

SAVREMENI TERAPIJSKI PRISTUP OBOLELIMA OD HRONIČNOG HEPATITISA C

Velimir Kostić, Branislav Jovanović, Maja Jovanović, Ljiljana Konstantinović i Miodrag Vrbić

Ispitivanjem je obuhvaćeno ukupno 16 osoba obolelih od HCV infekcije, koja je potvrđena klinički, biohemijski i patohistološki. Ispitanici su podeljeni u dve grupe, tako da I grupu čine 11, a II grupu 5 bolesnika. Bolesnici I grupe, lečeni su rekombinantnim Interferonom, dozom od 3x3 MU, dok su bolesnici II grupe lečeni kombinacijom Interferona (3x3 MU) i Ribavirina (1000-1200 mg dnevno).

Lečenje je trajalo 6-12 meseci, pri čemu su praćene vrednosti Alaninaminotransferaze (ALT), patohistološke promene i ponašanje titra HCV-RNA.

Tokom lečenja kod bolesnika je istovremeno praćeno prisustvo sporednih efekata, tipa "Flu like", kao i druge kasne manifestacije.

Povoljniji efekat lečenja registrovan je kod bolesnika II grupe koji su imali ređu pojavu biohemijskog relapsa i češći pad titra HCV-RNA.

Međutim, statistička značajnost nije utvrđivana, jer se radi o malom broju ispitivanih bolesnika. *Acta Medica Medianae 2003; 42 (2): 55-58.*

Ključne reči: HCV, Interferon, Ribavirin, ALT, HCV-RNA

Klinika za zarazne bolesti Kliničkog centra u Nišu

Kontakt: Velimir Kostić

Klinika za zarazne bolesti Kliničkog centra, Brace Tasković 48

18000 Nil, Srbija i Crna Gora

Tel.: 018/531-161

Uvod

Hepatitis C, hronična infekcija, danas ugrožava milione ljudi (1). Naime, u današnjem svetu preko 200 miliona ljudi nosi HCV, a sa njim i hronični hepatitis C, kompenzovanu, dekompenzovanu cirozu jetre ili hepatocelularni karcinom.

Savremena saznanja govore da 60-90% obolelih od akutnog virusnog hepatitisa C prelaze u hronični hepatitis C, dok 20-35% obolelih od hroničnog hepatitisa C prelazi u cirozu jetre ili hepatocelularni karcinom (2).

Dokora u lečenju ove infekcije koristio se samo rekombinantni Interferon, ali uspeh u terapiji se registrovao kod manje grupe bolesnika (15-25%), pri čemu se zapaža normalizacija nivoa ALT, (3,4) eliminacija HCV-RNA iz seruma i poboljšanje histologije obolele jetre (5).

Nastojanje nekih autora da povećanjem doze kao i produžetkom vremena lečenja Interferonom (alpha-2a i alpha-2b) poboljša efikasnost terapije nije dala očekivane rezultate (6).

Polazeći od ovih saznanja pristupilo se iznalaženju novog pristupa lečenju hronične HCV infekcije. Skorašnja istraživanja pokazala su da kombinovana terapija Interferona (3x3 miliona nedeljno i Ribavirina

1000-1200 mg) dnevno u toku 6 meseci daju značajna poboljšanja hroničnog hepatitisa C i kompenzovane ciroze jetre (7,8). Zapaženo je da je kombinovana terapija 3-4 puta efikasnija od monoterapije kod "non responders", torn prilikom se zapaža stabilan biohemijski, virusološki i histopatološki nalaz, a sve ovo stvara uslove za dugotrajnu remisiju ili izlečenje (9).

Najnoviji terapijski pristup u lečenju hronične HCV infekcije je kombinacija Pegilovanog interferona (Pegasys) i Ribavirina (10).

Materijal i metode

Ispitivanjem je praćeno 16 bolesnika, koji su podeljeni u dve grupe. Prvu grupu (11) cine bolesnici koji su lečeni monoterapijom, rekombinantnim Interferonom (alpha-2a i alpha-2b), a drugu (5 bolesnika) koji su lečeni kombinovanom terapijom rekombinantnim Interferonom i Ribavirinom.

