

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ
ФАРМАКОТЕРАПІЇ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ ВІДПОВІДНО ДО
СУЧАСНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи

Фс18(4,5з)мед-02а

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Роза БЕЙБУТОВА

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
клінічної фармакології та клінічної фармації, к.фарм.н.,
доцент Світлана МІСЮРЬОВА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
мікробіології, вірусології та імунології НФаУ,
к.біол.н., доцент Ірина ТІЩЕНКО

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

У роботі розглянуті сучасні уявлення про вірусні ураження печінки та підходи до їх лікування, наведені дані щодо поширення вірусних гепатитів в світі, проведений аналіз сучасних схем лікування вірусних гепатитів та порівняльний аналіз економічної ефективності різних схем лікування хворих на гепатит В та С.

Структура роботи складається зі вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, висновків, рекомендацій. Загальний обсяг роботи складає 50 стор. друкованого тексту, містить 12 таблиць, 4 рисунки, включає 31 джерело використаної літератури.

Ключові слова: вірусні ураження печінки, епідеміологія вірусних гепатитів, пегільований інтерферон, препарати прямої протівірусної дії.

ANNOTATION

The work considers modern ideas about viral liver disease and approaches to their treatment, presents data on the spread of viral hepatitis in the world, analyzes modern treatment regimens for viral hepatitis and comparative analysis of cost-effectiveness of different treatment regimens for hepatitis B and C patients.

Structure of the work consists of introduction, literature review, 3 chapters of own research, conclusions, recommendations. The total volume of the work is 50 pages of printed text, containing 12 tables, 4 figure, includes 31 sources of the used literature.

Key words: viral liver lesions, epidemiology of viral hepatitis, pegylated interferon, drugs of direct antiviral action.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ВІРУСНІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ТА ПІДХОДИ ДО ЇХ ЛІКУВАННЯ (огляд літератури).....	9
1.1 Етіологія та клінічні прояви вірусного гепатиту В.....	9
1.2 Етіологія та клінічні прояви вірусного гепатиту С.....	12
1.3 Сучасні підходи до лікування вірусних гепатитів.....	16
1.4 Загальні принципи фармакотерапії вірусних гепатитів.....	18
Висновки до розділу 1.....	19
РОЗДІЛ 2. АНАЛІЗ ПОШИРЕННЯ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ В СВІТІ, КРАЇНАХ ЄВРОПИ ТА УКРАЇНІ	20
2.1 Аналіз поширення вірусних гепатитів у світі та країнах Європи	20
2.2 Аналіз поширення вірусних гепатитів в Україні	22
Висновки до розділу 2.....	24
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ СУЧАСНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ	25
3.1 Сучасні схеми лікування вірусного гепатиту В.....	26
3.2 Сучасні схеми лікування вірусного гепатиту С.....	31
3.3 Аналіз сучасних схем лікування вірусних гепатитів	33
Висновки до розділу 3.....	36
РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ЕКОНОМІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГЕПАТИТ В та С	38
4.1 Аналіз асортименту препаратів прямої противірусної дії для лікування ВГ	38
4.2 Розрахунок вартості лікування вірусного гепатиту С із застосування ПППД	41
4.3 Розрахунок вартості лікування вірусного гепатиту В.....	46
Висновки до розділу 4.....	48
ВИСНОВКИ	49
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	51
ДОДАТКИ.....	54

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВГ	- вірусний гепатит
ВГВ	- вірусний гепатит В
ВГС	- вірусний гепатит С
ВГД	- вірусний гепатит Дельта
ВІЛ	- вірус імунодефіциту людини
ГЦК	- гепатоцеллюлярна карцинома
ДАС	- Дасабувір
ДНК	- дезоксирибонуклеїнова кислота
ІФ	- інтерферон
НА	- нуклеозидні/нуклеотидні аналоги
ОМБ/ПТВ/р	- Омбітасвір/паритапревір/ритонавір
ПЕГ ІФ	- пегільваний(і) інтерферон(и)
ПППД	- протівірусні препарати прямої дії
СИМ	- Симепревір
СОФ	- Софосбувір
ЦП	- цироз печінки

ВСТУП

Актуальність теми. В структурі інфекційних захворювань одне з провідних місць займають вірусні гепатити (ВГ) [1, 2, 3]. Їх розповсюдженість, великі економічні збитки, які вони призводять суспільству в результаті несприятливих варіантів перебігу та виходів, аж до летальних випадків, обумовлюють їх медичну та соціальну значущість [4, 5, 6].

Гепатит В (ГВ), збудником якого є вірус ГВ (HBV), є серйозною медико-соціальною проблемою світового рівня. За оцінками ВООЗ, 3,5% світової популяції (в інтервалі невизначеності 95%: 2,7 – 5,0%), або 257 млн людей (199 – 368 млн), хронічно інфіковані HBV; 2 млрд мають серологічні ознаки інфікування HBV; щороку реєструється біля 4,5 млн. нових випадків інфекції та приблизно 686 000 осіб щороку вмирають від HBV-інфекції, у тому числі від цирозу печінки (ЦП), гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) та інших несприятливих наслідків^{1,2,3}. Результатами досліджень показано, що в осіб, інфікованих HBV, розвиток ЦП у 5-річній кумулятивній інцидентності оцінюється у 8-20%; за наявності ЦП щорічний ризик декомпенсації печінки та захворюваності на ГЦК варіює від < 1% до 5%; лише 15-40% пацієнтів з декомпенсованим ЦП мають шанс вижити протягом 5 років [2, 3].

Гепатит С (ГС) є одною з найбільш небезпечних хвороб печінки вірусної етіології, поширеність якої щорічно зростає. За оцінками ВООЗ, у 2015 р. у світі 71 млн людей страждали від хронічної інфекції, етіологічно обумовленої вірусом ГС (HCV); у 2016 р. біля 1,75 млн осіб набули HCV-інфекцію (23,7 випадки інфікування на 100 тис. осіб у глобальних масштабах). У значної частини інфікованих HCV осіб розвивається цироз печінки (ЦП) або гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК), і щороку від пов'язаних з HCV інфекцією хвороб печінки (головним чином, ЦП і ГЦК) вмирають приблизно 399 тис. людей. Експерти ВООЗ вважають, що у 2015 р. у світі було діагностовано лише 20% випадків ГС [4, 5].

Серед вірусних гепатитів найбільшу проблему представляють вірусні гепатити В (ВГВ) та С (ВГС), які призводять до 96% всіх смертей, пов'язаних з цирозом печінки [4, 5].

У всьому світі хронічною інфекцією гепатиту С страждають 71 мільйонів чоловік. Приблизно 399 000 чоловік щорічно вмирають від гепатиту С. У осіб з хронічною інфекцією ВГС ризик цирозу печінки становить 15% - 30% в межах 20 років. Гепатоцелюлярна карцинома може розвинути на тлі цирозу, викликаного інфекційним ВГС. Без цирозу даний вірус рідко викликає гепатоцелюлярну карциному (на відміну від інфекційного ВГВ) [4, 5, 6].

Нажаль, Україна є одною з 28 країн з високою поширеністю хвороби. За оціночними даними, станом на 01.01.2019 року в Україні 5% (2 107 660) осіб інфіковано ВГС, у 3,6% (1 517 515) осіб – хронічний гепатит С, а 1,5% (632 298) осіб інфіковано ВГВ. Станом на січень 2019 р. зареєстровано 82 564 пацієнти з ВГС, з них 29 946 пацієнтів ко-інфіковані ВГС і ВІЛ. Із ВГВ зареєстровано 23 687 пацієнтів з них 5640 ко-інфіковані ВГВ і ВІЛ [4, 5, 6].

Одним із найважливіших завдань залишається проведення вакцинопрофілактики гепатиту В серед дитячого і дорослого населення у вогнищах цієї інфекції, медичних працівників як групи професійного ризику, студентів середніх і вищих медичних навчальних закладів, працівників служб спеціального призначення, хворих гастроентерологічного профілю, перед плановими оперативними втручаннями та інших груп ризику [2, 3].

Досвід європейських держав свідчить, що для усунення проблем, пов'язаних із гепатитом В і С, необхідно забезпечити реалізацію політики у сфері боротьби щодо своєчасної профілактики, діагностики, реєстрації та лікування хворих шляхом об'єднання зусиль усіх органів державної влади та громадськості.

Мета дослідження. Метою дослідження стало вивчення поширеності вірусних гепатитів в світі, країнах Європи та Україні і проведення клініко-фармакологічного аналізу сучасних схем лікування вірусних гепатитів.

Завдання дослідження. Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Провести літературний огляд сучасних уявлень про вірусні ураження печінки та особливостей підходів до їх лікування.
2. Провести вивчення поширеності вірусних гепатитів в світі та країнах Європи.
3. Провести вивчення поширеності вірусних гепатитів в Україні.
4. Провести аналіз сучасних схем лікування вірусних гепатитів.
5. Проаналізувати ринок лікарських засобів України, які використовуються в даний час у фармакотерапії вірусних гепатитів, а саме: асортимент протівірусних засобів;
6. Провести порівняльний аналіз економічної ефективності різних схем лікування хворих на гепатит В та С.

Об'єкт дослідження: вірусні гепатити В та С, епідеміологія, сучасні схеми лікування вірусних гепатитів.

Предмет дослідження: поширеність вірусних гепатитів в світі, країнах Європи та Україні, аналіз сучасних схем лікування вірусних гепатитів, аналіз економічної ефективності різних схем лікування хворих на гепатит В та С.

Методи дослідження.

В роботі були використані теоретичні (робота із літературними джерелами), аналітичні та статистичні методи дослідження; системний огляд наукових джерел, міжнародної та вітчизняної нормативно-регуляторної бази.

Практичне значення отриманих результатів. Проведений аналіз сучасних схем лікування вірусних гепатитів та порівняльний аналіз економічної ефективності різних схем лікування хворих на гепатит В та С є підставою для подальшого клініко - фармацевтичного вивчення, розробки і впровадження шляхів підвищення комплаєнса до лікування хворих із вірусними гепатитами.

Апробація результатів дослідження і публікації.

Основні положення роботи викладені та обговорені на V науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (Харків, 17 листопада 2022 р.). За результатами дослідження опубліковані 1 тези.

Структура і обсяг кваліфікаційної роботи. Робота викладена на 50 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 12 таблицями, 4 рисунками. Список використаних джерел містить 31 найменування.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ВІРУСНІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ТА ПІДХОДИ ДО ЇХ ЛІКУВАННЯ (огляд літератури)

1.1 Етіологія та клінічні прояви вірусного гепатиту В

Вірусний гепатит В (ВГВ) - це гостре запалення печінки, яке спричинює ДНК-вмісний вірус, з парентеральним шляхом передачі, характеризується переважним ураженням печінки [6].

В осіб, інфікованих вірусом гепатиту В (далі – ВГВ), розвиток цирозу печінки у 5-річній кумулятивній інцидентності оцінюється у 8-20%; за наявності цирозу печінки щорічний ризик декомпенсації печінки та захворюваності на гепатоцелюлярну карциному варіює від < 1% до 5%; лише 15-40% пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки мають шанс вижити протягом 5 років [17].

Основні групи ризику щодо інфікування:

1. реципієнти крові та її компонентів є однією з ключових груп ризику щодо інфікування ВГВ, якщо кров перед переливанням перевіряється не на належному рівні;

2. люди, які вживають наркотики, належать до груп ризику щодо інфікування ВГВ. Особливо високий ризик мають люди, які вживають наркотики ін'єкційним шляхом та можуть користуватись нестерильними або чужими шприцями, купувати наркотичні речовини у набраному шприці або використовувати спільний посуд для приготування наркотиків. Вживання наркотиків також пов'язано з більш небезпечною сексуальною поведінкою, що становить ризики для інфікування ВІЛ та ВГВ [17, 18];

3. особи, які перебувають в місцях позбавлення волі, мають підвищений ризик інфікування ВГ внаслідок вживання наркотиків, користування

спільними лезами для гоління, зубними щітками, ножицями, а також у результаті татуювання, яке здійснюється багаторазовим інструментом;

4. медичні працівники, які контактують з кров'ю та іншими біологічними рідинами пацієнтів;

5. люди, які подорожують у країни з високою поширеністю ВГВ [17, 18];

6. люди, які живуть з ВІЛ. Загальносвітовий показник поширеності вірусних гепатитів серед ЛЖВ вищий, ніж показник серед загального населення. Наявність супутньої інфекції ВІЛ зазвичай призводить до більш важких та прогресуючих захворювань печінки, а також частіших випадків цирозу, ГЦК та смертей [17, 18].

Етіологія.

Збудник ВГВ – ДНК-вмісний гепатотропний вірус із родини *Нераднавіридає*, роду *Orthohepadnavirus*. Надзвичайно стійкий вірус, зберігається протягом:

- 15 років при -20°C
- 24 міс. при -80°C
- 6 міс. при кімнатній температурі
- 7 днів при $+44^{\circ}\text{C}$ [15].

Інкубаційний період (період від моменту інфікування до перших клінічних проявів) триває в середньому 75 днів, але може варіювати від 30 до 180 днів [17, 18].

У хворих з вірусним гепатитом В можливе інфікування гепатитом Дельта (ВГД). Наявність одночасно з вірусним гепатитом В гепатиту Дельта прискорює розвиток більш тяжкого захворювання у 70 - 90% людей, зокрема сприяє швидшому розвитку цирозу (цироз розвивається майже на десять років раніше, ніж у людей з моноінфекцією ВГВ) [15].

Джерела інфікування [15, 17]:

- | | |
|-------------------------------|----------------------------|
| 1. Поміж членами родини | 4. Вживання наркотиків в/в |
| 2. Робота, пов'язана з кров'ю | (спільні голки) |
| 3. Пошкодження голкою | 5. Переливання крові |

6. Гемодіаліз

7. Статевим шляхом

8. Від матері до дитини при

народженні

9. Пірсинг тіла

10. Акупунктура/татуювання

11. Споживання кокаїну

Ризик інфікування внаслідок уколу голкою або порізу предметом, де були сліди крові, зараженої ВГВ, становить 6-30% і 1,8% відповідно. Ризик інфікування внаслідок контакту зараженої крові зі слизовими оболонками очей, носу або роту невідомий, але вважається дуже низьким [17, 18].

Проникнувши в кров'яне русло, вірус з потоком крові заноситься в печінку, де інфікує гепатоцити. Внаслідок внутрішньоклітинного розмноження вірусу, в мембрану гепатоцитів вбудовуються вірусні білки, які будучи розпізнаними клітинами імунної системи, викликають розвиток імунної відповіді. Подальше руйнування клітин печінки відбувається під впливом Т-лімфоцитів (кілери) [17, 18].

