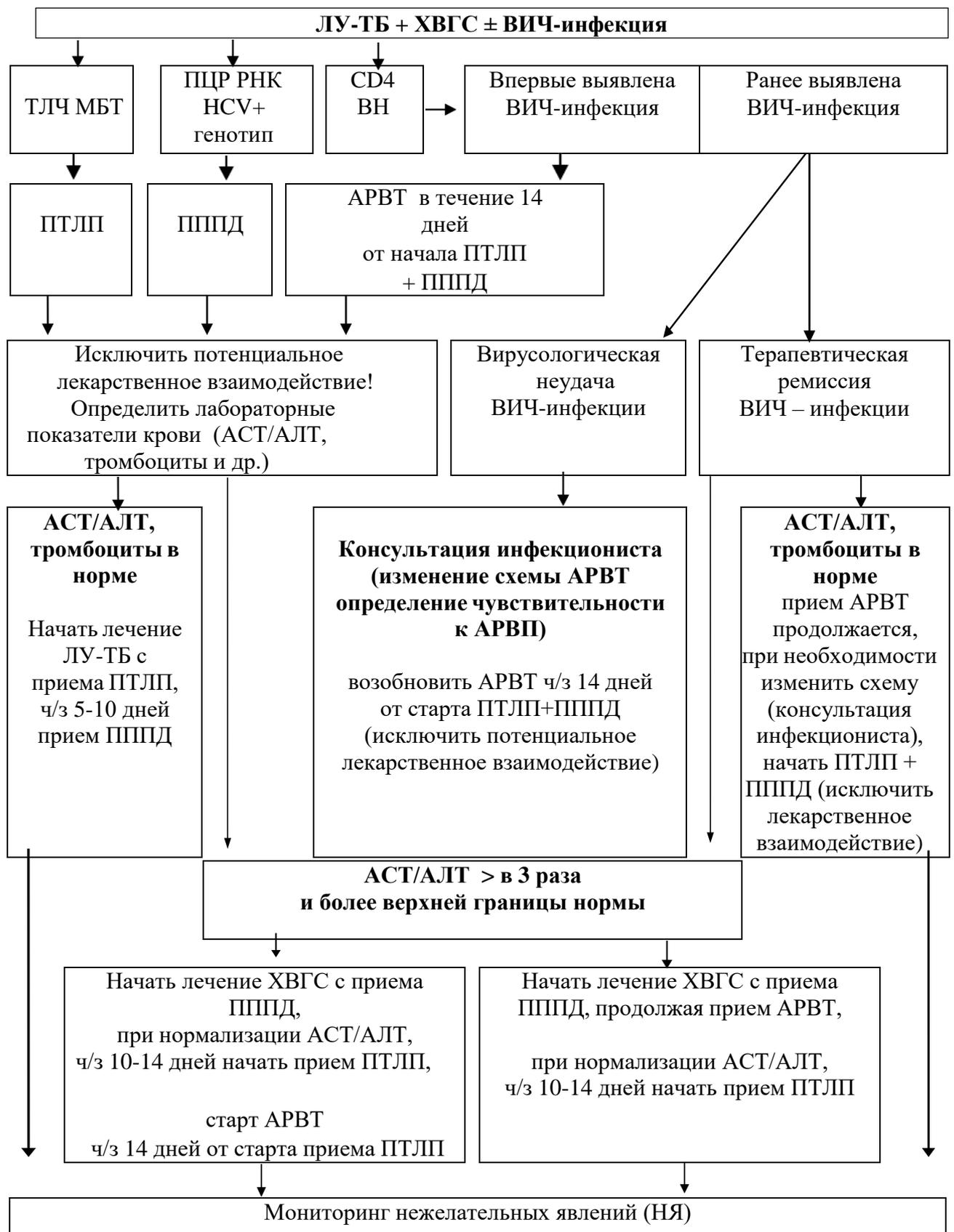


Рисунок 1. Алгоритм выбора и старта комбинированного лечения у пациентов с ЛУ-ТБ органов дыхания при его сочетании с ХВГС и ВИЧ-инфекцией.

4. Лабораторный контроль для назначения / оценки эффективности лечения пациента при приеме ПППД

4.1. До назначения пациенту лечения с использованием ПППД

Если при проведении ПЦР в реальном времени для выявления РНК HCV:

- вирусная нагрузка не определяется, то лечение ХВГС не показано, контрольное исследование необходимо повторить через 6 месяцев (в иные сроки – по показаниям).