Analiza polne pripadnosti pokazuje da je veći broj obolelih muškog (10) u odnosu na obolele ženskog pola (6). Prosečna starost obolelih je 30.6 godina. Ispitivane su biopsije jetre pri čemu je najveći broj obolelih (12) imao hronični hepatitis umerene histološke aktivnosti. Prosečno vreme pracenja od momenta verifikacije bolesti do započinjanja terapije za prvu grupu je bilo 2.4, a za drugu 2.3 godine.

Tokom realizacije terapije, kod bolesnika prve grupe primenjivan je Interferon u dozi 3x3 MU nedeljno, a pri lečenju obolelih druge grupe 3x3 MU + Ribavirin 1000-1200 mg dnevno.

Rezultati istraživanja

Najčešći mehanizam nastanka infekcije je intravenska narkomanija (tabela 1, 2).

Tabela 1. Komparativne karakteristike obolelih I i II grupe

Grupa	I	II
N	11	5
Pol	(M7);(Ž4)	(M 3);(Ž 2)
Uzrast	x=31.4	x=30.2
Dužina praćenja	x=2.4	x=2.3

Tabela 2. Mehanizam nastanka infekcije

Grupa	I	II
Transfuzija	1	1
Hirurška intervencija	2	0
Medicinski radnici	0	1
IV narkomani	6	2
Nepoznat	2	1
Ukupno	11	5

Uvećanje jetre registrovano je kod 8 bolesnika prve i 4 bolesnika druge grupe, dok je uvećanje slezine srazmerno češće kod bolesnika druge grupe (tabela 3).

Tabela 3. Klinički nalaz kod lečenih bolesnika

Pol /manifestacije	Ikte-rus	Hepatome-galija	Splenome-galija
I	Mn=7	0	3
	Žn=4	0	5
II	Mn=3	1	2
	Žn=2	0	2

Subjektivne tegobe su tišteći bolovi pod desnim rebarnim lukom i malaksalost (tabela 4).

Tabela 4. Subjektivne tegobe lečenih bolesnika

Pol/manifestacije	Bolpod des. r. luk	Bolpod lev. r. luk.	Malaksalost	Anoreksija
I	Mn=7	5	0	5
	Žn=4	3	1	4
II	Mn=3	2	1	2
	Žn=2	1	1	1

Bolesnici su najčešće lečeni 6 meseci. Tri bolesnika su označena kao "non responders" i to 2 iz I grupe, a 1 iz II grupe (tabela 5).

Tabela 5. Dužina lečenja obolelih od HCV infekcije

Pol /manifestacije	3 meseca	6 meseci	12 meseci
I	Mn=7	2	4
	Žn=4	0	3
II	Mn=3	0	1
	Žn=2	0	1

Vrednost ALT kod "non responders-a" nije pokazala značajniji pad, za razliku od responders-a (tabela 6).

Tabela 6. Kretanje vrednosti ALT

Vreme ispitivanja	Non responders od Xdo	Responders od Xdo
I	Pre terapije	n=2
		n=9
	Posle terapije	80-140 u/l
		90-50 u/l
II	Pre terapije	n=2
		n=9
	Posle terapije	80-140 u/l
		90-50 u/l
I	Pre terapije	Xsr. = 110u/l
		X sr. = 120 u/l
	Posle terapije	90-135 u/l
		22+56 u/l
II	Pre terapije	Xsr. = 110 u/l
		X sr. = 120 u/l
	Posle terapije	90-135 u/l
		22+56 u/l
I	Pre terapije	X _{sr.} = 112.5
		X _{sr.} = 38.4
	Posle terapije	X _{sr.} = 112.5
		X _{sr.} = 38.4
II	Pre terapije	X _{sr.} = 112.5
		X _{sr.} = 38.4
	Posle terapije	X _{sr.} = 112.5
		X _{sr.} = 38.4

Najčešća neželjena manifestacija tokom lečenja obolelih su mialgije (tabela 7).

Tabela 7. Neželjeni efekti terapije

Manifestacije	Pol/grupa			
	I		II	
	Mn=7	Žn=4	Mn=3	Žn=2
Nesanica	0	0	0	1
Febrilnost	2	2	1	0
Bol u mišićima	2	3	1	1
Bol u zglobovima	1	2	0	2
Jeza	2	1	1	1
Glavobolja	1	2	1	0
Opadanje kose	1	0	0	1
Depresija	0	0	1	0

Srednje vrednosti trombocita i leukocita su bile niže kod osoba ženskog pola (tabela 8).