Інкубаційний період може тривати від 50 до 180 днів. Клінічні прояви гепатиту В подібні до таких при гепатиті А. Найчастіше розвивається жовтянична форма. Хворі скаржаться на розлад травлення, болі в суглобах, слабкість. У деяких випадках на шкірі з'являються сверблячі висипання. Жовтяниця наростає паралельно з погіршенням самопочуття хворого. Найбільш часто реєструються середньотяжкі і тяжкі форми хвороби. У порівнянні з гепатитом А, при гепатиті В тяжкість порушення функцій печінки носить більш виражений характер. Частіше розвивається холестатичний синдром, загострення, затяжний перебіг, а також рецидиви хвороби і розвиток печінкової коми. Гостра форма гепатиту В приблизно у 10% пацієнтів переходить в хронічну активну або хронічну персистуючу форми, що з часом призводить до розвитку цирозу печінки. Після перенесеного захворювання розвивається тривалий імунітет. З метою профілактики проводять планову вакцинацію населення [17, 18].

Існують експрес-тести, що дозволяють проводити обстеження на гепатит В в лабораторних умовах або будинку за допомогою тест-смужок.

Імунохроматографічний експрес-тест, що виявляє антитіла до гепатиту В, це надійний і безпечний метод, здатний за 10-15 хвилин діагностувати наявність або відсутність захворювання. Матеріалом для дослідження слугує кров з пальця руки. У разі визначення захворювання на індикаторі тесту з'являється 2 фіолетові смужки. Негативний результат - одна смужка в контрольній зоні. Одна смужка в тестовій зоні або їх повна відсутність говорить про те, що аналіз необхідно зробити повторно і з новим індикатором [19].

Клінічні прояви гепатиту В:

1. знижена температура тіла;
2. жовтяниця - жовте забарвлення склер, слизових оболонок, шкіри, яке виникає внаслідок збільшення рівня білірубіну в крові. Воно найбільш характерне для ураження печінки і жовчних шляхів, а також для захворювань, які перебігають із масивним гемолізом (через 10 днів після появи конституційної симптоматики, триває 1-3 місяці);
3. гепатомегалія - патологічне збільшення розмірів печінки (злегка збільшена, м'яка печінка);
4. спленомегалія - патологічне збільшення розмірів селезінки зазвичай понад 12 см (5-15%) [17, 18].

1.2 Сучасні підходи до лікування вірусних гепатитів

Лікування хворих на ВГВ проводиться відповідно до Наказу № 49 МОЗ України від 15 січня 2021 року «Стандарти медичної допомоги «Вірусний гепатит В у дорослих» [8].

Відповідно до цього наказу попередньо проводиться відбір хворих для проведення лікування противірусними препаратами. Визначаються критерії відповідності, якими є наступні [8]:

1. пацієнти з HBeAg-позитивним або негативним ХГВ з визначальним рівнем ДНК ВГВ, що становить $> 2,000$ МО/мл, рівнем АЛТ $> \text{ВМН}$ та/або, принаймні, помірними запальними змінами печінки або фіброзом;

2. пацієнти з компенсованим або декомпенсованим цирозом, з будь-яким визначальним рівнем ДНК ВГВ і незалежно від рівня АЛТ;

3. пацієнти з рівнем ДНК ВГВ $> 20\,000$ МО/мл та АЛТ $> 2 \times \text{ВМН}$, незалежно від стадії фіброзу;

4. пацієнти з HBeAg-позитивною хронічною інфекцією ВГВ, з постійно визначальним нормальним рівнем АЛТ і високим рівнем ДНК ВГВ, якщо вони старші 30-ти років та незалежно від тяжкості гістологічних уражень печінки;

5. пацієнти з HBeAg-позитивною або HBeAg-негативною інфекцією ВГВ та ГЦК у сімейному анамнезі або цирозом печінки та позапечінковими проявами ВГВ, навіть без відсутності вищезазначених показань до лікування;

6. пацієнти, які проходять імуносупресивну терапію або хіміотерапію із позитивними HBsAg або HBsAg-негативні, анти-HBc позитивні пацієнти зазначеної групи, якщо вони мають високий ризик реактивації ВГВ [8].

Для лікування пацієнтів, хворих на ВГВ, рекомендовано різні групи препаратів, серед яких є нуклеозидні/нуклеотидні аналоги (Тенофовір, Ентекавір) або інтерферони (Пегінтерферон альфа-2а) [8].

Тенофовіру дизопроксилу фумарат (Тенофовір), який випускається у вигляді таблеток, що містять 300 мг тенофовіру (300 мг тенофовіру дизопроксил фумарату еквівалентно 245 мг тенофовіру дизопроксилу або 136 мг тенофовіру), призначають по одній таблетці раз на день. Курс лікування щонайменше складає один рік [8].

Під час проведення курсу терапії НА хворі підлягають динамічному спостереженню та обстеженню. Останнє включає в себе наступне[8]:

1. кожні 3 міс протягом першого року, далі 1 раз в 6 міс при стійких нормальних показниках моніторинг ниркової функції: рівень креатиніну (розрахункової ШКФ), рівень фосфату у сироватці крові; печінкові проби; ДНК ВГВ;

2. кожні 12 місяців – визначення HBsAg якщо рівень ДНК ВГВ залишається невизначальним, HBeAg; APRI або FIB4. Перевірки на анти-HBsAg, для пацієнтів, які досягли кліренсу HBsAg;

3. кожні 6 місяців - УЗД ОЧП, альфа-фетопротейн (АФП) в рамках моніторингу гепатоцелюлярної карциноми у людей з цирозом або із ГЦК у сімейному анамнезі;

В Наказі № 49 чітко визначено критерії припинення лікування НА [8]:

1. лікування НА припиняється після підтвердженого зникнення HbsAg з/без сероконверсії;

2. припинення лікування НА може розглядатися виключно у осіб, які відповідають всім зазначеним нижче критеріям:

- без клінічних проявів цирозу;
- які можуть бути довгий час під ретельним спостереженням з приводу реактивації ВГВ;
- якщо є докази втрати HBeAg і сероконверсії до анти-HBe (у осіб, які спочатку були HBeAg-позитивні);
- після завершення, принаймні, одного додаткового року лікування;
- в зв'язку зі стабільно нормальним рівнем АЛТ;

в яких не виявляється ДНК ВГВ (якщо тестування доступно) [8].

3. Зупинка лікування в деяких HBeAg-негативних пацієнтів, які не мають цирозу і які досягли тривалого (≥ 3 роки) вірусологічного пригнічення внаслідок застосування НА, може бути розглянута за умови забезпечення постійного моніторингу [8].

Після припинення терапії НА може виникнути рецидив. Відновлення лікування рекомендовано за наявності послідовних ознак реактивації вірусу:

- статус HbsAg або HbeAg стає позитивним;
- підвищується рівень АЛТ або знову стає визначальним рівень ДНК ВГВ [8].

Критерії для лікування хворих на ГВ із використанням ПЕГ-ІНФ [8].

Лікування ПЕГ-ІНФ тривалістю 48 тижнів рекомендується як першочергове лікування для пацієнтів, які мають високі шанси сероконверсії щодо HBeAg, про що свідчить:

- позитивний HBeAg;

- високі рівні АЛТ (у 2-5 разів більше за ВМН);
- низький рівень вірусного навантаження (менш за $9 \log_{10}$ копій/мл);
- генотип А (пріоритет);
- молодий вік;
- відсутність вираженого фіброзу;
- низький ризик серйозних побічних реакцій на ЛЗ;
- відсутність психічного захворювання в стані загострення (через ризики побічних реакцій на ЛЗ у вигляді порушень у сфері психічного здоров'я);
- відсутність протипоказань до ЛЗ (декомпенсований цироз, вагітність, імунодефіцит тощо) [8].

Спосіб лікування включає 180 мкг пегінтерферону альфа-2а, що міститься у попередньо наповненому шприці (0,5 мл для ін'єкцій). Вміст 1 шприца підшкірно один раз на тиждень 48 тижнів. Тобто, курс лікування містить в собі проведення 48 ін'єкцій [8].

Під час лікування ПЕГ-ІФ проводиться моніторинг хворих, який включає в себе:

- розгорнутий аналіз крові;
- дослідження тіроетропних гормонів (всіх) - кожні три місяці;
- дослідження HBsAg та ДНК ВГВ сироватки крові - на 3,6, 12 місяці лікування та через 6,12 місяців після його завершення;
- пацієнти з невиявленою ДНК ВГВ (і негативним HBeAg) проходять дослідження на HBsAg щорічно [8].

Критерії припинення лікування ПЕГ-ІНФ:

1. завершення 48 тижневого курсу лікування; лікування ПЕГ-ІНФ можна вважати успішним, якщо по його завершенні зберігається стійка сероконверсія анти-HBe, нормальний рівень АЛТ і рівень ДНК ВГВ нижче 2 000 МО/мл;
2. серйозні побічні реакції, які унеможливають подальше лікування;

3. у HBeAg-позитивних пацієнтів із генотипами В та С, у яких рівень HBsAg $> 20\,000$ МО/мл, або у HBeAg-позитивних пацієнтів з генотипами А та D, відсутність зниження рівня HBsAg через 12 тижнів лікування ПЕГ-ІНФ свідчить про низьку ймовірність сероконверсії HBeAg, і може використовуватися як критерій для припинення застосування ПЕГ-ІНФ;

4. у пацієнтів із HBeAg-позитивним ХГВ, з генотипами А-D, рівень HBsAg $> 20\,000$ МО/мл на 24-му тижні терапії ПЕГ-ІНФ свідчить про низьку ймовірність сероконверсії HBeAg та може використовуватися як критерій для припинення застосування ПЕГ-ІНФ;

5. лікування ПЕГ-ІНФ припиняється у пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ, генотипом D, в яких на 12 тижні терапії відсутнє зниження рівня HBsAg та рівень ДНК ВГВ не зменшується менше за $2 \log_{10}$ МО /мл [8].

1.3 Етіологія та клінічні прояви вірусного гепатиту С

Гепатит С – це антропонозне вірусне захворювання печінки, викликане вірусом гепатиту С (HVC). Характеризується ураженням печінки, частою схильністю до хронізації, надалі розвитком цирозу і гепатоцелюлярної карциноми [1, 21, 25].

Інфікування вірусом гепатиту С відбувається внаслідок контакту з інфікованою кров'ю (зазвичай достатньо незначної кількості зараженої крові щоб інфікуватися) під час вживання наркотиків ін'єкційно, здійснення небезпечних ін'єкцій та інвазивних медичних маніпуляцій, переливання крові та її компонентів [7, 19,].

У значної кількості осіб із хронічною інфекцією розвивається цироз або рак печінки [7, 19, 21, 25].

Майже 399 000 людей помирає щороку від ВГС, переважно від цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [1, 7].

За допомогою сучасних препаратів прямої противірусної дії можнавилікувати більш як 95% людей з інфекцією гепатиту С, проте доступ до діагностики та лікування залишається низьким [21, 25].

Гостра інфекція ВГС зазвичай має безсимптомний перебіг [7, 19, 21, 25].

Близько 15 - 45% інфікованих осіб спонтанно позбавляються вірусу протягом шести місяців після інфікування без будь-якого лікування. У решти розвивається хронічна інфекція ВГС [19, 25].

У осіб із хронічною інфекцією ВГС ризик розвитку цирозу печінки протягом 20 років становить 15 - 30% [19, 25].

Антитіла, що виявляються в організмі інфікованої людини, не захищають від повторного інфікування вірусом гепатиту С.

Етіологія

Інфекція найчастіше передається через кров:

- в першу чергу, серед наркоманів при використанні одних і тих же голок, також - через татуювання і пірсинг;
- в медичних установах через повторне використання або недостатньої стерилізації медичного обладнання, особливо шприців і голок;
- при переливанні неперевіреної крові і продуктів крові;
- статевим шляхом;
- передається від інфікованої матері її дитині; проте ці види передачі є набагато менш поширеними [19, 25].

Гепатит С не передається через грудне молоко, харчові продукти, воду або при безпечних контактах, наприклад обіймах, поцілунках і вживанні продуктів або напоїв спільно з інфікованою особою [19, 25].

Клінічні ознаки. Після початкового інфікування приблизно 80% людей не мають ніяких симптомів. Початкові симптоми гепатиту С виявляються в якості позапечінкових проявів ВГС, полягають у слабкості, зниженому апетиті, стомлюваності і найчастіше включають суглоби, м'язи та шкіру. Серед них: артралгія (біль в суглобах); арестезії (це відчуття поколювання, лоскоту, печіння шкіри людини без видимого фізичного подразнення); міалгії; свербіж; синдром Сікка (сухого ока); сенсорна нейропатія [1, 21].

Профілактика. Вакцини проти гепатиту С не існує, тому профілактика інфекції ВГС полягає у зниженні ризику інфікування в медичних закладах і

серед уразливих груп населення, наприклад людей, що вживають наркотики ін'єкційно [7, 19].

До засобів профілактики ВГС належать:

- застосування бар'єрних контрацептивів;
- користування засобами разового (шприци, голки, крапельні системи, гінекологічні оглядові дзеркала тощо) та індивідуального (зубні щітки, леза для гоління, контактні лінзи) призначення;
- користування засобами індивідуального захисту (рукавички, окуляри, фартухи тощо);
- користування стерильним інструментарієм багаторазового призначення (манікюрний, стоматологічний, хірургічний, лабораторний, інструмент для пірсингу, татуажу тощо) [7, 19].

1.4 Загальні принципи фармакотерапії вірусних гепатитів

Основною метою лікування ВГС є повне виліковування інфекції, тобто досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ), яка визначається як невиявлення РНК ВГС на 12 або 24 тиждень після закінчення лікування. Досягнення СВВ означає виліковування ВГС інфекції, з дуже низькою ймовірністю рецидиву. СВВ зазвичай асоціюється з нормалізацією рівня печінкових ферментів та поліпшенням або зникненням некрозапалення печінки та фіброзу у пацієнтів без цирозу [1, 21, 25].

Пріоритет в лікуванні має визначатися на підставі вираженості фіброзу, ризику прогресування хвороби, наявності позапечінкових проявів ВГС інфекції та ступеня ризику передачі інфекції [1, 17].

Кандидатами на протівірусну терапію повинні бути хворі з ознаками активної реплікації вірусу гепатиту С, але перевагу слід надавати наступним категоріям:

- 1) виразний фіброз ($\geq F2$ за METAVIR) та наявність некрозоzapальних змін у тканині печінці незалежно від активності трансаміназ. У таких випадках призначення лікування є обов'язковим;

- 2) позапечінкові прояви інфекції вірусу гепатиту С ;
- 3) активні споживачі ін'єкційних наркотиків;
- 4) жінки, що планують вагітність;
- 5) ко-інфіковані ВІЛ, ВГВ;
- 6) особи, що мають частий контакт з біологічними рідинами [1, 19].

Шкала METAVIR (METABIP) є шкалою для оцінки тяжкості і ступеня активності печінкового фіброзу, базується виключно на даних біопсії печінки. Шкала є міжнародним стандартом для оцінки стану печінки у осіб які страждають на хронічний гепатит С [1, 21].