- вирусная нагрузка определяется, то лечение ХВГС показано, назначается консультация врача-инфекциониста.

4.2. При проведении лечения с использованием ПППД

Рекомендуемые сроки лабораторного контроля и оценки эффективности лечения ХВГС от даты начала приема ПППД:

- через 4 недели проводится определение РНК HCV качественным методом (ПЦР в режиме реального времени). Если вирусная нагрузка не определяется, то определение РНК HCV повторяют через 11 недель от начала приема ПППД качественным и количественным методом с чувствительностью <10-15 МЕ/мл. Если вирусная нагрузка определяется, то определение РНК HCV повторяют через 8 недель от начала приема ПППД качественным и количественным методом.

- через 8 недель проводится определение РНК HCV качественным методом (ПЦР в режиме реального времени), фиксируют результат. Если вирусная нагрузка не определяется, то определение РНК HCV повторяют через 11 недель от начала приема ПППД качественным и количественным методом с чувствительностью <10-15 МЕ/мл. Если вирусная нагрузка определяется, то пациенту назначается консультация врача-инфекциониста для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения и ведения пациента. К проводимому лечению ХВГС добавляется Рибавирин

при определении РНК HCV + на 8 неделе, курс лечения ХВГС продлевается до неопределяемой вирусной нагрузки HCV.

- на 11 неделе проводится определение РНК HCV качественным методом (ПЦР в режиме реального времени) с чувствительностью < 10-15МЕ/мл. Если вирусная нагрузка не определяется, то лечение пациента с использованием ПППД завершают по достижению 12 недель (84 дозы ПППД). Если вирусная нагрузка определяется, то пациенту назначается консультация врача-инфекциониста для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента или необходимости продления сроков приема ПППД до 24 недель (168 доз ПППД).

Рекомендуемые сроки лабораторного контроля и оценки эффективности лечения ХВГС от даты начала приема ПППД представлены на рисунке 2.

