

1/2009

СУЧАСНІ ІНФЕКЦІЇ

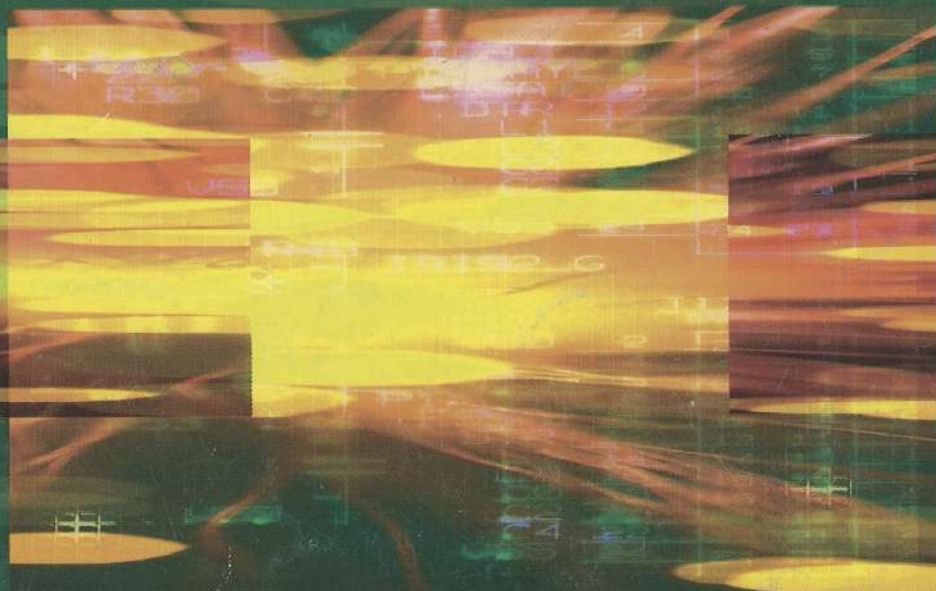
На допомогу практичному лікарю

МОЗ повідомляє

Оригінальні дослідження

Випадки з практики

Огляди, лекції



КОРПОРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

УДК: [616.36-002-022.7:578.891]:615.37

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ – ПЕГІЛЬОВАНИЙ ІНТЕРФЕРОН α -2a І РИБАВІРІН (ПЕГАСІС + КОПЕГУС) ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГЕПАТИТ С

І.А. АНАСТАСІЙ

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця,
кафедра інфекційних хвороб, м.Київ

ключові слова:

хронічний гепатит С, протівірусна терапія, вірусне навантаження,
генотип HCV, вірусологічна відповідь

У структурі інфекційної патології вірусні гепатити займають чільне місце. Загроза для здоров'я населення зумовлена не лише і не стільки летальністю від фулмінантних форм гепатиту, скільки високою вірогідністю розвитку хронічних форм ураження печінки — хронічного гепатиту, цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [8]. Так, ГЦК складає 5,4% усіх злоякісних новоутворень людини і 95% — усіх первинних злоякісних пухлин печінки. Хронічна HCV-інфекція в останнє десятиріччя займає провідне місце в етіології ГЦК. Якщо не будуть прийняті невідкладні заходи, то через 10-20 років смертність від HCV-інфекції та її наслідків збільшиться втричі і значно перевищить цей показник при ВІЛ-інфекції. За цей час, згідно з прогнозами фахівців ВООЗ, хронічний гепатит С (ХГС) стане головною проблемою національних органів охорони здоров'я [8].

Наведені факти пояснюють значну увагу сучасної медицини до проблеми лікування хворих на ХГС. Розпочинаючи з

1989 року, коли був відкритий вірус гепатиту С, терапія HCV-інфекції пройшла стрімкий шлях, який дає пацієнтам величезний шанс перемогти хворобу. При використанні "золотого стандарту" терапії — пегільований інтерферон і рибавірин (NIH Consensus Conference 2002, рекомендації AASLD 2004, рекомендації AGA 2006) — досягається рівень стійкої вірусологічної відповіді (СВВ), про яку можна було лише мріяти 10 років тому.

Прогнозування відповіді на терапію ґрунтується на динаміці вірусного навантаження. Сучасні критерії досягнення позитивного результату протівірусного лікування мають такий вигляд (рекомендації AASLD 2004, рекомендації AGA 2006):

1. Швидка вірусологічна відповідь (ШВВ) — РНК HCV не визначається (<50 МЕ/мл) методом ПАР через 4 тижні терапії,
2. Повна рання вірусологічна відповідь (ПРВВ) — ШВВ не досягнута, HCV РНК через 12 тижнів терапії не визначається (<50 МЕ/мл).