Усі пацієнти з компенсованим хронічним ураженням печінки, асоційованим з ВГС, які не отримували раніше лікування, готові отримувати лікування і не мають до нього протипоказань, повинні розглядати тривати як кандидати на лікування. Лікування має бути призначене невідкладно пацієнтам із вираженим фіброзом (F3 - F4 за шкалою METAVIR) або цирозом печінки (F4) і пацієнтам з клінічно вираженими позапечінковими проявами. Для пацієнтів без фіброзу або з мінімальним фіброзом терміни терапії є спірними і можуть бути відкладено до розробки нових методів лікування. Для кожного конкретного пацієнта, при вирішенні відкласти лікування, слід також враховувати переваги та пріоритети пацієнта, перебіг хвороби та ризик прогресування, наявність супутніх захворювань та вік пацієнта[1, 9, 21].

Висновки до розділу 1

1. Проведений огляд сучасної літератури показав, що вірусні гепатити є серйозною медико-соціальною проблемою світового рівня. Можна констатувати, що в Україні натеper склалася нестійка епідемічна ситуація щодо HBV-інфекції

2. Метою медичних та фармацевтичних працівників має бути не тільки ефективне і безпечне лікування кожного конкретного пацієнта, а й профілактика хвороби.

РОЗДІЛ 2

АНАЛІЗ ПОШИРЕННЯ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ В СВІТІ, КРАЇНАХ ЄВРОПИ ТА УКРАЇНІ

2.1 Аналіз поширення вірусних гепатитів у світі та країнах Європи

У звіті Європейського центру профілактики та контролю захворювань «Профілактика гепатиту В і С в ЄС», який опубліковано у листопаді 2021 року, наведено нову оцінку епідеміологічних даних [2].

Поширеність

Було представлено оцінку поширеності поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg) та поширеності антитіл до гепатиту С (анти-HCV) у загального населення за період між 2009 і 2018 роками. Ці дані було зібрано ECDC [2].

Проведений аналіз показав, що поширеність носіїв HBsAg коливалася від 0,1% в Ірландії до 4,4% в Румунії. Поширеність анти-HCV у населення коливалася від 0% у Хорватії до 3,9% в Італії [2].

Слід зазначити, що багато країн не мають даних достатньої якості про поширеність вірусних гепатитів. Тому, особливо підкреслюється нагальна потреба у покращенні моніторингу вірусних гепатитів у багатьох регіонах Європи [2].

При вивченні шляхів зараження були отримані наступні дані (рис.2.1), які показали, що більше половини гострих випадків передачі припадає на:

- гетеросексуальну передачу (26%);
- хворих, що інфікувались в закладах охорони здоров'я (18%);
- через статеві відносини (14%) [2].

На Італію, Польщу та Румунію припадало 67% гострих випадків, які відносять до внутрішньо лікарняної передачі, що вказує на помітні відмінності між країнами [2].

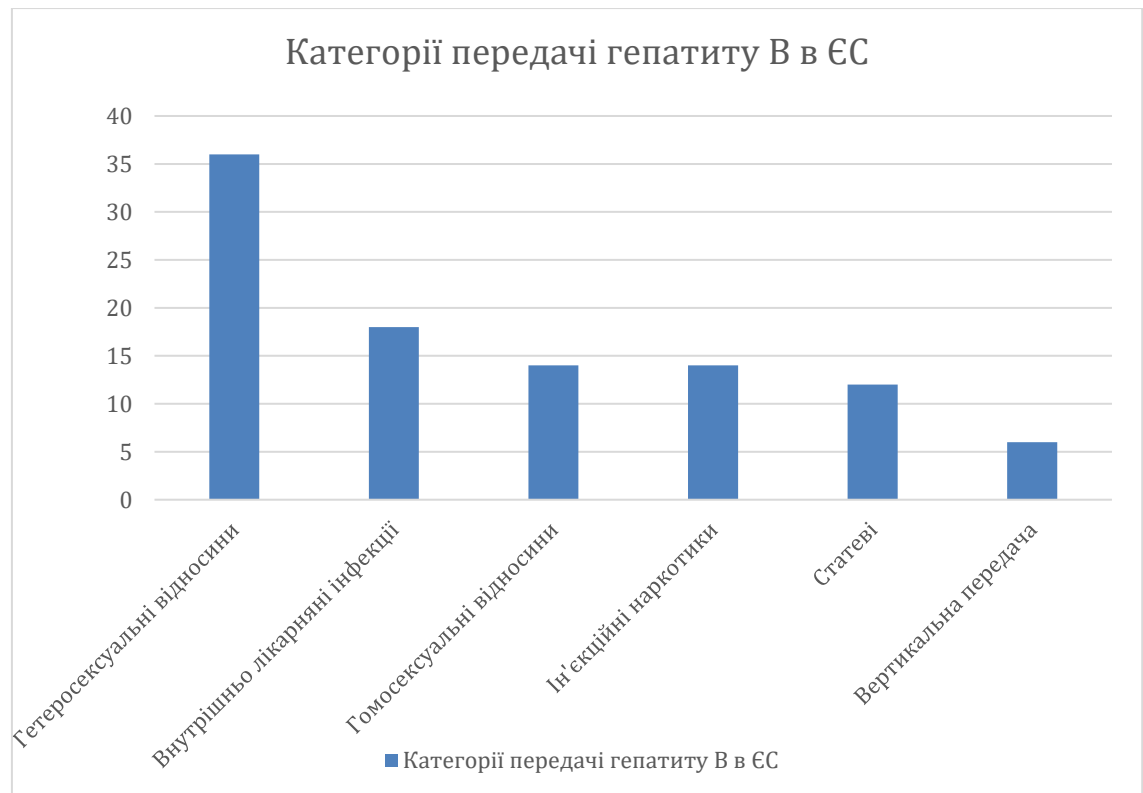


Рис. 2.1. Шляхи передачі гострого гепатиту В у країнах ЄС

Найпоширенішим шляхом передачі хронічних випадків ВГВ є вертикальна передача, що становить 37% випадків, причому переважна більшість (92%) з них класифікуються як імпортовані [2].

61% хронічних випадків ВГС були пов'язані з вживанням ін'єкційних наркотиків [2].

За офіційними даними ECDC, у країнах ЄС / ЄЕЗ у 2013 р. (28 країн), 2014 р. (30 країн) та 2015 (30 країн) з-поміж сумарно зареєстрованих випадків ГВ 15,2% (2896 випадків), 11,9% (2667) та 10,2% (2505) відповідно - припадало на гострі форми хвороби; 71,4% (13629), 64,0% (14371) та 63,5% (15595) – на хронічні; 11,2% (2138), 22,4% (5020) та 19,4% (4777) на момент реєстрації залишились «невідомими», згідно із загальними для країн ЄС/ЄЕЗ діагностичними критеріями, а 2,3% (438), 1,7% (384) та 6,9% (1696) випадків не увійшли до переліку «гострих», «хронічних» або «невідомих» через несумісний формат необхідних для звітності даних [2].

2.2 Аналіз поширення вірусних гепатитів в Україні

Приєднання України до Глобальної стратегії елімінації ВГ є надзвичайно актуальним з огляду на те, що за оцінками національних експертів до 5% населення країни інфіковано ВГС (з них хронічний ВГС мають 3,6%) та 1,5% ВГВ, в той час як більшість хворих не знають про свій статус та, відповідно, не отримують лікування [2].

В абсолютних числах, відповідно до оціночних даних, в Україні ВГС інфіковано 1 342 418 осіб, ВГВ – 559 341 особа. В свою чергу, станом на 01.01.2022 року офіційно під медичним наглядом з маркерами ВГС перебуває 92 591 особа (моно і коінфекція ВІЛ/ВГС). Із ВГВ під медичним наглядом перебуває 18 433 осіб, з них 4 757 із коінфекцією ВІЛ/ВГВ [2].

Дані щодо кількості обстежених осіб на ВГ збирається відповідно до статистичної звітної форми «40-здоров», що затверджена наказом МОЗ України від 04.04.2001 №132.

У 2021 році кількість обстежень на маркери ВГС склала 631 500 осіб, з них у 19 840 (3,1%) осіб виявлено антитіла до ВГС. В свою чергу в 2021 році на визначення HBsAg обстежено 1 013 873 осіб та виявлено 12 140 (1,2%) HBsAg позитивних осіб (рис. 2.2) [2].



Рис. 2.2. Поширення вірусних гепатитів в Україні

За матеріалами офіційної реєстрації випадків захворювання МОЗ України – ф. 2 – «Звіт про окремі інфекції і паразитарні захворювання» (річна), сумарно за 5 років (2013 – 2017 рр.) в Україні було офіційно зареєстровано 15801 випадків HBV-інфекції, у тому числі 7578 випадків гострих форм (ГГВ) інфекційного процесу – $(47,96 \pm 0,40)\%$ та 8223 хронічних форм (ХГВ) – $(52,04 \pm 0,40)\%$. Динаміка захворюваності за роками наведена у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

**Пропорція та співвідношення випадків гострої та хронічної
HBV-інфекції в Україні за матеріалами офіційної реєстрації
за 5 років (2013 – 2017 рр.)**

Питома вага (%) / співвідношення	2013	2014	2015	2016	2017
Гострий ГВ	48,87	52,51	56,48	51,13	58,36
Хронічний ГВ	51,13	47,49	43,52	48,87	41,64
Співвідношення: ГГВ/ ХГВ	0,96:1	1,11:1	1,30:1	1,05:1	1,40:1

Для порівняння: у країнах ЄС / ЄЕЗ, за офіційними даними ECDC, у 2013 р. (28 країн), 2014 р. (30 країн) та 2015 (30 країн) з-поміж сумарно зареєстрованих випадків ГВ, 15,2% (2896 випадків), 11,9% (2667) та 10,2% (2505), відповідно, припадало гострі форми хвороби; 71,4% (13629), 64,0% (14371) та 63,5% (15595) – на хронічні; 11,2% (2138), 22,4% (5020) та 19,4% (4777) на момент реєстрації залишились «невідомими», згідно із загальними для країн ЄС/ЄЕЗ діагностичними критеріями, а 2,3% (438), 1,7% (384) та 6,9% (1696) випадків не увійшли до переліку «гострих», «хронічних» або «невідомих» через несумісний формат необхідних для звітності даних.

Отже, в Україні частка ГГВ (за матеріалами офіційної реєстрації) набагато більша, ніж в ЄС. Як пояснення цьому факту можна припустити суттєвий «недооблік» випадків ХГВ, зокрема, через відсутність унормованих діагностичних критеріїв, відповідно до яких випадок ГВ відносять до

«гострого», «хронічного», або «невідомого»; не виключено, що певна пропорція випадків хвороби, зареєстрованих як «ГГВ», насправді є хронічними випадками.

Висновки до розділу 2

1. Аналіз поширення вірусних гепатитів у світі та країнах Європи показав, що поширеність носіїв HBsAg коливалася від 0,1% в Ірландії до 4,4% в Румунії. Поширеність анти-HCV у населення коливалася від 0% у Хорватії до 3,9% в Італії. Слід зазначити, що багато країн не мають даних достатньої якості про поширеність вірусних гепатитів. Тому, особливо підкреслюється нагальна потреба у покращенні моніторингу вірусних гепатитів у багатьох регіонах Європи.

2. В Україні частка ГГВ (за матеріалами офіційної реєстрації) набагато більша, ніж в ЄС, і як пояснення цьому факту можна припустити суттєвий «недооблік» випадків ХГВ, зокрема, через відсутність унормованих діагностичних критеріїв, відповідно до яких випадок ГВ відносять до «гострого», «хронічного», або «невідомого»; не виключено, що певна пропорція випадків хвороби, зареєстрованих як «ГГВ», насправді є хронічними випадками.

3. Протягом останніх років в Україні спостерігається помірне зростання поширеності ХГВ на тлі зниження показників, що характеризують кількість випадків ХГВ з діагнозом, встановленим вперше у житті у звітному році.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ СУЧАСНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ

Лікування хворих на ВГВ проводиться відповідно до Наказу № 49 МОЗ України від 15 січня 2021 року «Стандарти медичної допомоги «Вірусний гепатит В у дорослих». Відповідно до цього наказу попередньо проводиться відбір хворих для проведення лікування противірусними препаратами [5, 6, 8].

Для лікування пацієнтів, хворих на ВГВ, рекомендовано різні групи препаратів:

1. - препарати прямої противірусної дії (ПППД) - нуклеозидні/нуклеотидні аналоги;
2. - або інтерферони (Пегінтерферон альфа-2а) [8].

Відповідно до рекомендацій ВООЗ для придушення реплікації вірусу гепатиту В використовується терапія тенофовіру або ентекавіру, тому що вони є найбільш сильними противірусними препаратами проти вірусного гепатиту В (ВГВ). Але таке лікування у більшості людей не виліковує інфекцію та лікування гепатиту В має продовжуватися все життя [8].

Стандартом лікування вірусного гепатиту С (ВГС) раніше був 48-тижневий курс пегелірованого інтерферону (PEG-INF) та рибавіріну (RBV). З появою ПППД тривалість курсу лікування скоротилася до 12 тижнів, покращилися показники досягнення стійкої вірусологічної відповіді (більше 95%), значно зменшилася кількість побічних ефектів [9].

Нинішня тенденція, якою керуються виробники ПППД - скорочення періоду терапії до 6-8 тижнів, пангенотипові ПППД, що застосовуються без комбінації з PEG-INF [8, 9].

Основні документи у сфері вірусних гепатитів

Документи Всесвітньої організації охорони здоров'я:

- 1) Посібник зі скринінгу, догляду та лікування пацієнтів з ВГС, випущене ВООЗ у 2014 року та оновлене у квітні 2016 року.

2) Керівництво ВООЗ з профілактики, медичної допомоги та лікування при хронічній інфекції гепатиту В (березень 2015)

Європейська асоціація з вивчення хвороб печінки (EASL)

1) Посібник з клінічної практики менеджменту інфекції вірусного гепатиту В

2) Рекомендації для лікування гепатиту С

Посібники з клінічної практики EASL допомагають лікарям та іншим постачальникам медичних послуг, а також пацієнтам та зацікавленим особам у процесі прийняття клінічних рішень, описуючи низку загальноприйнятих підходів до діагностики, лікування та профілактики специфічних захворювань печінки [24].

Американська асоціація досліджень захворювань печінки (AASLD)

Посібники, розроблені та опубліковані AASLD засновані на фактичних даних, розробляються та регулярно оновлюються комітетом експертів та включають рекомендації переважних підходів до діагностичних, терапевтичних та профілактичних аспектам догляду за людьми з хворобами печінки, включаючи рекомендації для інфікованих вірусними гепатитами [10].

Посібники призначені для лікарів загальної практики, гепатологів та інших постачальників медичних послуг у сфері гепатології та враховують особливості вікових груп пацієнтів, а також особливості медичного супроводу вагітних [10, 11].

3.1. Сучасні схеми лікування ВГВ (Наказ Міністерства охорони здоров'я України 15 січня 2021 року № 49) [8].