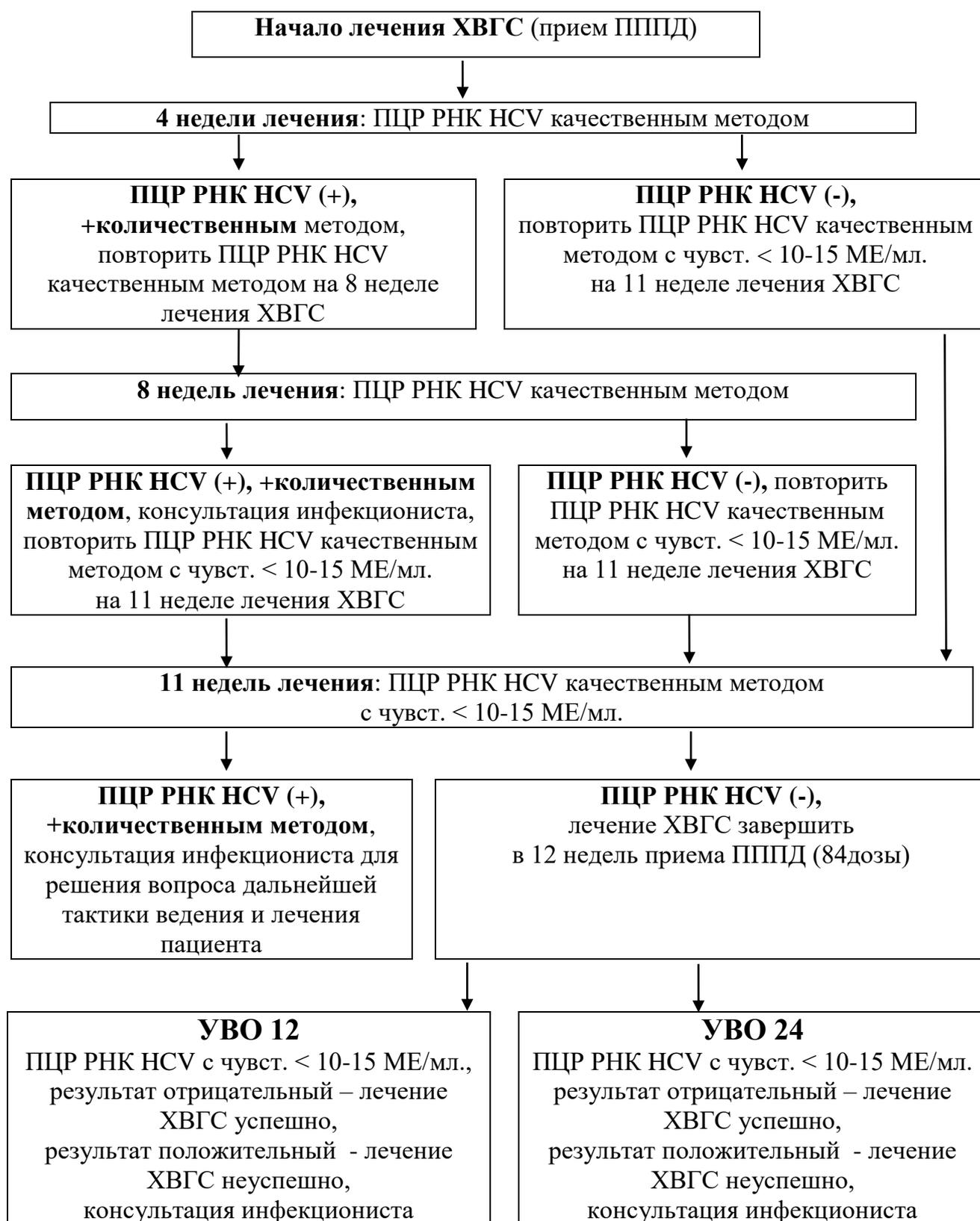


Рисунок 2. Сроки лабораторного контроля и оценки эффективности лечения ХВГС от даты начала приема ПППД.

4.3. Контроль достижения устойчивого вирусологического ответа после завершения пациентом курса лечения ПППД

После завершения пациентом курса лечения ПППД через 12 и 24 недели проводится определение РНК HCV качественным методом (ПЦР в режиме реального времени) с чувствительностью <10-15МЕ/мл и количественно.

Если вирусная нагрузка HCV не определяется через 12 недель и 24 недели после окончания приема ПППД, то получен устойчивый вирусный ответ (УВО12, УВО24). Лечение ХВГС с использованием ПППД завершено успешно.

Если вирусная нагрузка HCV определяется, то пациенту назначается консультация врача-инфекциониста для определения причин неуспешного лечения (первичная устойчивость к ПППД и др.), решение вопроса о назначении схемы ПППД и повторного курса лечения.

4.4. Лабораторный мониторинг и контроль эффективности противотуберкулезного лечения и АРВТ пациента с лекарственно устойчивым туберкулезом органов дыхания при его сочетании с ХВГС и ВИЧ-инфекцией осуществляется согласно действующего клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с туберкулезом (взрослое и детское население)», протокола диагностики и лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией.

5. Оценка взаимодействия лекарственных препаратов при использовании алгоритма выбора лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания при его сочетании с ХВГС и ВИЧ-инфекцией

Обязательно оценивается взаимодействие всех лекарственных препаратов, назначаемых пациенту (ПТЛП, АРВТ, ПППД, других лекарственных препаратов, назначаемых в рамках терапии

сопровождения, в том числе с целью купирования нежелательных явлений и лечения иной сопутствующей патологии).

Сведения о взаимодействии основных лекарственных препаратов, включаемых в схемы противотуберкулезного лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом представлены в приложении 2 (взаимодействие с избранными ПППД) и приложении 3 (взаимодействие с компонентами АРВТ).

6. Перечень возможных осложнений и ошибок при выполнении и пути их устранения.

При использовании метода возможно развитие нежелательных явлений, связанных с медицинским применением лекарственных препаратов, необходимых для реализации алгоритма.

С целью коррекции нежелательных явлений отмена отдельных ПТЛП проводится с заменой на иные эффективные ПТЛП из группы А и В с обязательным учетом установленной модели устойчивости возбудителя туберкулеза.

Если невозможно обеспечить схему лечения лекарственными препаратами из групп А, В (классификация ПТЛП), то к схеме добавляются лекарственные препараты из группы С.

При развитии жизненно угрожающих нежелательных явлений, связанных с приемом ПППД, применяемые меры зависят от вида осложнения.

Повышение на фоне проводимого комплексного лечения (прием ПТЛП, ПППД, АРВП) уровня АЛТ в 5 раз и более верхней границы нормы; повышение уровня АЛТ менее чем в 5 раз от верхней границы нормы, сопровождаемое слабостью, тошнотой, рвотой, желтушностью кожных покровов и слизистых; значительное повышение уровня

билирубина, щелочной фосфатазы, международного нормализованного отношения (МНО) в плазме крови является показанием к досрочному прекращению приема противотуберкулезных препаратов.