3. Часткова рання вірусологічна відповідь (чРВВ) — немає ШВВ, але кількість РНК НСV зменшується на $\geq 2 \log_{10}$ від початкового значення через 12 тижнів терапії.
4. Відповідь у кінці лікування — РНК НСV не визначається на момент завершення лікування.
5. Стійка вірусологічна відповідь (СВВ) — РНК НСV не визначається через 24 тижні після завершення лікування.

Час до зникнення вірусу із сироватки крові — надійний предиктор досягнення СВВ:

- у пацієнтів із ШВВ відмічається дуже висока частота досягнення СВВ;
- у пацієнтів з відсутністю ШВВ, але повною РВВ відмічається висока частота досягнення СВВ;
- у пацієнтів, які не досягли ШВВ та повної РВВ, рівень досягнення СВВ низький.

Аналіз вірусологічної відповіді на 4-му і 12-му тижні терапії допомагає не тільки в прогнозуванні досягнення СВВ, але і у визначенні оптимальної тривалості лікування, залежно від генотипу вірусу та рівня вірусного навантаження. Адже при досягненні ШВВ у хворих з низьким початковим вірусним навантаженням (менше чи рівно 600 000 МЕ/мл) можливе скорочення тривалості лікування до 24 тижнів при 1-му генотипі і до 16 тижнів — при 2-му і 3-му генотипах НСV [5, 7, 11].

У свою чергу пацієнти з чРВВ потребують проведення пролонгованої терапії (72 тижні при 1-му генотипі і 48 тижнів — при 2-му і 3-му генотипах при збільшенні дози рибавіріну до 1000-1200 мг) [9, 11].

Основною метою лікування НСV-інфекції є ерадикація вірусу. Критерієм досягнення цієї мети служить досягнення стійкої вірусологічної відповіді [6]. Однак навіть у випадку не отримання вірусологічної відповіді відбувається покращення гістологічної структури печінки, що також є критерієм ефективності лікування [1–4].

Наведені дані свідчать, що сучасний арсенал протівірусної терапії при правильно-му застосуванні, адекватній оцінці динаміки вірусного навантаження протягом лікування дозволяє досягти рівня стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) у значній кількості хворих. Слід зауважити, що сподівання на

успіх терапії значною мірою залежать від суворого виконання пацієнтом призначень лікаря, безумовної відсутності корекції схеми лікування пацієнтом та дотримання рекомендованої тривалості терапії.

У цьому контексті ми вважаємо доцільним навести наші клінічні спостереження за перебігом НСV-інфекції у двох пацієнтів.

Пацієнт Д., 44 роки, звернувся у червні 2006 року зі скаргами на загальну слабкість, підвищену втомлюваність. З анамнезу відомо, що в 2005 році встановлено діагноз гепатит С. Виявлені сумарні антитіла до ВГС при дослідженні крові хворого як донора. При подальшому обстеженні методом ПЛР виявлена РНК НСV, генотип 1b. З вересня 2005 року до березня 2006 року отримував етіотропну терапію (ПегІнtron, Ребетол). Результати ПЛР на виявлення РНК НСV після 4 тижнів терапії (ШВВ) позитивні, після 12 тижнів лікування (РВВ) негативні. Пацієнт самостійно закінчив лікування через 6 місяців (9 березня 2006 року). Причиною такого рішення, зі слів хворого, було погане самопочуття (значна слабкість, поганий сон, дратівливість) та небажання "травити себе хімією, адже вірусу вже немає". На момент припинення лікування результати ПЛР на виявлення РНК НСV негативні. У травні 2006 року результати ПЛР стали позитивні.

При об'єктивному обстеженні: маса тіла — 86 кг, шкіра та видимі слизові без особливостей. Язик вологий, чистий. З боку серцево-судинної системи, органів дихання патологічних змін не виявлено. АТ 120/80 мм.рт.ст. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка до +2 см з-під краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Випорожнення і сечовиділення не порушені.

При УЗО гепатобіліарної зони виявлені УЗ-ознаки помірних дифузних змін паренхіми печінки, ознаки хронічного холециститу. При УЗО щитовидної залози патологічних змін не виявлено. ЕКГ — вікова норма. Загальний аналіз сечі без патологічних змін.

При лабораторному дослідженні: Нв-156 г/л, еритроцити — $5,0 \times 10^{12}/л$, лейкоцити $4,87 \times 10^9/л$, тромбоцити $195 \times 10^9/л$, ШОЕ 5 мм/год. У біохімічному аналізі крові АЛТ 84 од/л, показники АСТ, ГГТП, ТП,

білірубін, сироваткове залізо, сечовина, креатинін, глюкоза в межах норми. Гормони щитовидної залози без патологічних змін. Функція щитовидної залози не порушена. Даних стосовно автоімунного та тиреоїдиту і гепатиту не виявлено. Обстеження на HBV, HGV негативні.