3.1.1. Лікування ВГВ із використанням ПЕГ-ІНФ

Критерії: лікування ПЕГ-ІНФ тривалістю 48 тижнів рекомендується як першочергове лікування для пацієнтів, які мають високі шанси сероконверсії щодо HBeAg, про що свідчить:

- позитивний HBeAg;

- високі рівні АЛТ (у 2-5 разів більше за ВМН);
- низький рівень вірусного навантаження генотип А (пріоритет); молодий вік;
- відсутність вираженого фіброзу;
- низький ризик серйозних побічних реакцій на ЛЗ;
- відсутність психічного захворювання в стані загострення (через ризики побічних реакцій на ЛЗ у вигляді порушень у сфері психічного здоров'я); відсутність протипоказань до ЛЗ (декомпенсований цироз, вагітність, імунодефіцит тощо) [8].

Фармакотерапія гепатиту В

Імунологічне лікування інтерферонами

Препарат	Дозування	Курс лікування
Пегільований інтерферон альфа	180 мкг на тиждень	48 тижнів

Пацієнти, які відповідають критеріям для початку лікування:

1. пацієнти з НВеАg-позитивним або негативним ХГВ з визначальним рівнем ДНК ВГВ, що становить $> 2,000$ МО/мл, рівнем АЛТ $> \text{ВМН}$ та/або, принаймні, помірними запальними змінами печінки або фіброзом;
2. пацієнти з компенсованим або декомпенсованим цирозом, з будь-яким визначальним рівнем ДНК ВГВ і незалежно від рівня АЛТ;
3. пацієнти з рівнем ДНК ВГВ $> 20\,000$ МО/мл та АЛТ $> 2 \times \text{ВМН}$, незалежно від стадії фіброзу;
4. пацієнти з НВеАg-позитивною хронічною інфекцією ВГВ, з постійно визначальним нормальним рівнем АЛТ і високим рівнем ДНК ВГВ, якщо вони старші 30-ти років та незалежно від тяжкості гістологічних уражень печінки;
5. пацієнти з НВеАg-позитивною або НВеАg-негативною інфекцією ВГВ та ГЦК у сімейному анамнезі або цирозом печінки та позапечінковими проявами ВГВ навіть без відсутності вищезазначених показань до лікування;

6. пацієнти, які проходять імуносупресивну терапію або хіміотерапію із позитивними HBsAg або HBsAg-негативні, анти-HBc позитивні пацієнти зазначеної групи, якщо вони мають високий ризик реактивації ВГВ [8].

Протипоказання:

- підвищена чутливість до діючої речовини, інтерферонів альфа або до будь-якої з допоміжних речовин;
- аутоімунний гепатит;
- тяжка печінкова недостатність або декомпенсований цироз печінки;
- наявність в анамнезі тяжкої хвороби серця, у тому числі нестабільної або неконтрольованої хвороби серця протягом попередніх 6 місяців;
- цироз із сумою балів ≥ 6 за шкалою Чайлда-П'ю у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ – ВГС, окрім випадків, коли підвищення даного показника пов'язане з непрямою гіпербілірубінемією внаслідок прийому таких препаратів, як атазанавір та індинавір, комбінація з телбівудином [20];
- новонароджені та діти віком до 3 років, оскільки препарат містить як допоміжну речовину спирт бензиловий;
- діти з наявними тяжкими психічними розладами, особливо тяжкою депресією, суїцидальним настроєм і суїцидальними спробами або наявністю таких розладів в анамнезі [8].

Побічні реакції

У клінічних дослідженнях протягом 48-тижневого лікування і під час подальшого спостереження без лікування (24 тижні) профіль безпеки препарату Пегасіс® при ХГВ був порівнянним з таким при ХГС. Частота більшості побічних реакцій, за винятком гарячки, при ХГВ була значно меншою у пацієнтів, які отримували препарат Пегасіс® як монотерапію, порівняно з такою при лікуванні ВГС. У 88% пацієнтів, які отримували Пегасіс®, були відмічені небажані явища у порівнянні з 53% пацієнтів, які отримували ламівудин. Серйозні небажані явища були зареєстровані у 6% та 4% пацієнтів, відповідно протягом досліджень. У 5% пацієнтів, які отримували

Пегасіс®, і менше ніж у 1% пацієнтів, які отримували ламівудин, терапія була відмінена у зв'язку з небажаними явищами. Відсоток пацієнтів із цирозом, які припинили лікування передчасно, у кожній групі лікування був подібним до такого у загальній популяції [20].

3.1.2. Лікування ВГВ із використанням ПППД

Противірусне лікування - нуклеозидні та нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази

Препарат	Дозування	Курс лікування
Ентекавір	щодня 0,5 мг або 1,0 мг	1 рік
Тенофовір	300 мг на день	1 рік

Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Дитячий вік до 12 років.

Побічні ефекти

Побічні реакції у разі лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом (здебільшого незначні) можуть очікуватися у близько 25 % пацієнтів. Під час клінічних досліджень з участю пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту В, найчастішою побічною реакцією на тенофовіру дизопроксилу фумарат була нудота (5,4 %) [20].

Побічні реакції у разі лікування Ентекавіром. У клінічних дослідженнях у пацієнтів з компенсованим захворюванням печінки найчастішими побічними реакціями будь-якої тяжкості з принаймні можливим відношенням до ентекавіру були головний біль (9%), втома (6%), запаморочення (4%) і нудота (3%). Повідомляли також про загострення гепатиту під час і після припинення терапії ентекавіром [20].

Побічні реакції, що принаймні пов'язані з лікуванням ентекавіром, зазначені за органами системи організму. Частота визначається як дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $<$

1/1000); дуже рідко ($< 1/10000$). У межах кожної групи частот небажані ефекти представлені у порядку зменшення проявів (табл. 3.1.) [20].

Таблиця 3.1

Побічні реакції у разі лікування Ентекавіром

З боку імунної системи	рідко: анафілактична реакція
З боку психіки	часто: безсоння
З боку нервової системи	часто: головний біль, запаморочення, сонливість
З боку шлунково-кишкового тракту	часто: блювання, діарея, нудота, диспепсія
Гепатобіліарні порушення	часто: підвищення трансаміназ
З боку шкіри і підшкірно-жирової клітковини	нечасто: висип, алопеція
Загальні порушення	часто: втома

Критерії для припинення лікування НА:

1. лікування НА припиняється після підтвердженого зникнення HBsAg з/без сероконверсії;

2. припинення лікування НА може розглядатися виключно у осіб, які відповідають всім зазначеним нижче критеріям: без клінічних проявів цирозу; які можуть бути довгий час під ретельним спостереженням з приводу реактивації ВГВ; якщо є докази втрати HBeAg і сероконверсії до анти-HBe (у осіб, які спочатку були HBeAg-позитивні); після завершення, принаймні, одного додаткового року лікування; в зв'язку зі стабільно нормальним рівнем АЛТ; в яких не виявляється ДНК ВГВ (якщо тестування доступно);

3. зупинка лікування в деяких HBeAg-негативних пацієнтів, які не мають цирозу і які досягли тривалого (≥ 3 роки) вірусологічного пригнічення внаслідок застосування НА, може бути розглянута за умови забезпечення постійного моніторингу [20].

Після припинення терапії НА може виникнути рецидив. Відновлення лікування рекомендовано за наявності послідовних ознак реактивації вірусу: статус HbsAg або HbeAg стає позитивним; підвищується рівень АЛТ або знову стає визначальним рівень ДНК ВГВ [20].

3.2. Лікування ВГС

У теперішній час лікування ВГС здійснюється згідно Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 51 від 15 січня 2021 року [9].

Рекомендації щодо лікування хворих з ВГС-моноінфекцією або ВІЛ/ВГС пацієнтів без цирозу, включаючи пацієнтів, які раніше не отримували лікування («наївні») та пацієнтів із досвідом лікування (визначені як пацієнти, які раніше отримували пегінтерферон–альфа та рибавірин) наведені у табл. 3.2. [6].

Таблиця 3.2

Рекомендації щодо лікування хворих з ВГС-моноінфекцією або ВІЛ/ВГС пацієнтів без цирозу [6]

Пацієнти	Попередній досвід лікування	Софосбувір/ледіпасвір	Софосбувір/велпатасвір	Софосбувір + даклатасвір
Генотип 1a	«Наївні» пацієнти	12 тижнів	12 тижнів	12 тижнів
	З досвідом лікування	12 тижнів з рибавірином* або 24 тижні без рибавірину	12 тижнів	12 тижнів з рибавірином* або 24 тижні без рибавірину
Генотип 1b	«Наївні» пацієнти	8-12 тижнів	12 тижнів	12 тижнів

Продовж. табл. 3.2

	3 досвідом лікування	12 тижнів	12 тижнів	12 тижнів
Генотип 2	«Наївні» пацієнти	Відсутні	12 тижнів	12 тижнів
	3 досвідом лікування	Відсутні	12 тижнів	12 тижнів
Генотип 3	«Наївні» пацієнти	Відсутні	12 тижнів	12 тижнів
	3 досвідом лікування	Відсутні	12 тижнів з рибавірином ** або 24 тижні без рибавіріну	12 тижні з рибавірином* * або 24 тижні без рибавіріну
Генотип 4	«Наївні» пацієнти	12 тижнів	12 тижнів	12 тижнів
	3 досвідом лікування	12 тижнів з рибавірином або 24 тижні без рибавіріну	12 тижнів	12 тижнів з рибавірином або 24 тижні без рибавіріну
Генотип 5 або 6	«Наївні» пацієнти	12 тижнів	12 тижнів	12 тижнів
	3 досвідом лікування	12 тижнів з рибавірином або 24 тижні без рибавіріну	12 тижнів	12 тижнів з рибавірином або 24 тижні без рибавірін

* рибавірін додається лише для пацієнтів, в яких є резистентність до інгібіторів NS5A (у разі, якщо тест на резистентність доступний);

** рибавірін додається лише для пацієнтів, в яких є резистентність до інгібіторів NS5A Y93H (у разі, якщо тест на резистентність доступний).

Схеми та тривалість лікування представлені у табл. 3.3 [9].

Таблиця 3.3

Схеми та тривалість лікування хворих з ВГС [9]

Генотип	Схеми та тривалість лікування	
1a	24 тижні, СОФ+ОБВ/ПТВ/р+ДАС + рибавірин*	12 тижнів, глекапревір/пібрентасвір + СОФ
1б	12 тижнів, СОФ+ОБВ/ПТВ/р+ДАС+ рибавірин* якщо F0-F2 24 тижні, СОФ+ОБВ/ПТВ/р+ДАС+ рибавірин* якщо F3-F4	12 тижнів, глекапревір/пібрентасвір + СОФ
2,3,5, 6	24 тижні, софосбувір/велпатасвір + рибавірин*	12 тижнів, глекапревір/пібрентасвір + СОФ
4	12 тижнів ОБВ/ПТВ/р+ рибавірин* якщо F0-F2 24 тижні ОБВ/ПТВ/р+ рибавірин* якщо F3-F4	12 тижнів, глекапревір/пібрентасвір + СОФ

* Дозування призначається залежно від маси тіла. Доза рибавірину становить 1 000 або 1 200 мг/добу якщо маса тіла менше 75 кг, то використовується 1 000 мг/добу рибавірину, при масі тіла більше 75 кг – 1 200 мг/добу.

3.3. Аналіз сучасних схем лікування вірусних гепатитів

15 січня 2021р. Міністерство охорони здоров'я затвердило нові Стандарти медичної допомоги при вірусних гепатитах [9].

Загалом ідеться про чотири окремих Стандарти:

- Стандарти медичної допомоги при гепатиті С у дорослих;
- Стандарти медичної допомоги при гепатиті С у дітей;
- Стандарти медичної допомоги при гепатиті В у дорослих;
- Стандарти медичної допомоги при гепатиті В у дітей [9].

Ці документи базуються на кращих міжнародних підходах - оновлюють та спрощують алгоритми діагностики та лікування, впроваджують нові схеми лікування, виводять на перший план профілактику захворювання і дозволяють швидше визначати необхідність лікування пацієнтів, які його потребують, не очікуючи тяжких уражень печінки.

Зміни у Стандартах дозволять забезпечити раннє виявлення пацієнтів із захворюваннями на вірусні гепатити, зменшити кількість втрачених з-під нагляду пацієнтів та сприятимуть негайному початку лікування [9].

Особливий позитив - спрощення маршруту пацієнта. Для прикладу, якщо раніше необхідно було робити низку дорогих специфічних аналізів для того, щоб лікар міг призначити схему лікування, то тепер лікар може призначити препарат відразу після підтвердження діагнозу з мінімальним необхідним обсягом додаткових обстежень. Таким чином пацієнт не витрачатиме свій час та кошти на дороге обстеження. Саме ця причина була найпоширенішою, чому пацієнти не зверталися за лікуванням [9].

Ще одним великим проривом є те, що відтепер Стандарти дозволяють проводити лікування вірусних гепатитів будь-якому лікарю, який пройшов відповідне навчання. Це також допоможе наблизити послуги до пацієнта та покращити доступ до лікування [9].

Окремий акцент в нових Стандартах робиться на заходах із попередження інфікування вірусними гепатитами та визначення переліку осіб, яким рекомендоване тестування: визначено перелік осіб, які мають проходити тестування на вірусний гепатит В, та зазначено, що всі особи мають принаймні один раз в житті пройти обстеження на вірусний гепатит С і регулярно його повторювати, якщо є фактори ризику [9].

Нові Стандарти скасовують застарілі уніфіковані клінічні протоколи, у яких були рекомендації щодо використання застарілих схем лікування (пегільовані інтерферони) і складного алгоритму обстеження. Загалом у Стандартах висвітлено основні питання, які стосуються:

- скринінгу на маркери вірусних гепатитів;

- діагностики та лабораторного супроводу пацієнтів із вірусних гепатитів (акцент на спрощеному підході, зокрема, визначенні фіброзу шляхом неінвазивних тестів APRI, FIB-4);
- критеріїв встановлення діагнозу гострого чи хронічного вірусного гепатиту;
- лікування пацієнтів із вірусним гепатитом, а також із коінфекціями ВГ/ВІЛ, ВГ/ТБ, хронічною нирковою недостатністю;
- підходів до переліковування пацієнтів, які зазнали невдачі при лікуванні пангенотипними препаратами прямої противірусної дії (ПППД);
- особливостей візиту до лікаря під час та після лікування [9].