Tabela 8. Ponašanje vrednosti leukocita i trombocita

Pol/grupa		Leukociti			Trombociti		
		od	do	X_{sr}	od	do	X_s
I	Mn=7	4.8	7.5	5.8	75	220	145
	Žn=4	3.4	5.8	4.2	65	170	110
II	Mn=3	5.1	7.6	6.3	85	190	135
	Žn=2	40	5.8	4.9	105	180	1425

Normalne vrednosti ALT su češće kod bolesnika II grupe (3) dok istovremeno biohemijski relaps bolesti nije zabeležen kod ove grupe, tokom opserviranog tromesečnog perioda (tabela 9).

Tabela 9. Evolucija HCV nakon prestanka terapije

Pol/evolucija		Normalna vred.ALT	Blagi po-rast ALT	Relaps
I	Mn=7	1	3	1
	Žn=4	1	1	2
II	Mn=3	2	1	0
	Žn=2	1	0	0

Pad titra HCV - RNA je češće zapažen kod bolesnika II grupe (tabela 10).

Tabela 10. Kretanje titra RNA-HCV nakon završetka lečenja

Pol/evolucija		Netestirani	Testirani	
			Pad titra	Nepromenjen titar
I	Mn=4	1	1	2
	Žn=3	0	0	1
II	Mn=2	1	1	0
	Žn=1	1	1	0

Diskusija

Praćeno je 16 bolesnika podeljenih u dve grupe: I grupa (11), lečenih rekombinantnim Interferonom u dozi 3x3 MU nedeljno i II grupa (5) lečenih kombinacijom Interferona 3x3 MU + Ribavirin u dozi

1000-1200 mg dnevno. Efekat lečenja praćen je na osnovu kretanja vrednosti ALT dok je kod manjeg broja lečenih bolesnika određivan titar RNA-HCV, kao što je pratio Yiping et al. (9).

Rebiopsija jetre je rađena samo kod 2 bolesnika II grupe, a ona je pokazala lako poboljšanje. Veći broj rebiopsija nije urađen, jer su se lečeni bolesnici teško odlučivali za ovu intervenciju.

Tokom lečenja bolesnika praćen je broj leukocita i trombocita, a kod bolesnika II grupe i broj eritrocita. Praćenje je obavljano jedanput nedeljno, pri čemu je pad broja leukocita i trombocita češće registrovan kod osoba ženskog pola, a kod bolesnika II grupe registrovan je pad broja eritrocita sa pojavom hemolitičkog ikterusa slično zapažanjima Ferenci et al. (11).

Tokom sprovođenja terapije kod bolesnika je dolazilo do pojave simptoma, označene kao "flu like" (febrilnost, artralgiya, mialgiya) koji je dobro reagovao na analgoantipiretike i nestajao obično 2-3 nedelje od započinjanja terapije. Istovremeno kod bolesnika II grupe registrovane su tegobe tipa nesаницe, glavobolje, mialgije tokom čitavog tretmana. Psihogene reakcije sa vizuelnim halucinacijama registrovane su kod jednog bolesnika II grupe, kod koga je prekinuta terapija.

Rezultat tromesečnog lečenja bolesnika I i II grupe bio je prelomni trenutak za prekid ili nastavak lečenja. Nakon završetka tretmana obolelih od hronične HCV infekcije (4), rezultati su bili sledeći:

- "Kod bolesnika I grupe zadržane su povišene vrednosti ALT označene kao blaga odstupanja od normalne vrednosti. Kod 3 bolesnika je došlo do biohemijskog relapsa bolesti, a samo kod 2 bolesnika su ostale normalne vrednosti ALT tokom tromesečne opservacije. Pojava biohemijskog relapsa kod ove grupe bolesnika nije bila u srazmeri sa dužinom uzimanja Interferona, jer i njegovo dvanaestomesečno uzimanje nije sprečilo pojavu relapsa, što je opisano i od strane Chemello et al. (5).