ПАР-дослідження (14.07.06.): вірусне навантаження — $4,86 \times 10^6$ копій/мл, генотип 1b. Обстеження на антитіла до HIV негативні.

Від проведення пункційної біопсії печінки хворий категорично відмовився.

Враховуючи клініко-лабораторні дані, хворому встановлено діагноз хронічний гепатит С (РНК HCV+, генотип 1b) реплікативна стадія. 05.08.06. розпочата терапія: Пегасіс (пегільований інтерферон α -2a) 180 мкг 1 раз на тиждень п/ш, Копегус (рибавірін) 1200 мг/добу щоденно протягом 48 тижнів.

Переносимість лікування була задовільною. Після першої ін'єкції Пегасіса спостерігалась гарячка, ломота в тілі, підвищення температури тіла до $39,4^\circ\text{C}$. Після прийому парацетамолу стан нормалізувався. Після другої ін'єкції Пегасіса — субфебрильна температура тіла, загальна слабкість. При подальших введеннях інтерферону пірогенні реакції не спостерігались. Протягом лікування гематологічних змін (анемія, лейко-, тромбоцитопенія), які потребували б корекції лікування, не спостерігалось.

При проведенні ПАР через 4 тижні терапії РНК HCV не виявлена, тобто отримана ШВВ. Негативні результати ПАР на виявлення РНК HCV отримані також на 12, 24, 36 і 48 тижнях лікування. Контроль показників автоімунного процесу, гормонів щитовидної залози проводився кожні 12 тижнів терапії. Даних за автоімунну патологію, ураження щитовидної залози не було. З 4 тижня лікування спостерігався стійкий нормальний рівень сироваткових амінотрансфераз. На тлі терапії психоемоційний стан хворого не погіршився, однак після 24 тижнів лікування пацієнтом неодноразово порушувалось питання про припинення терапії. Роз'яснювальна робота про доцільність 48-тижневого курсу терапії (повторний курс лікування, початкове високе вірусне навантаження) мала успіх. Після 48 тижнів терапії гематологічні показники: Hb — 118 г/л, еритроцити — $3,4 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити — $2,4 \times 10^9$ /л, тром-

боцити — 160×10^9 /л. У біохімічному аналізі крові АЛТ — 16,5 од/л. Маса тіла — 75 кг. При проведенні лабораторних досліджень через 24 тижні після завершення лікування РНК HCV не визначається. Гематологічні показники: Hb 167 г/л, еритроцити — $5,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити — $5,4 \times 10^9$ /л, тромбоцити — 283×10^9 /л. У біохімічному аналізі крові АЛТ — 16,0 од/л. Маса тіла — 85 кг.

До березня 2009 року термін спостереження за пацієнтом після закінчення лікування становить 1 рік 8 місяців. Протягом цього часу кожні 3 місяці контролюються біохімічні показники (печінкові проби) та проводиться ПАР-дослідження. За час спостереження печінкові проби в межах фізіологічної норми, РНК HCV не визначається, що свідчить про досягнення СВВ.

Пацієнт О. 37 років, звернувся у грудні 2005 року зі скаргами на незначну загальну слабкість. Із анамнезу відомо, що восени 2005 року встановлено діагноз гепатит С. У жовтні — листопаді 2005 р. дружина хворого знаходилась на лікуванні в інфекційному відділенні ГВКГ МО України з діагнозом — "гострий гепатит В". Згідно з рекомендаціями лікуючого лікаря дружини, пацієнт пройшов лабораторне обстеження стосовно гепатиту В і С. Виявлені сумарні антитіла до ВГС. При подальшому обстеженні (19.12.05) методом ПАР виявлена РНК HCV: вірусне навантаження — $3,86 \times 10^6$ копій/мл, генотип 1b. У біохімічному аналізі крові АЛТ — 150 од/л, АСТ 78 од/л, показники ГГТП, ТП, білірубину в межах норми. Обстеження на маркери гепатиту С: анти HCVIgGNS3, NS4+, анти HCVIgGcoг+, анти HCVIgM-. Пацієнту рекомендовано пройти додаткове обстеження: пункційна біопсія печінки, маркери автоімунного процесу, гормони щитовидної залози. Обговорена можлива тактика лікування (пегільований інтерферон, рибавірін).