Схеми та тривалість лікування хворих з ВГС надані у табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Схеми та тривалість лікування хворих з ВГС [9]

Генотип	Схеми та тривалість лікування	
1a	24 тижні, СОФ+ОБВ/ПТВ/р+ДАС + рибавірин*	12 тижнів, глекапревір/пібрентасвір + СОФ
1b	12 тижнів, СОФ+ОБВ/ПТВ/р+ДАС+ рибавірин* якщо F0-F2 24 тижні, СОФ+ОБВ/ПТВ/р+ДАС+ рибавірин* якщо F3-F4	12 тижнів, глекапревір/пібрентасвір + СОФ
2,3,5, 6	24 тижні, софосбувір/велпатасвір + рибавірин*	12 тижнів, глекапревір/пібрентасвір + СОФ
4	12 тижнів ОБВ/ПТВ/р+ рибавірин* якщо F0-F2 24 тижні ОБВ/ПТВ/р+ рибавірин* якщо F3-F4	12 тижнів, глекапревір/пібрентасвір + СОФ

* Дозування призначається залежно від маси тіла. Доза рибавірину становить 1 000 або 1 200 мг/добу якщо маса тіла менше 75 кг, то використовується 1 000 мг/добу рибавірину, при масі тіла більше 75 кг – 1 200 мг/добу.

Схеми та тривалість лікування хворих з ВГВ надані у табл. 3.5 [8].

Таблиця 3.5

Схеми та тривалість лікування хворих з ВГВ [8]

Препарат	Форма	Дозування
Нуклеозидні/нуклеотидні аналоги		
Тенофовіру дизопроксилу фумарат*	Таблетки, що містять 300 мг тенофовіру	Одна таблетка 1 раз на день
Ентекавір	Таблетки, що містять 1 мг ентекавіру	Одна таблетка 1 раз на день
Інтерферони		
ПЕГ-ІНФ	1 попередньо наповнений шприц (0,5 мл для ін'єкцій), що містить 180 мкг пегінтерферону альфа-2а	Вміст 1 шприца підшкірно один раз на тиждень 48 тижнів

* 300 мг тенофовіру дизопроксил фумарату еквівалентно 245 мг тенофовіру дизопроксилу або 136 мг тенофовіру.

Висновки до розділу 3

1. Лікування хворих на ВГВ проводиться відповідно до Наказу № 49 МОЗ України від 15 січня 2021 року «Стандарти медичної допомоги «Вірусний гепатит В у дорослих».

2. Для лікування пацієнтів, хворих на ВГВ, рекомендовано:

- препарати прямої противірусної дії (ПППД) - нуклеозидні/нуклеотидні аналоги;
- або інтерферони (Пегінтерферон альфа-2а).

3. Відповідно до рекомендацій ВООЗ для придушення реплікації вірусу гепатиту В використовується терапія тенофовіру або ентекавіру, тому що вони є найбільш сильними противірусними препаратами проти вірусного гепатиту В.

4. Лікування хворих на ВГС проводиться відповідно до Наказу № 51 МОЗ України від 15 січня 2021 року «Стандарти медичної допомоги «Вірусний гепатит В у дорослих».

5. В даний час всім пацієнтам з хронічним гепатитом С, які не піддаються лікуванню пегільованими інтерферонами або комбінацією інтерферонів та рібавірина, рекомендується безінтерферонову терапію противірусними препаратами прямого дії (ПППД), терміном від 8 до 24 тижнів.

6. Нинішня тенденція, якою керуються виробники ПППД - скорочення періоду терапії до 6-8 тижнів, пангенотипові ПППД, що застосовуються без комбінації з PEG-INF.

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ЕКОНОМІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГЕПАТИТ В та С

Лікування хворих на вірусні гепатити проводиться відповідно Стандартів медичної допомоги при вірусних гепатитах, які затверджені Наказами Міністерства охорони здоров'я України № 49 та №51 від 15 січня 2021р. [8].

Згідно цим документам, які базуються на кращих міжнародних підходах, рекомендуються нові схеми лікування з застосуванням наступних препаратів:

1. пегільовані інтерферони або комбінація інтерферонів та рібавірина;
2. безінтерференова терапія противірусними препаратами прямої противірусної дії (ПППД) - нуклеозидні/нуклеотидні аналоги [8].

Виходячи з рекомендованої тактики терапії хворих на ВГ, при проведенні розрахунку економічної ефективності різних схем лікування, необхідно приймати до уваги як вартість препаратів, що застосовуються в терапії хворих, та і матеріальні затрати на проведення обов'язкового динамічного обстеження хворих.

4.1. Аналіз асортименту препаратів прямої противірусної дії для лікування ВГ

На першому етапі нашої роботи був проведений клініко-фармацевтичний аналіз препаратів, які використовуються у фармакотерапії ВГ, які зареєстровані в Україні.

Дослідження асортименту лікарських засобів було здійснено за даними Державного реєстру лікарських засобів України. Встановлено, що за АТС-класифікацією вони належать до наступних груп та підгруп:

J05A Противірусні засоби прямої дії

J05A P Противірусні препарати для лікування ВГ

J05A P01 Рибавірін

J05A P07 Даклатасвір

J05A P08 Софосбувір

J05A P09 Дасабувір

J05A P51 Софосбувір та ледіпасвір

J05A P53 Омбітасвір, парітапревір та рітонавір

J05A P55 Софосбувір та велпатасвір

Розподіл протівірусних препаратів прямої дії (ПППД) за класами наведений у табл.4.1.

Таблиця 4.1

Розподіл протівірусних препаратів прямої дії (ПППД) за класами

Інгібітори (Протеази) NS3 / 4A	Інгібітори NS5A	Інгібітор полімерази NS5B (нуклеотидний аналог)	Інгібітор полімерази NS5B (не нуклеозидний аналог)
Глекапревір	Даклатасвір	Софосбувір	Дасабувір
Воксілапревір	Велпатасвір		
Гразопревір	Ледіпасвір		
Парітапревір	Омбітасвір		
Сімепревір	Пібрентасвір		
	Елбасвір		

Встановлено, що станом на грудень 2021 р. на фармацевтичному ринку України зареєстровано 20 ЛЗ прямої протівірусної дії для лікування ВГ.

Відзначено, що 55% підгруп ЛЗ налічують лише одне торгове найменування ЛЗ. Зокрема, до таких груп відносяться: J05AP09 дасабувір («Вірелакір», Швейцарія), J05AP53 омбітасвір, парітапревір та рітонавір («Вільвіо», Швейцарія), J05AP55 софосбувір та велпатасвір («Епклюза», США). Група J05AP07 даклатасвір налічує два торгових найменувань, групи J05AP08 софосбувір і J05AP51 софосбувір та ледіпасвір представлені на фармацевтичному ринку України чотирма ЛЗ у кожній групі.

Група J05AP01 рибавірін представлена сімома ЛЗ.

Не зареєстровані ЛЗ таких груп: J05AP02 телпревір; J05AP03 боцепревір; J05AP04 фалдапревір; J05AP05 сімепревір; J05AP06 асунапревір; J05AP52 дасабувір, омбітасвір, парітапревір та рітонавір; J05AP54 елбасвір та гразопревір; J05AP56 софосбувір, велпатасвір та воксілапревір; J05AP57 глекапревір и пибрентасвір.

Проведене дослідження дозволило встановити, що доступними для хворих є тільки 44% рекомендованого переліку ПППД.

На ринку України переважно зустрічаються ЛЗ іноземного виробництва – 75 % (15 ЛЗ). Вітчизняні ЛЗ складають лише 25 % від загальної кількості (% ЛЗ). Але варто зауважити, що вітчизняні ЛЗ виготовляються тільки з однією діючою речовиною, а саме рибавірін у дозі 200 мг, що не дає якісної оцінки фармацевтичного ринку. До того ж слід зазначити, що рибавірін застосовується виключно у складі комплексної терапії при ГС, ускладнених тяжкими ураженнями печінки як додаткова терапія.

Здійснивши аналіз асортименту, ми визначили що найбільша кількість представлених ЛЗ для лікування ГС на фармацевтичному ринку України виготовлена такими країнами як Індія (40%), Україна (25%), Швейцарія (15%), США (10%), Велика Британія (5%), Канада (5%) (рис. 4.1).

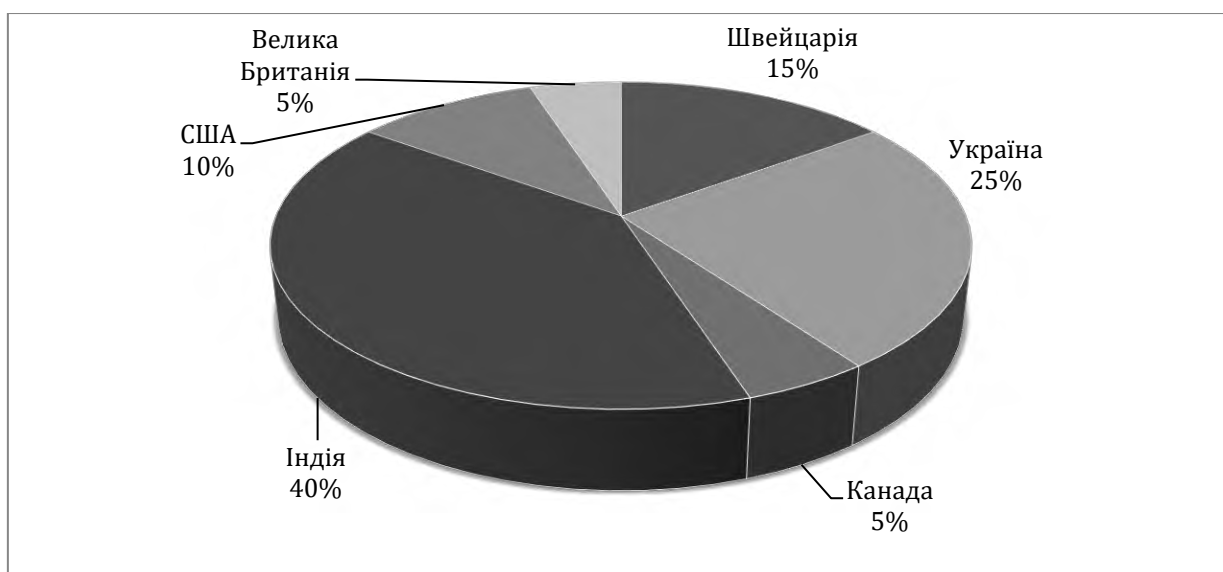


Рис. 4.1. Країни-виробники протівірусних препаратів на фармацевтичному ринку України

Визначено, що препарати для лікування ВГ представлені 2 лікарськими формами: таблетки (75%), капсули (25%). Лікарська форма капсули представлена виключно вітчизняними виробниками і наявна лише для ЛЗ групи рибавіріну.

При дослідженні виявлено, що ринок противірусних ЛЗ для лікування ГС в Україні має досить обмежений асортимент та на 75% імпортозалежний. За таких умов, лікування хворих на ВГ залежить від своєчасних поставок ЛЗ із-за кордону та наявності у хворих коштів на лікування.

4.2 Розрахунок вартості лікування вірусного гепатиту С із застосування ПППД

На наступному етапі нашого дослідження ми провели аналіз фармацевтичного ринку України стосовно наявності та вартості препаратів для лікування ВГС.

Проведений моніторинг роздрібних цін противірусних ЛЗ для лікування ВГС дозволив зробити висновок, що цінова політика на дані ЛЗ не рівнозначна. Мінімальну ціну має препарат «Рибавірин – Астрафарм» (ТОВ "АСТРАФАРМ", Україна). Проте, цей ЛЗ не відноситься до пангенотипних та використовується для комбінованого лікування з пегінтерфероном альфа-2а, який показаний пацієнтам з коінфекцією ВІЛ-ВГС, та в комплексному лікуванні ГС, який ускладнюється цирозом печінки. Серед монопрепаратів ПППД мінімальну ціну має «Софген» (Гетеро Лабз Лімітед, Індія) – 2028,95 грн., максимальну — «Вільвіо» (ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія) - 27275 грн.

Дані стосовно наявності та вартості препаратів для лікування ВГС представлені у табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Ціни на ЛЗ противірусної дії для лікування ВГС

№ з/п	Торгова назва	Лікарська форма	Заявник	Ціна в Україні
J05A P01 Рибавірін				
1	Копегус	таблетки по 200 мг, № 168	Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія	1454,82
2	Віроріб	капсули по 200 мг, №100	ТОВ "КУСУМ ФАРМ", Україна	-*
3	Рибавірін – астрафарм	капсули по 200 мг, №60	ТОВ "АСТРАФАРМ", Україна	409,90
4	Лівел	капсули по 200 мг, №50	ТОВ "ВАЛАРТІН ФАРМА", Україна	330,00
5	Рибарин	капсули по 200 мг № 10, № 30, № 40, № 100	ТОВ "Фарма Старт", Україна	-*
6	Гепавірін	таблетки, вкриті оболонкою, по 200 мг № 140 та № 30 у флаконах	Фармасайнс Інк., Канада	-*
J05A P07 Даклатасвір				
7	Вірдак 60	таблетки по 60 мг № 28	Гетеро Лабз Лімітед, Індія	2900,00
8	Майдекла	таблетки по 60 мг № 28	Майлан Лабораторіс Лімітед, Індія	-*
J05A P08 Софосбувір				
9	Вірсо	таблетки по 400 мг № 28	Страйдс Фарма Сайенс Лімітед, Індія	4986,00
10	Софген	таблетки по 400 мг № 28	Гетеро Лабз Лімітед, Індія	2200,00
11	Гепцинат	таблетки, вкриті оболонкою, по 400 мг № 28	Натко Фарма Лімітед, Індія	-*
12	Совалді	таблетки по 400 мг № 28	Гілеад Сайєнсиз, Інк., США	-*

Продовження табл. 4.2

J05A P09 Дасабувір				
13	Вірелакір	таблетки по 250 мг № 56	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія	2375,00
J05A P51 Софосбувір та ледіпасвір				
14	Харвоні	таблетки по 90 мг/400 мг; № 28	Гілеад Сайєнсиз, Інк., США	12024,00
15	Вірпас	таблетки по 90 мг/400 мг № 28	Страйдс Фарма Сайєнс Лімітед, Індія	5390,00
16	Софген-Л	таблетки по 90 мг/400 мг № 28	Гетеро Лабз Лімітед, Індія	5200,00
17	Кюрлед-ЛПІ	таблетки по 90 мг/400 мг № 28	Страйдс Фарма Сайєнс Лімітед, Індія	-*
J05A P53 Омбітасвір, парітапревір та рітонавір				
18	Вільвіо	таблетки по 12,5 мг/75,0 мг/50,0 мг № 56	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія	27275,00
J05A P55 Софосбувір та велпатасвір				
19	Велпанал	Таблетки, вкриті оболонкою, по 400 мг/100 мг; № 28	Натко Фарма Лімітед, Індія	7800,00
J05A P56 Софосбувір та дакталасвір				
20	Гепцинат Плюс	Таблетки по 400 мг/60 мг; № 28	Натко Фарма Лімітед, Індія	5810,00

* - відсутній в аптеках України у період аналізу.

Для оцінки вартості фармакотерапії ВГС були проведені розрахунки вартості однієї добової дози ПППД (табл. 4.3 та рис. 4.2.).