- "Kod bolesnika II grupe normalizacija ALT vrednosti je registrovana kod 3 bolesnika, bez pojave relapsa tokom tromesečnog praćenja. Pad titra HCV-RNA sreće se češće kod bolesnika ove grupe, a kod jedne bolesnice došlo je i do kratkotrajnog iščezavanja HCV-RNA.

Zaključak

Sprovedenom studijom kod lečenih bolesnika I i II grupe zapaženo je sledeće:

1. Interferonska terapija je praćena češće pojavom efekata tipa "Flu like" ili pojavom kasnih manifestacija.

2. Monoterapija Interferonom je bila manje efikasna zbog pojave "non responders" i pojave biohemijskog relapsa bolesti.

3. Kombinacija Interferona i Ribavirina pokazala se kao efikasnija u lečenju hroničnog hepatitisa C.

4. Statističke procene nisu rađene među bolesnicima I i II grupe zbog malog broja bolesnika.

Literatura

- Jacobson I. Management of interferon relapsers. *Am J Med* 1999; 107(6B): 62S-66S.
- Nikolić P, Jeumović Lj, Korać M, Zerjav S, Milišević S, Boričić I, i sar. Dvostruka terapija (interferon alfa + ribavirin) u hroničnom hepatitisu C. *Acta Infectologica Yugoslavica* 1999; 5.
- Kostic V, Konstantinović Lj, Krstić M, Ranković Z, Vrbic M, Kostić A, i sar. Monoterapija Interferonom (da ili ne) kod obolelih od hroničnog aktivnog hepatitisa C. *Acta Medica Medianae* 1999; 1: 77-84.
- Reichard O, Anderson J, Schvarcz B. A Pilot Study of Ribavirin Therapy for Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 1992; 16: 649-54.
- Chemello L, Bonetti P, Cavaletto L. Randomised Trial comparing Three Different Regimens of Alpha 2a Interferon in Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 1995; 22: 700-6.
6. Lay M, Yang PM, Kao JH. Combination Therapy of Alfa Interferon and Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C, an Interim Report *Hepatology*. 1993; 18 (4 par 2), 93A, Abstr. 146-146.
7. Kakumu S, Yoshioka K, Wakita T. A Pilot Study of Ribavirin and Interferon Beta for the Treatment of Chronic Hepatitis C. *Gastroenter* 1993; 150: 507-12.
8. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V. Interferon Alpha 2b Alone or in Combination with Ribavirin for The Treatment of Relapses of Chronic Hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493-9.
9. Yiping Chen, Devid L. Comparative Analysis of the Nucleic Acid Detection Systeme for Hepatitis C Virus RNA in Plasma From Liver Transplantant, *Molecular and Cellular Probes* 1996; 10: 331-6.
10. Poynard T, McHutchison J, Manns M. Impact of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin on liver liborisis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122: 1303-13.
11. Ferenci P, Brunner H, Nachbaur K. Combination of interferon induction therapy and ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34(5): 1006-11.

CONTEMPORARY THERAPEUTIC APPROACH TO THE PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC HEPATITIS C

Velimir Kostić, Branislav Jovanović, Maja Jovanović, Ljiljana Konstantinović and Miodrag Vrbic

The examination comprised a total number of 16 persons suffering from HCV infection that was confirmed by the clinic, biochemical and pathohistological method. The examined patients were divided into two groups, one group comprising 11 while the other comprising 5 patients. The patients of the first group were treated with recombinant interferon (dose of 3 x 3 MU) while the patients of the second group were treated with the combination of interferon (3 x 3 MU) and ribavirin (1000 : 1200 per day).

The treatment lasted 6 to 12 months; the values of alanine aminotransferase (ALT), pathohistological changes and behavior of the HCV-RNA titer were followed in that period of time.

During the treatment the effect of the side effect, of the "flu like" type was followed at the same time as well as other late manifestations.

A more favorable effect of the treatment was registered in the 2nd group of the patients who had a less frequent occurrence of the biochemical relapse and a more frequent drop of the HCV-RNA titer.

However, statistical relevance was not determined since the examination was done on a rather smaller number of the patients. *Acta Medica Medianae* 2003; 42 (2): 55-58.

Key words: HCV, Interferon, Ribavirin, ALT, HCV-RNA