При повышении уровня АЛТ на фоне проводимого лечения менее чем в 10 раз от верхней границей нормы, не сопровождающегося такими клиническими проявлениями как слабость, тошнота либо рвота, желтушность кожных покровов и слизистых, проводят мониторинг уровня АЛТ и появления перечисленных клинических проявлений не реже 2 раз в неделю на протяжении 2 недель.

В случае сохраняющегося повышения уровня АЛТ менее чем в 10 раз и появления слабости, тошноты, рвоты, желтушности кожных покровов и слизистых или значительного повышения уровня билирубина, щелочной фосфатазы, международного нормализованного отношения (МНО) отменяют противовирусное лечение.

При развитии анемического синдрома со снижением уровня гемоглобина до уровня менее 100 г/л (86-99 г/л) суточную дозу рибавирина снижают на 200 мг ежедневно (вплоть до полной отмены), до стабилизации уровня гемоглобина.

При снижении уровня гемоглобина до 85 г/л и менее рибавирин отменяют.

Развитие миелосупрессии. Совместное применение рибавирина и линезолида может вызвать выраженную миелосупрессию, серьезное нежелательное явление с выраженностью до IV степени. Необходимо избегать данного сочетания. При невозможности избежать сочетания рибавирина и линезолида требуется проводить тщательный мониторинг гематологических показателей (общий анализ крови с периодичностью 7-10 дней). При развитии миелосупрессии проводится коррекция схемы

лечения туберкулеза с отменой линезолида и одновременной отменой рибавирина до нормализации показателей крови.

Серьезной ошибкой является отсутствие тестирования на наличие или отсутствие у пациента вирусного гепатита В.

При лечении ХВГС назначение ПППД может привести к реактивации вирусного гепатита В; получающим ПППД против ХВГС, и в плазме крови которых определяется HBsAg (+) и/или antiHBc (+) и ДНК вируса гепатита В (HBV+)), назначают лечение нуклеоз(т)идными аналогами (НА) (направленные против вирусного гепатита В) на весь период приема ПППД, а также в течение 12 недель после отмены ПППД с мониторингом эффективности и безопасности лечения; получающим ПППД для лечения ХВГС, в плазме крови которых определяется anti-HBc и отсутствует ДНК вируса гепатита В, проводят контроль уровня АЛТ каждые 4 недели, а в случае повышения – выполняют молекулярно-биологическое исследование крови на ДНК вируса гепатита В.

Определение стадии фиброза печени

Дискриминатная шкала Боначини

Число баллов	Число тромбоцитов, *10 ⁹ /л	Отношение АЛТ/АСТ	МНО	Значение фиброза печени	FIB - 4	APRI	Боначини баллы
0	> 340	> 1.7	< 1.1	F0	< 1.45	< 1.0	0-3 балла F0-F1
1	280-340	1.2-1.7	1.1-1.4	F1	1.45 –	1.0 –	
2	220-279	0.6-1.19	> 1.4	F2	3.25	1.5	4-6 баллов F2-F3
3	160-219	< 0.6	-	F3			
4	100-159	-	-	F4	> 3.25	> 1.5	> 7 баллов F4
5	40-99	-	-				
6	< 40	-	-				

Пересчет на стадии фиброза печени по Metavir: 0-2 слабый фиброз F0-F1; 3-5 умеренный и выраженный фиброз F2-F3; 6 и > цирроз печени F4.

Индекс APRI: рассчитывается по формуле: АСТ (ЕД/л) / (верхний предел нормы АСТ) × 100 / тромбоциты (·*10⁹ /л).

Индекс FIB-4 рассчитывался по формуле: Возраст пациента × АСТ (ЕД/л) / тромбоциты (·*10⁹ /л) × АЛТ (ЕД/л).