Таблиця 4.3

Розрахунки вартості однієї добової дози ЛЗ для лікування ГС

ЛЗ	Розрахунки
Копегус	$1454,82 / 168 * 5 = 43,30$ грн
Рибавірин –астрафарм	$409,90 / 60 * 2 = 13,70$ грн
Лівел	$330,00 / 50 * 4 = 26,00$ грн
Вірдак 60	$2900,00 / 28 * 1 = 103,60$ грн
Вірсо	$4986,00 / 28 * 1 = 178,10$ грн
Софген	$2200,00 / 28 * 1 = 78,60$ грн
Вірелакір	$2375,00 / 56 * 2 = 84,80$ грн
Харвоні	$12024,00 / 28 * 1 = 429,40$ грн

Продовження табл. 4.3

Вірпас	$5390,00 / 28 * 1 = 192,50$ грн
Софген-Л	$5200,00 / 28 * 1 = 185,70$ грн
Вільвіо	$27275,00 / 56 * 2 = 974,10$ грн
Велпанал	$7800,00 / 28 * 1 = 278,60$ грн
Гепцинат Плюс	$5810,00 / 28 * 1 = 207,50$ грн

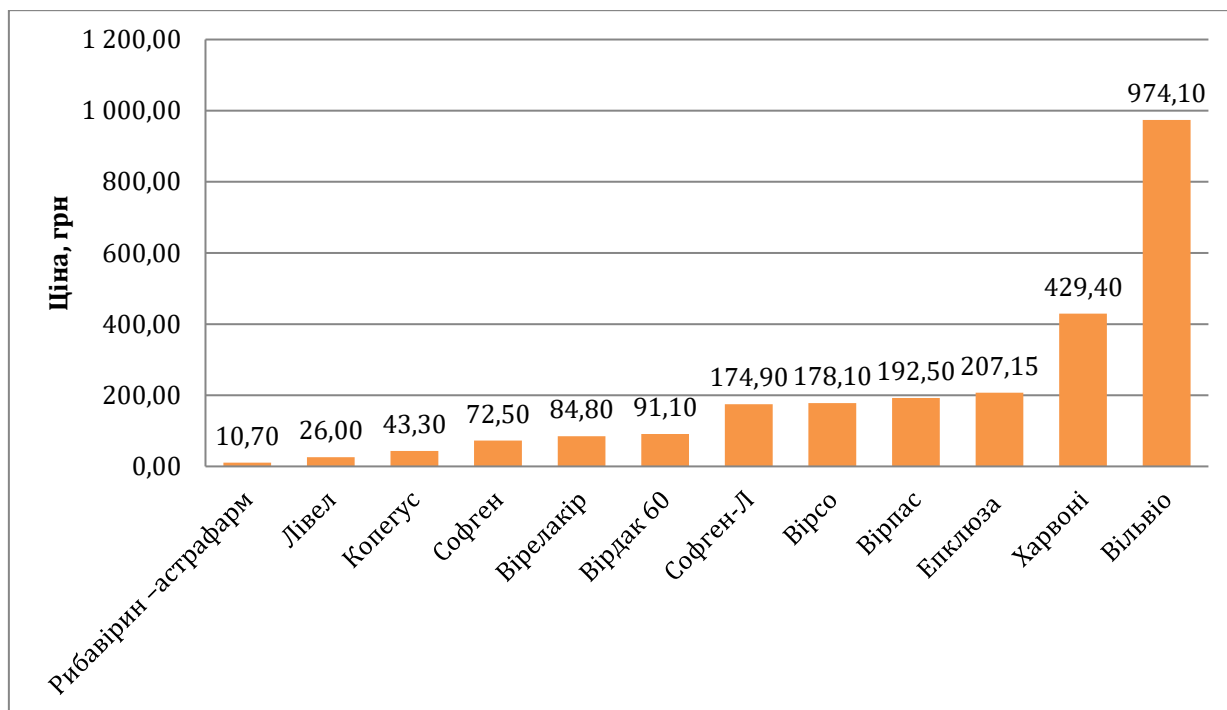


Рис. 4.2 Результати аналізу вартості добової дози ПППД

За результатами, наведеними вище (рис. 4.2), можна зробити висновок що вартість лікування на один день препаратами ПППД знаходяться в діапазоні від 13,70 грн Рибавірин – Астрафарм (ТОВ "АСТРАФАРМ", Україна) до 974,10 грн Вільвіо (ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія). Але варто зазначити що препарати Рибавірин – астрафарм (ТОВ "АСТРАФАРМ", Україна), Лівел (ТОВ "ВАЛАРТІН ФАРМА", Україна) та Копегус (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія), що мають найменшу вартість на фармацевтичному ринку України є допоміжними в фармакотерапії ВГС. Серед монопрепаратів найнижча вартість середньої добової дози зафіксована для «Софген» (Гетеро Лабз Лімітед, Індія) 78,60 грн, максимальна - 974,10 грн. для «Вільвіо» (ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія). Слід

зауважити що препарати мають досить високу вартість, яка накладається на пацієнта, і зменшує доступність препарату.

З метою дослідження економічної доступності фармакотерапії ГС, на наступному етапі дослідження нами були зроблені розрахунки вартості курсу лікування за схемами алгоритмів лікування пацієнтів з ВГС 1 генотипу згідно з Стандарту медичної допомоги при вірусних гепатитах С, який затверджений Наказом Міністерства охорони здоров'я України №51 від 15 січня 2021р. [9].

За основу дослідження ми обрали рекомендовану схему лікування ВГС за генотипом 1a та 1b, неускладненого цирозом печінки та з розвитком патології цирозу. Розрахунок проводився для всіх ЛЗ даної групи, що є в роздрібній продажі в аптеках України [31].

Таблиця 4.4

Аналіз показників вартості курсів лікування

Популяція	Схема лікування	Min	Max
Пацієнти, інфіковані вірусом гепатиту С (ВГС) генотипу 1, які раніше не отримували лікування			
Генотип 1a, без цирозу печінки	СОФ/ЛЕД × 8– 12 тижнів*	9 792,00	36 072,00
	ОМБ/ПТВ/р +ДАС +РБВ ×12 тижнів	89 910,00	93 314,50
Генотип 1b, без цирозу печінки	СОФ/ЛЕД × 8– 12 тижнів*	9 792,00	36 072,00
	ОМБ/ПТВ/р +ДАС +РБВ ×12 тижнів	88 950,00	-
Пацієнти з гепатитом С (ВГС) генотипу 1, які раніше отримали противірусну терапію Пег-ІФН та РБВ без досягнення СВВ			
Генотип 1a, з цирозом печінки	СОФ/ЛЕД+РБВ × 12 тижнів	15 648,00	40436,50
	СОФ/ЛЕД × 24 тижні	29 376,00	72144,00
	СОФ/ЛЕД+РБВ × 24 тижні за наявності предикторів негативної відповіді на лікування	31 296,00	79418,10
	ОМБ/ПТВ/р +ДАС +РБВ ×24 тижні	185 174,10	179 820,00
Генотип 1b, із цирозом печінки	СОФ/ЛЕД+РБВ × 12 тижнів	15 648,00	40 436,50
	СОФ/ЛЕД × 24 тижні	29 376,00	72 144,00
	СОФ/ЛЕД+РБВ × 24 тижні за наявності предикторів негативної відповіді на лікування	31 296,00	79 418,10
	ОМБ/ПТВ/р +ДАС +РБВ ×12 тижнів	89 910,00	93 314,50

Згідно даних таблиці, можна зробити висновок що лікування гепатиту С є досить дороговартісним. Пацієнтам які інфіковані ВГС генотипу 1a 1b, без цирозу печінки, які раніше не отримували лікування потрібно заплатити за лікування протягом 8 - 12 тижнів від 9792,00 (СОФ/ЛЕД) до 93314,50 (ОМБ/ПТВ/р +ДАС +РБВ) (табл. 3.4.), а пацієнтам з генотипом 1a та 1b з цирозом печінки та які раніше отримували противірусну терапію Пег-ІФН та РБВ без досягнення СВВ потрібно витратити на лікування від 12 до 24 тижнів від 15648,00 грн. (СОФ/ЛЕД+РБВ) до 185174,10 (ОМБ/ПТВ/р +ДАС +РБВ). Такі показники вартості курсу лікування зумовлені імпртозалежністю препаратів які входять до схем лікування.

В той же час, потрібно пам'ятати, що лікування протягом 8 тижнів , що має мінімальну вартість, застосовується у хворих, що мають легкий перебіг захворювання. Проте за рахунок переважно прихованого перебігу ГС і несвоєчасного звертання до лікарів, найчастіше застосовується лікування протягом 12 або навіть 24 тижнів. Висока вартість лікування унеможливорює доступність терапії для абсолютно кожного хворого.

4.3 Розрахунок вартості лікування вірусного гепатиту В

Лікування хворих на вірусний гепатит В проводиться відповідно Стандарту медичної допомоги при вірусних гепатитах В, який затверджений Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 49 від 15 січня 2021р. [8].

Згідно цього документу, який базується на кращих міжнародних підходах, рекомендуються нові схеми лікування з застосуванням наступних препаратів:

1. пегільовані інтерферони або комбінація інтерферонів та рібавірина;
2. безінтерференова терапія противірусними препаратами прямої противірусної дії (ПППД) - нуклеозидні/нуклеотидні аналоги [8].

Раніше стандартом лікування вірусного гепатиту В був 48-тижневий курс пегелірованого інтерферону (PEG-INF). З появою ПППД тривалість курсу лікування скоротилася до 12 тижнів, покращилися показники

досягнення стійкої вірусологічної відповіді (більше 95%), значно зменшилася кількість побічних ефектів [5].

Розрахунок вартості лікування вірусного гепатиту В із застосування пегільованого інтерферону α -2a представлений у таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Вартість лікування ВГВ із застосування ПЕГ інтерферону α -2a

Препарат	Дозування	Курс лікування	Ціна за 1 уп	Ціна на курс лікування
Пегільований інтерферон альфа	180 мкг на тиждень	48 тижнів	3868.00 грн	185 664 грн

Слід зазначити, що станом на грудень 2022 цей препарат в Україні відсутній.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ для лікування вірусного гепатиту В у дорослих використовується терапія тенофовіром (300 мг на день протягом 1 року) або ентекавіром (щодня 0,5 мг або 1,0 мг протягом 1 року), тому що вони є найбільш сильними противірусними препаратами проти вірусу гепатиту В.

Розрахунок вартості лікування вірусного гепатиту В із застосування нуклеозидних та нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази представлений у табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Вартість лікування ВГВ із застосування ПППД

Препарат	Дозування	Курс лікування	Ціна за 1 уп	Ціна на курс лікування
Ентекавір	0,5 мг на день	1 рік	2050.00 грн. (№ 30)	24 600 грн.
Ентекавір	1,0 мг на день	1 рік	3099.00 грн. (№30)	37 188 грн.
Тенофовір	300 мг на день*	1 рік	1950.00 грн. (№ 30)	23 400 грн.

* 300 мг тенофовіру дизопроксил фумарату еквівалентно 245 мг тенофовіру дизопроксилу або 136 мг тенофовіру

Проведений розрахунок свідчить, що вартість даної схеми лікування нижча за схему лікування із застосуванням ПЕГ інтерферону α -2a.

Висновки до розділу 4

1. Сучасні схеми лікування вірусних гепатитів є коротшими та ефективнішими за минулі.
2. Аналіз асортименту фармацевтичного ринку станом на грудень 2021 р. показав, що асортимент ЛЗ, які використовуються у фармакотерапії ВГ, представлений сімома групами 4 рівня АТХ-класифікації.
3. Відзначено, що 55% підгруп ЛЗ налічують лише одне торгове найменування ЛЗ. Зокрема, до таких груп відносяться: J05AP09 дасабувір («Вірелакір», Швейцарія), J05AP53 омбітасвір, парітапревір та рітонавір («Вільвіо», Швейцарія), J05AP55 софосбувір та велпатасвір («Епклюза», США). Група J05AP07 даклатасвір налічує 2 торгових найменувань, групи J05AP08 софосбувір і J05AP51 софосбувір та ледіпасвір представлені на фармацевтичному ринку України 4-ма ЛЗ у кожній групі та група J05AP01 рибавірін представлена 7-ма ЛЗ.
4. Ринок протівірусних ЛЗ для лікування ВГ в Україні має досить обмежений асортимент та на 75% імпортозалежний. За таких умов, лікування хворих на ВГ залежить від своєчасних поставок ЛЗ із-за кордону та наявності у хворих коштів на лікування.
5. Щодо вартості лікування вірусного гепатиту В із застосування ентакавіру і тенофовіру, можна підкреслити, що вартість даної схеми лікування нижча за схему лікування із застосуванням ПЕГ інтерферону α -2 α .
6. Наразі фармацевтичний ринок має досить обмежену кількість ЛЗ для лікування ВГС, що в свою чергу унеможливорює надання більш доступної медичної допомоги. Існують нові комбінації препаратів які дозволені в ЄС, але не зареєстровані в Україні. Пацієнтам фізично доступний обмежений перелік імпортованих препаратів за досить високу ціну.

ВИСНОВКИ

1. Проведений літературний огляд сучасної літератури показав, що вірусні гепатити займають одне з провідних місць в структурі інфекційних захворювань. Їх розповсюдженість, великі економічні збитки, які вони призводять суспільству в результаті несприятливих варіантів перебігу та виходів, аж до летальних випадків, обумовлюють їх медичну та соціальну значущість.
2. Аналіз поширення вірусних гепатитів у світі та країнах Європи показав, що поширеність носіїв HBsAg коливалася від 0,1% в Ірландії до 4,4% в Румунії. Поширеність анти-HCV у населення коливалася від 0% у Хорватії до 3,9% в Італії. Слід зазначити, що багато країн не мають даних достатньої якості про поширеність вірусних гепатитів. Тому, особливо підкреслюється нагальна потреба у покращенні моніторингу вірусних гепатитів у багатьох регіонах Європи.
3. В Україні натеper склалася нестійка епідемічна ситуація щодо HBV-інфекції. Частка ГГВ в Україні (за матеріалами офіційної реєстрації) набагато більша, ніж в ЄС, через можливий суттєвий «недооблік» випадків ХГВ, зокрема, через відсутність унормованих діагностичних критеріїв, відповідно до яких випадок ГВ відносять до «гострого», «хронічного», або «невідомого»
4. У січні 2021 року МОЗ України затвердило «Стандарти медичної допомоги» для лікування вірусних гепатитів у дорослих та дітей. Особливий акцент в нових Стандартах робиться на заходах із попередження інфікування вірусними гепатитами та визначення переліку осіб, що знаходяться в групах ризику.
5. Стандарти скасовують застарілі уніфіковані клінічні протоколи, у яких були рекомендовані застарілі схеми лікування вірусних гепатитів пегільованими інтерферонами і складний алгоритм обстеження.

6. Стандартом лікування вірусного гепатиту В раніше був 48-тижневий курс пегелізованого інтерферону (PEG-INF). Поява ПППД дозволила скоротити тривалість курсу лікування до 12 тижнів, покращити показники досягнення стійкої вірусологічної відповіді (більше 95%), значно зменшити кількість побічних ефектів.
7. Аналіз асортименту українського фармацевтичного ринку за даними державного реєстру лікарських засобів показав, що станом на грудень 2021 р. зареєстровано 20 ЛЗ прямої противірусної дії для лікування ВГС.
8. Розрахунок вартості лікування вірусного гепатиту В із застосування нуклеозидних та нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази показав, що вартість даної схеми нижча за схему лікування із застосуванням ПЕГ інтерферону α -2 α та більш ефективною.
9. Економічна доступність противірусної терапії із препаратами, що входять до рекомендованих переліків для лікування ВГС, є досить низькою. Викликає значне занепокоєння часткова імпортозалежність даного сегменту ринку та відсутність вітчизняних аналогів ЛЗ для основних схем лікування.
10. Наразі фармацевтичний ринок має досить обмежену кількість ЛЗ для лікування ВГС, що в свою чергу унеможливорює надання більш доступної медичної допомоги. Існують нові комбінації препаратів які дозволені в ЄС, але не зареєстровані в Україні. Пацієнтам фізично доступний обмежений перелік імпортованих препаратів за досить високу ціну
11. Проведені дослідження є підставою для подальшого клініко–фармацевтичного вивчення, розробки і впровадження принципів оптимізації сучасних інтерферонових та безінтерферонових схем лікування вірусних гепатитів В та С, що сприятиме підвищенню ефективності та безпеки лікування вірусних гепатитів

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.11.003>
2. Prevention & control of viral hepatitis infection: framework for global action. WHO/HSE/PED/HIP/GHP 2012.1. – 24 p. [Електронний ресурс]. – Режим доступу:http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130012/WHO_HSE_PED_HIP_GHP_2012.1_eng.pdf;jsessionid=80C866CC2D40BE1F43BF476889B84E9E?sequence=1
3. World Health Organization. Hepatitis B vaccines. Wkly Epidemiol. Rec. – 2017. – No27; 92. – P. 369-392 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255841/wer9227.pdf?sequence=1>
4. World health organization. Global hepatitis report, 2017. Geneva: who, 2017. – [електронний ресурс]. – режим доступу: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255017/WHO-HIV-2017.06-eng.pdf?sequence=1>
5. Progress report on access to hepatitis c treatment. Focus on overcoming barriers in low- and middle-income countries. March 2018. World Health Organization 2018. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260445/WHO-CDS-HIV-18.4-eng.pdf?sequence=1>
6. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/virusni-gepatiti/tipi-virusnikh-gepatitiv/gepatiti-b-i-d>
7. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/virusni-gepatiti/tipi-virusnikh-gepatitiv/gepatit-c>
8. Наказ МОЗ України від 15.01.2021 № 49 "Про затвердження стандартів медичної допомоги при вірусному гепатиті В у дорослих" https://moz.gov.ua/uploads/5/28271-dn_49_15_01_2021_dod.pdf

9. Наказ МОЗ України від 15.01.2021 № 51 "Про затвердження стандартів медичної допомоги при вірусному гепатиті С у дорослих"
https://moz.gov.ua/uploads/5/28274-dn_51_15_01_2021_dod.pdf
10. Systematic review on hepatitis B and C prevalence in the EU/EEA
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/systematic-review-hepatitis-B-C-prevalence.pdf>
11. Глобальна епідеміологія вірусного гепатиту
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389357/>
12. Гепатит С: лікування
<https://www.gesundheit.gv.at/krankheiten/leber/hepatitis-c-therapie-nachsorge>
13. Лікування хронічного гепатиту С <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29316001/>
14. Глобальні зміни в поширеності вірусу гепатиту с в період з 2015 по 2020 рік: модельне дослідження
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468125321004726?dgcid=author#fn1>
15. Вірусні гепатити <http://hepatology.org.ua/uk/virusni-hepatyty-v-shemah-tablyttsyah-i-malyunkah/>
16. Романова, Е.А. гепатит. Діагностика, профілактика, ефективні методи лікування / Е.А Романова. - м .: аст, 2017. - 312 с.
17. Шувалова Є. П Інфекційні хвороби. Гепатит В - 2005 – 78 с.
18. Hagberg H., Wennerholm U. B., Savman K. // Current Opinion in Infection Disease». – 2015. - Vol. - № 3. - P. 301-306.
19. Вірусні гепатити/Ю.П. Харченко та ін. – Одеса: ОГМУ, 2006. – 219 с.
20. Скрипник І.М., Мельник Т.В., Потяженко М.М. Клінічна гепатологія: Навчальний посібник. – Полтава: Дивосвіт, 2007. – 424 с
21. Вірусні гепатити: клініка, діагностика, лікування / За ред. Ю.В. Лобзина. - 2006. - 192 с.
22. Возіанова Ж.І. Інфекційні хвороби: В 3 т. - К.: Здоров'я, 2000. - Т. 1. - 896с.

23. Алгоритм дії лікаря при наданні медичної допомоги хворим на вірусний гепатит С / Підгот. В. Безшейко. Укр. мед. часопис. 2014. № 4 (102). VII–VIII. С. 178-185.
24. European Association for the Study of the Liver, 2022 <https://easl.eu/>
25. Гострий вірусний гепатит С <https://empendium.com/ua/chapter/B27.II.7.1.3>.
26. Хронічний вірусний гепатит В <https://empendium.com/ua/chapter/B27.II.7.2>.
27. Simplified HCV Treatment <https://www.hcvguidelines.org/treatment-naive/simplified-treatment>
28. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection
<https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/HepB-English-report.pdf&ved=2ahUKEwiL6onHyv33AhXjs4sKHSoJBQkQFnoECA4QAQ&usg=AOvVaw3NToAp4fPNxRL24wS9ZkiH>
29. Comparison of clinical practice guidelines for the management of hepatitis B
<https://www.e-cmh.org/journal/view.php?doi=10.3350/cmh.2020.0049>
30. Підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації/ За ред. проф. О.В. Тяжкої/ Видання 3 – тє.- Вінниця: Нова Книга, 2009. – 1136 с.
31. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. - Режим доступу: www.drlz.kiev.ua (дата звернення: 23.11.2022)

ДОДАТКИ

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА НОРМАЛЬНОЇ ТА ПАТОЛОГІЧНОЇ ФІЗІОЛОГІЇ**



**V науково-практична internet-конференція
з міжнародною участю**

**«МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ І
ХВОРОБ ТА ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ»**

**17 ЛИСТОПАДА 2022
ХАРКІВ – Україна**

Продовж. додатку А

УДК 615.1:616 (043.2)

Редакційна колегія: Заслужений діяч науки і техніки України, проф. Котвіцька А. А., проф. Владимірова І. М., проф. Кононенко Н. М.

Укладачі: проф. Рибак В. А., Волохов І. В.

Посвідчення Державної наукової установи «Український інститут науково-технічної експертизи та інформації» № 595 від 02.08.2021 р.

Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція : тези доповідей V науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю (17 листопада 2022 р.). – Х. : Вид-во НФаУ, 2022. – 341 с.

Збірник містить матеріали V Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція». В матеріалах конференції розглянуто сучасні проблеми медицини і фармації: молекулярні основи патології, клітинні та гуморальні механізми розвитку захворювань; роль генетичних факторів у патогенезі захворювань; механізми розвитку патологічних процесів і хвороб; вікова патофізіологія; проблемні аспекти хвороб цивілізації; клінічна патофізіологія; питання викладання патофізіології; експериментальна терапія найбільш поширених захворювань; фармакологічна корекція патологічних процесів; проблеми та перспективи створення лікарських препаратів різної спрямованості дії (лікувально-косметичних, гомеопатичних, ветеринарних, екстемпоральних); інформаційні технології і автоматизація наукових досліджень з розробки лікарських засобів; створення нутрицевтичних засобів та виробів медичного призначення; маркетингові дослідження сучасного фармацевтичного ринку; нанотехнології у фармації; таргетна терапія захворювань людини; трансляційна медицина; новітні технології діагностики та лікування; біомедичні технології; вплив сучасних технологій на здоров'я людини; актуальні питання фізичної реабілітації та сучасні технології збереження здоров'я людини; ментальне здоров'я та інновації у медико-психологічній реабілітації військовослужбовців в умовах воєнного стану; глобальні проблеми громадського здоров'я.

Для широкого кола наукових і практичних працівників медицини та фармації.

UDC 615.1:616 (043.2)

Editorial board: Honored worker of science and technology of Ukraine, prof. Kotvitska A. A., prof. Vladymyrova I. M., prof. Kononenko N. M.

Compilers: prof. Rybak V. A., Volokhov I. V.

Certificate of the State scientific organization «Ukrainian Institute of Scientific and Technical Expertise and Information» № 595 dated 02.08.2021.

Mechanisms of pathological processes development and diseases, their pharmacological correction : collected papers of Vth scientific and practical internet-conference for the international participation (November 17, 2022). – Kh. : NUPh, 2022. – 341 p.

Collected papers includes the materials of Vth scientific and practical internet-conference for the international participation «Mechanisms of pathological processes development and diseases, their pharmacological correction». The modern problems of pathophysiology were considered the materials of the Conference: molecular basis of pathology, cellular and humoral mechanisms of disease development; role of genetic factors in the pathogenesis of diseases; mechanisms of pathological processes and diseases development; age-related pathophysiology; problematic aspects of the diseases of civilization; clinical pathophysiology; issues of pathophysiology teaching; experimental therapy of the most common diseases; pharmacological correction of pathological processes; problems and prospects for the development of medicines with different orientation of action (medical and cosmetic, homeopathic, veterinary, and extemporaneous preparation); information technology and automation of scientific research on drug create; development of nutraceutical drugs and products for medical purpose; marketing research of the modern pharmaceutical market; nanotechnology in pharmacy; targeted therapy of human diseases; translational medicine; the latest diagnostic and treatment technologies; biomedical technologies; impact of modern technologies on human health; current issues of physical rehabilitation and modern technologies for preserving human health; mental health and innovations in medical and psychological rehabilitation of military personnel under martial law; global public health issues. For a wide audience of scientific and practitioners of medicine and pharmacy.

UDC 615.1:616 (043.2)

© NUPh, 2022

Продовж. додатку А

Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція : тези доповідей
V науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю (17 листопада 2022 р.)

Tolstun D.A. Hypercapnic hypoxia as a way to prevent diabetes	52
Trysack N.S., Bashmakov I.D. The significance of mitophagy in the development of alcohol-associated liver damage	54
Авад А.А.Дж.А., Король В.В., Ібрагімова С.Дж. кизи Перспективи вивчення кмину звичайного	55
Авраменко А.О., Короленко Р.М., Смоляков С.М., Дерменжи Е.В. Вплив тривалих військових дій на показники рівня кислотності у пацієнтів із хронічним неатрофічним гастритом	57
Андрієнко Н.В., Сагайдак-Нікітюк Р.В. Теоретичні засади клімату психосоціальної безпеки в трудовому колективі аптечного закладу	59
Антоненко Д.О., Мокрякова М.І. Вплив хронічного стресу на організм студентів медиків	60
Асанов Е.О., Діба І.А., Голубова Ю.І., Асанова С.О. Зміни легеневої гемодинаміки при застосуванні гіпоксичних тренувань у хворих похилого віку з хронічним обструктивним захворюванням легень	62
Бабійчук Л.В., Бабійчук В.Г., Коваль С.М., Кандибо І.В. Динаміка зміни глюкози крові у щурів різних вікових груп на моделі стрес індукованої артеріальної гіпертензії	64
Багацька Н.В. Особливості хромосомного апарату дівчат з аномальними матковими кровотечами	66
Бакурова А.А., Сайко І.В. Організація виробництва розчину етамбутолу гідрохлориду для парентерального застосування	69
Басанець Є.О., Москаленко О.В. Новий підхід до синтезу хіральних 2-заміщених азетидинів як перспективних білдинг-блоків для потенційних фармацевтичних субстанцій	70
Безруков В.В., Купраш Л.П., Сикало Н.В., Пантелеймонова Т.М. Кардіопротекторний ефект сумісного застосування АТФ і молсидоміну на функцію міокарда дорослих і старих щурів	72
Бейбутова Р.Ш., Місюрьова С.В. Порівняльне вивчення сучасних схем лікування вірусних гепатитів	75
Білошапка А.В., Оліфіренко Д.Є., Бутко Я.О. Аналіз частоти виникнення головного болю та переваги застосування знеболюючих препаратів у опитуваного населення	77
Бойко І.С., Калінін Д.Е., Марченко І.А. Поширення гострої респіраторної інфекції у зв'язку зі зміною місяця проживання	79
Болдарь Г.Є., Волкова А.В., Аксьонова Є.В. Аналіз особливостей правового статусу національної служби здоров'я України	81
Бондаренко М.О. Деякі механізми впливу бісфенолу А на структуру і функції печінки	83
Бондаренко О.О., Бабійчук В.Г., Бабійчук Г.О., Мамонтов В.В. Особливості ультраструктурної архітекτονіки ендотеліоцитів кровоносних капілярів міокарда молодих щурів з ожирінням на тлі охолодження (–120°C)	85
Бондарович М.О., Гаєвська Ю.О., Бабенко Н.М., Дубрава Т.Г., Останков М.В., Гольцев А.М. Вплив низьких температур на субпопуляційний склад аденокарциноми Ерліха	88

ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ СУЧАСНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ

Бейбутова Р. Ш., Місюрьова С. В.

*Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна
mis.svetlana@i.ua*

Вступ. Вірусні гепатити (ВГ) займають одне з провідних місць в структурі інфекційних захворювань. Їх розповсюдженість, великі економічні збитки, які вони призводять в результаті несприятливих варіантів перебігу та виходів, аж до летальних випадків, обумовлюють їх медичну та соціальну значущість. Серед вірусних гепатитів найбільшу проблему представляють вірусні гепатити В (ВГВ) та С (ВГС), які призводять до 96% всіх смертей, пов'язаних з цирозом печінки. Досвід європейських держав свідчить, що для усунення проблем, пов'язаних із гепатитом В і С, необхідно забезпечити реалізацію політики у сфері боротьби щодо своєчасної профілактики, діагностики, реєстрації та лікування хворих шляхом об'єднання зусиль усіх органів державної влади та громадськості.

Мета. Проведення клініко-фармакологічного аналізу сучасних схем лікування вірусних гепатитів.

Матеріали та методи. Був проведений аналіз нових Стандартів медичної допомоги при вірусних гепатитах, які затверджені Наказами Міністерства охорони здоров'я України № 49 та №51 від 15 січня 2021р. Ці документи базуються на кращих міжнародних підходах – оновлюють та спрощують алгоритми діагностики та лікування, впроваджують нові схеми лікування, виводять на перший план профілактику захворювання і дозволяють швидше визначати необхідність лікування пацієнтів, які його потребують, не очікуючи тяжких уражень печінки.