Расчет on-line: <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>;
<https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri>

Оценка степени тяжести цирроза печени по *Child-Pugh*

Параметр	1 балл	2 балла	3 балла	Класс тяжести цирроза печени
Билирубин, мкмоль/л(мг%)	менее 34 (2,0)	34—51 (2,0—3,0)	более 51 (3,0)	Класс А 5-6 баллов
Альбумин, г/л	более 35	28—35	менее 28	
ПТВ, (сек) или ПТИ (%)	1—4 (более 60)	4—6 (40—60)	более 6 (менее 40)	Класс В 7-9 баллов
Асцит	Нет	Мягкий, легко поддается лечению	Напряжённый, плохо поддается лечению	Класс С 10-15 баллов
Печеночная энцефалопатия	Нет	Лёгкая (I—II)	Тяжёлая (III—IV)(рефрактерная)	

Лекарственное взаимодействие противотуберкулезных лекарственных препаратов и ПППД

Группы противотуберкулезных лекарственных препаратов и противовирусных препаратов (ПППД)		Софосбувир / Велпатасвир (ингибитор NS5B/NS5A)	Софосбувир (ингибитор NS5B)	Даклатасвир ингибитором NS5A	Глекапревир / Пибрегасвир (ингибитор NS3/4A / NS5A)	Ледипасвир/ Софосбувир (ингибитор NS5A/NS5B)	Рибавирин
А	Левифлоксацин	*	*	*	*	*	*
	Моксифлоксацин	*	*	*	-	-	*
	Бедаквилин	*	*	*	*	*	*
	Линезолид	*	*	*	*	*	-
В	Клофазимин	*	*	*	*	*	*
	Циклосерин	*	*	*	*	*	*
С	Этамбутол	*	*	*	*	*	*
	Деламанид	*	*	*	*	*	*
	Пиразинамид	*	*	*	*	*	*
	Меропенем	*	*	*	*	*	*
	Амикацин	*	*	*	*	*	*
	Стрептомицин	*	*	*	*	*	*
	Этионамид	*	*	*	*	*	*
	ПАСК	*	*	*	*	*	*
	Претоманид	*	*	*	*	*	*
I ряд	Изониазид	±	±	±	±	±	±
	Рифампитин	!	!	!	!	!	*

Обозначения: (!) не совместимы; (-) потенциальное взаимодействие; (±) потенциально слабое взаимодействие; (*) взаимодействие отсутствует.

При назначении химиотерапии необходимо учитывать лекарственное взаимодействие ПТЛП с другими лекарственными препаратами. Оценка взаимодействия – динамичный процесс, систематически обновляется и проводится с помощью баз данных: Medscape (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>); HIV Drug Interactions Liverpool (<https://www.hiv-druginteractions.org/>); HEP Drug Interactions Liverpool (<https://www.hep-druginteractions.org/>).

Лекарственное взаимодействие ПТЛП и АРВП

Группы противотуберкулезных лекарственных препаратов и противовирусных препаратов (АРВ)		Нуклеоз(т)идные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)					Ненуклеоз(т)идные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)			Ингибиторы интегразы (ИИ)		Ингибиторы протеазы (ИП)			
		Тенофовир	Зидовудин	Абакавир	Ламивудин	Эмтрицитабин	Эфавиренз	Невирапин	Рилпивирин	Ралтегравир	Долутеграви́р	Лопинавир / Ритонавир	Атазанавир / ритонавир	Дарунавир / ритонавир	
А	Левифлоксацин	*	*	*	*	*	*	*	-	*	*	-	-	*	
	Моксифлоксацин	*	*	*	*	*	-	*	-	*	*	-	-	-	
	Бедаквилин	*	*	*	*	*	-	*	±	*	*	-	-	-	
	Линезолид	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
В	Клофазимин	*	*	*	*	*	*	*	±	*	*	-	*	*	
	Циклосерин	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
С	Этамбутол	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
	Деламанид	*	*	*	*	*	±	*	±	*	*	-	-	-	
	Пиразинамид	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
	Меропенем	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
	Амикацин	-	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
	Стрептомицин	-	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
	Этионамид	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
	ПАСК	±	*	*	±	±	*	*	*	*	±	*	*	*	
	Претоманид	*	-	*	*	*	!	!	±	*	*	-	-	±	
Гряд	Изониазид	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
	Рифампитин	*	-	±	*	*	±	!	!	-	±	!	!	!	

Обозначения: (!) не совместимы; (-) потенциальное взаимодействие; (±) потенциально слабое взаимодействие; (*) взаимодействие отсутствует.

При назначении химиотерапии необходимо учитывать лекарственное взаимодействие ПТЛП с другими лекарственными препаратами. Оценка взаимодействия – динамичный процесс, систематически обновляется и проводится с помощью баз данных: Medscape (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>); HIV Drug Interactions Liverpool (<https://www.hiv-druginteractions.org/>); HEP Drug Interactions Liverpool (<https://www.hep-druginteractions.org/>).