Результати та їх обговорення. Нові Стандарти скасовують застарілі уніфіковані клінічні протоколи, у яких були рекомендації щодо використання застарілих схем лікування (пегільовані інтерферони) і складного алгоритму обстеження. Загалом у Стандартах висвітлено основні питання, які стосуються: скринінгу на маркери ВГ; діагностики та лабораторного супроводу пацієнтів із ВГ; критеріїв встановлення діагнозу гострого чи хронічного ВГ; лікування пацієнтів із ВГ, а також із коінфекціями ВІЛ, туберкульозом, хронічною нирковою недостатністю; особливостей візиту до лікаря під час та після лікування.

Зміни у Стандартах дозволяють забезпечити раннє виявлення пацієнтів із захворюваннями на вірусні гепатити, зменшити кількість втрачених з-під нагляду пацієнтів та сприятимуть негайному початку лікування.

Особливий позитив – спрощення маршруту пацієнта. Якщо раніше необхідно було робити низку дорогих специфічних аналізів для того, щоб лікар міг призначити схему лікування, то тепер лікар може призначати препарат відразу після підтвердження діагнозу з мінімальним необхідним обсягом додаткових обстежень. Таким чином пацієнт не витратить свій час та кошти

на дороге обстеження. Саме ця причина була найпоширенішою, чому пацієнти не зверталися за лікуванням.

Ще одним великим проривом є те, що відтепер Стандарти дозволяють проводити лікування вірусних гепатитів будь-якому лікарю, який пройшов відповідне навчання. Це також допоможе наблизити послуги до пацієнта та покращити доступ до лікування.

Окремий акцент в нових Стандартах робиться на заходах із попередження інфікування вірусними гепатитами та визначення переліку осіб, яким рекомендоване тестування: визначено перелік осіб, які мають проходити тестування на вірусний гепатит В, та зазначено, що всі особи мають принаймні один раз в житті пройти обстеження на вірусний гепатит С і регулярно його повторювати, якщо є фактори ризику.

Проведений клініко-фармакологічний аналіз сучасних схем лікування вірусних гепатитів у дорослих показав, що для лікування пацієнтів, хворих на ВГВ, рекомендовані препарати прямої противірусної дії (ПППД) - нуклеозидні/нуклеотидні аналоги та/ або інтерферони (Пегінтерферон альфа-2а). Для придушення реплікації вірусу гепатиту В відповідно до рекомендацій ВООЗ використовується терапія тенофовіру або ентекавіру, тому що вони є найбільш сильними противірусними препаратами проти вірусу гепатиту В.

Дорослим пацієнтам з хронічним гепатитом С, які не піддаються лікуванню пегільованими інтерферонами або комбінацією інтерферонів та рибавірина, рекомендується проводити безінтерферонову терапію противірусними препаратами прямого дії (ПППД), схеми та тривалість лікування якої залежать від генотипу вірусу С. Згідно сучасних рекомендацій застосовують такі ПППД – софосбувір/ледіпасвір, софосбувір/велпатасвір або софосбувір + даклатасвір. У пацієнтів, які раніше не отримували лікування, тривалість терапії складає 12 тижнів. У пацієнтів, які раніше отримували лікування пегінтерфероном альфа та рибавірином, тривалість терапії складає 12 тижнів, якщо у схему лікування додається рибавірин, або 24 тижні при використанні схеми без рибавіріну.

Головна тенденція сьогодення - скорочення періоду терапії до 6-8 тижнів та використання пангенотипових ПППД, що застосовуються без комбінації з пегільованими інтерферонами.

Висновки. Проведений аналіз сучасних схем лікування вірусних гепатитів є підставою для подальшого клініко-фармацевтичного вивчення, розробки і впровадження принципів оптимізації сучасних інтерферонових та безінтерферонових схем лікування вірусних гепатитів В та С. Впровадження даних принципів і положень у практичну медицину та фармацію сприятиме підвищенню ефективності та безпеки лікування вірусних гепатитів.

Ключові слова. Вірусні ураження печінки, епідеміологія вірусних гепатитів, пегільований інтерферон, препарати прямої противірусної дії.

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
В.о. завідувачки кафедри
клінічної фармакології та
клінічної фармації

Тетяна САХАРОВА
“ 02 ” вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Рози БЕЙБУТОВОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Клініко-фармакологічний аналіз фармакотерапії вірусних гепатитів відповідно до сучасних рекомендацій»,
керівник кваліфікаційної роботи: Світлана МІСЮРЬОВА, к.фарм.н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «14» жовтня 2022 року № 227.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи:
Вірусні гепатити, епідеміологія вірусних гепатитів, стандарти лікування гепатитів, економічна ефективність різних схем, інтерферони, тенофовір, ентекавір.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):
аналіз сучасних даних про вірусні ураження печінки та підходи до їх лікування, епідеміологія вірусних гепатитів в світі, країнах Європі та Україні, аналіз сучасних схем лікування вірусних гепатитів та порівняльний аналіз економічної ефективності різних схем лікування хворих на гепатит В.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
8 таблиць, 2 рисунки.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРИЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Світлана МІСЮРЬОВА, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	02.09.2022	02.09.2022
2	Світлана МІСЮРЬОВА, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	02.09.2022	02.09.2022
3	Світлана МІСЮРЬОВА, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	02.09.2022	02.09.2022

7. Дата видачі завдання: 02.09.2022

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Планування розділів кваліфікаційної роботи. Написання вступу.	Вересень 2022 р.	виконано
2.	Аналіз літературних джерел про вірусні ураження печінки та підходи до їх лікування	Вересень - жовтень 2022 р.	виконано
3.	Аналіз поширення вірусних гепатитів в світі, країнах Європи та Україні	Жовтень 2022 р.	виконано
4.	Аналіз сучасних схем лікування вірусних гепатитів	Жовтень – листопад 2022 р.	виконано
5.	Аналіз економічної ефективності різних схем лікування хворих на гепатит в	Листопад 2022 р.	виконано
6.	Обробка отриманих результатів	Грудень 2022 р.	виконано
7.	Оформлення кваліфікаційної роботи	Грудень 2022 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Роза БЕЙБУТОВА

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Світлана МІСЮРЬОВА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 227
по Національному фармацевтичному університету
від 14 жовтня 2022 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти **5 курсу**, спеціальність – **226 Фармація, промислова фармація**, освітня програма – **Фармація** (для осіб, що мають ОКР «молодший спеціаліст» за напрямом «**Медицина**»), ступінь вищої освіти – **магістр**, термін навчання – **4 р. 6 міс.**, заочна форма.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Бейбутова Роза Шахрет кизи	Клініко-фармакологічний аналіз фармакотерапії вірусних гепатитів відповідно до сучасних рекомендацій	Clinical and pharmacologic al analysis of pharmacotherapy of viral hepatitis according to modern recommendatio ns	к.фарм.н., доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Місюрьова С.В.	к.б.н., доцент закладу вищої освіти кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тіщенко І.Ю.

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

Вірно:
Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 110610 від «23» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Бейбутової Рози Шахрет кизи, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Клініко-фармакологічний аналіз фармакотерапії вірусних гепатитів відповідно до сучасних рекомендацій / Clinical and pharmacological analysis of pharmacotherapy of viral hepatitis according to modern recommendations», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

2%

14%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Рози БЕЙБУТОВОЇ

**на тему: «Клініко-фармакологічний аналіз фармакотерапії вірусних
гепатитів відповідно до сучасних рекомендацій»**

Актуальність теми. В структурі інфекційних захворювань одне з провідних місць займають вірусні гепатити. Їх розповсюдженість, великі економічні збитки, які вони призводять суспільству в результаті несприятливих варіантів перебігу та виходів, аж до летальних випадків, обумовлюють їх медичну та соціальну значущість.

У всьому світі хронічною інфекцією гепатиту С страждають 71 мільйонів чоловік. Приблизно 399 000 чоловік щорічно вмирають від гепатиту С. У осіб з хронічною інфекцією ВГС ризик цирозу печінки становить 15% -30% в межах 20 років. Гепатоцелюлярна карцинома може розвинути на тлі цирозу, викликаного інфекційним ВГС. Нажаль, Україна на сьогодні є одною з 28 країн з високою поширеністю хвороби. Тому, проведення аналізу сучасних схем лікування вірусних гепатитів та порівняльного аналізу економічної ефективності різних схем лікування хворих на гепатит В є актуальними.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Проведений аналіз сучасних схем лікування вірусних гепатитів та порівняльний аналіз економічної ефективності різних схем лікування хворих на гепатит В є підставою для подальшого клініко - фармацевтичного вивчення, розробки і впровадження шляхів підвищення комплаєнса до лікування хворих із вірусними гепатитами.

Оцінка роботи. В процесі виконання роботи здобувач вищої освіти проявила себе здібним та сумлінним працівником при роботі з науковою літературою, навчилася планувати, самостійно проводити експериментальні дослідження, систематизувати їх результати та робити висновки.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Робота здобувача вищої освіти Рози БЕЙБУТОВОЇ на тему: «Клініко-фармакологічний аналіз фармакотерапії вірусних гепатитів відповідно до сучасних рекомендацій» є закінченою науковою працею, повністю відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт ступеня вищої освіти магістр та рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Науковий керівник

Світлана МІСЮРЬОВА

«05» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226

Фармація, промислова фармація

Рози БЕЙБУТОВОЇ

на тему: «Клініко-фармакологічний аналіз фармакотерапії вірусних гепатитів відповідно до сучасних рекомендацій»

Актуальність теми. Вірусні гепатити займають одне з провідних місць в структурі інфекційних захворювань. Їх розповсюдженість, великі економічні збитки, які вони призводять суспільству в результаті несприятливих варіантів перебігу та виходів, аж до летальних випадків, обумовлюють їх медичну та соціальну значущість. Серед вірусних гепатитів найбільшу проблему представляють вірусні гепатити В (ВГВ) та С (ВГС), які призводять до 96% всіх смертей, пов'язаних з цирозом печінки. Досвід європейських держав свідчить, що для усунення проблем, пов'язаних із гепатитом В і С, необхідно забезпечити реалізацію політики у сфері боротьби щодо своєчасної профілактики, діагностики, реєстрації та лікування хворих шляхом об'єднання зусиль усіх органів державної влади та громадськості.

Теоретичний рівень роботи. Робота складена відповідно до вимог «Положення про порядок підготовки та захисту кваліфікаційних робіт у Національному фармацевтичному університеті»; містить передбачені розділи: вступ, огляд літератури, 3 розділи власних досліджень, висновки, список використаних джерел. Зміст викладено логічно та послідовно; включає авторські таблиці, діаграми; висновки сформульовані відповідно до поставлених завдань, базуються на результатах дослідження; список використаних джерел представлений сучасною літературою, в тому числі іноземною мовою.

Пропозиції автора по темі дослідження. Проведений аналіз сучасних схем лікування вірусних гепатитів та порівняльний аналіз економічної ефективності різних схем лікування хворих на гепатит В носять прикладне значення для сучасної системи охорони здоров'я.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Проведені в роботі дослідження є підставою для подальшого клініко–фармацевтичного вивчення, розробки і впровадження принципів оптимізації сучасних інтерферонових та безінтерферонових схем лікування вірусних гепатитів В та С. Впровадження даних принципів і положень у практичну медицину та фармацію сприятиме підвищенню ефективності та безпеки лікування вірусних гепатитів.

Недоліки роботи. Істотних недоліків у роботі не виявлено, однак можна зазначити: наявність окремих граматичних та стилістичних помилок; розрахунки економічної ефективності було би наглядніше представити у діаграммі. Ці недоліки принципово не змінюють оцінку роботи та не зменшують її наукової та практичної значущості.

Загальний висновок і оцінка роботи. Робота являє собою закінчену, послідовну та логічно побудовану наукову працю. В цілому, за актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою та практичною цінністю кваліфікаційна робота Рози БЕЙБУТОВОЇ на тему: «Клініко-фармакологічний аналіз фармакотерапії вірусних гепатитів відповідно до сучасних рекомендацій» відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт та рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Рецензент _____
«12» грудня 2022 р.

доцент Ірина ТИЩЕНКО

МОЗ України
Національний фармацевтичний університет

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №12

Засідання кафедри _____ клінічної фармакології та клінічної фармації

Національний фармацевтичний університет

м. Харків

«20» грудня 2022 р.

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії
випускної кваліфікаційної роботи на тему: **«Клініко-фармакологічний аналіз
фармакотерапії вірусних гепатитів відповідно до сучасних рекомендацій» / «Clinical
and pharmacological analysis of pharmacotherapy of viral hepatitis according to modern
recommendations»**

здобувача вищої освіти 5 курсу, спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація,
освітня програма – Фармація (для осіб, що мають ОКР «молодший спеціаліст» за напрямом
«Медицина»), ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 4 р. 6 міс., заочна форма
навчання, НФаУ 2023 року випуску

Бейбутова Роза Шахрет кизи

прізвище, ім'я та по батькові

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології
та клінічної фармації, к.фарм.н., доцент Місюрьова С.В.

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри мікробіології,
вірусології та імунології, к.біол.н., доцент Тіщенко І.Ю.

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь:

В.о. зав. кафедри, професор Т.С. Сахарова; професор В.А. Мороз;
доцент С.К. Шебеко; доцент О.О. Андрєєва; доцент Н.П. Безугла;
доцент В.В. Пропіснова; доцент С.В. Місюрьова; доцент І.А. Отрішко;
доцент О.О. Тарасенко; асистент К.М. Ткаченко; асистент С.М. Зімін;
асистент Т.С. Жулай; асистент Н.В. Давішня; асистент Т.Ю. Колодезна;
асистент К.В. Ветрова; асистент Ю.В. Тимченко

ПОСТАНОВИЛИ: Рекомендувати до захисту в ЕК кваліфікаційну роботу здобувача вищої
освіти

Бейбутова Роза Шахрет кизи

прізвище, ім'я та по батькові

На тему: «Клініко-фармакологічний аналіз фармакотерапії вірусних гепатитів
відповідно до сучасних рекомендацій» / «Clinical and pharmacological analysis of
pharmacotherapy of viral hepatitis according to modern recommendations»

В.о. завідувача кафедри

_____ (підпис)

Тетяна САХАРОВА

Секретар

_____ (підпис)

Катерина ТКАЧЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Роза БЕЙБУТОВА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Клініко-фармакологічний аналіз фармакотерапії вірусних гепатитів відповідно до сучасних рекомендацій»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Роза БЕЙБУТОВА виконала кваліфікаційну роботу відповідно до чинних вимог. Здобувачем вищої освіти у кваліфікаційній роботі було розкрито обрану тему у достатньому обсязі. Кваліфікаційна робота може бути представлена до захисту в ЕК.

Керівник кваліфікаційної роботи

Світлана МІСЮРЬОВА

«05» грудня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Роза БЕЙБУТОВА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

В.о. завідувача кафедри
клінічної фармакології та клінічної фармації

Тетяна САХАРОВА

«20» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

« ____ » лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Володимир ЯКОВЕНКО /