Наступного разу пацієнт звернувся в травні 2006 року з радісним повідомленням, що вінвилікувався від гепатиту С за допомогою фітотерапії, і розповів, що грузинський фітотерапевт пообіцяв одужання від гепатиту С у разі використання його методики лікування. Протягом двох місяців необхідно вживати за певною схемою трав'яний відвар із високогірних кавказьких трав, будь-які

інші медикаменти на тлі даної терапії використовувати заборонено. Рецептūra відвару хворому не розголошувалась. Протягом березня і квітня 2006 року пацієнт О. отримував фітотерапію. За високогірними кавказькими травами пацієнт О. 1 раз на місяць приїздив до Грузії. Біохімічний аналіз крові (печінкові проби) після завершення лікування: показники ГГТП, ТП, білірубину в межах норми, АЛТ 245,9 од/л, АСТ 104,8 од/л. Дані біохімічного аналізу крові не свідчили про одужання від гепатиту. Рекомендовано повторно провести ПЛР на виявлення РНК HCV. Результати ПЛР від 16.06.06: вірусне навантаження — $3,03 \times 10^7$ копій/мл, генотип 1b. Позитивний результат ПЛР. Результати переконали пацієнта в неефективності альтернативного лікування гепатиту С і доцільності проведення стандартного лікування протягом 48 тижнів.

При об'єктивному обстеженні пацієнта: маса тіла — 95 кг, шкіра та видимі слизові без особливостей; язик вологий, чистий; зі сторони серцево-судинної системи, органів дихання патологічних змін не виявлено. АТ 120/80 мм.рт.ст. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка до +2 см з-під краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Випорожнення і сечовиділення не порушені.

При УЗО гепатобіліарної зони виявлені УЗ-ознаки помірних дифузних змін паренхіми печінки. При УЗО щитовидної залози патологічних змін не виявлено. ЕКГ — вікова норма. Загальний аналіз сечі без патологічних змін.

При лабораторному дослідженні (26.06.06.): Hb — 160 г/л, еритроцити — $5,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити — $6,4 \times 10^9$ /л, тромбоцити — 180×10^9 /л, ШОЕ — 4 мм/год. У біохімічному аналізі крові АЛТ — 217,3 од/л, АСТ — 137 од/л, показники ГГТП, ТП, білірубін, сироваткове залізо, сечовина, креатинін, глюкоза в межах норми. Гормони щитовидної залози без патологічних змін. Функція щитовидної залози не порушена. Даних стосовно автоімунного тиреоїдиту і гепатиту не виявлено. Обстеження на HBV, HGV негативні.

Обстеження на антитіла до HIV негативні.

Від проведення пункційної біопсії печінки хворий категорично відмовився.

Враховуючи клініко-лабораторні дані, хворому встановлено діагноз хронічний

гепатит С (РНК HCV+, генотип 1b), реплікативна стадія. 28.07.06 розпочата терапія: Пегасіс 180 мкг 1 раз на тиждень п/ш, Коpegус 1200 мг/добу щоденно протягом 48 тижнів.

Переносимість лікування була задовільною. Після першої ін'єкції Пегасіса спостерігалась гарячка, ломота в тілі, підвищення температури тіла до $39,4^\circ\text{C}$. Після прийому парацетамолу стан нормалізувався. Після другої, третьої ін'єкції Пегасіса — субфебрильна температура тіла, загальна слабкість. При подальших введеннях інтерферону пірогенні реакції не спостерігались. Протягом лікування гематологічних змін (анемія, лейко-, тромбоцитопенія), які потребували б корекції лікування, не спостерігались.

При проведенні ПЛР через 4 тижні терапії РНК HCV не виявлена, тобто отримана ШВВ. Негативні результати ПЛР на виявлення РНК HCV отримані також на 12, 24, 36 і 48 тижнях лікування. Контроль показників автоімунного процесу, гормонів щитовидної залози проводився кожні 12 тижнів терапії. Даних стосовно автоімунної патології, і ураження щитовидної залози не було. Звертає на себе увагу підвищений рівень сироваткових амінотрансфераз (АЛТ в межах 85-126 од/л, АСТ — 55-92 од/л) протягом тривалого часу лікування. Лише після 36 тижня лікування спостерігався стійкий нормальний рівень сироваткових амінотрансфераз. На тлі терапії психоемоційний стан хворого не погіршився. Після 48 тижнів терапії гематологічні показники: Hb — 117 г/л, еритроцити — $3,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити — $2,3 \times 10^9$ /л, тромбоцити — 149×10^9 /л. В біохімічному аналізі крові — АЛТ 21,5 од/л. Маса тіла — 87 кг. При проведенні лабораторних досліджень через 24 тижні після завершення лікування РНК HCV не визначається. Гематологічні показники: Hb — 150 г/л, еритроцити — $5,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити — $5,2 \times 10^9$ /л, тромбоцити — 170×10^9 /л. У біохімічному аналізі крові АЛТ — 18,0 од/л. Маса тіла — 93 кг.

До березня 2009 року термін спостереження за пацієнтом після закінчення лікування становить 1 рік 8 місяців. Протягом цього часу кожні 3 місяці контролюються біохімічні показники (печінкові проби) та проводиться ПЛР дослідження. За час спостереження печінкові проби в межах

фізіологічної норми, РНК HCV не визначається, що свідчить про досягнення (СВВ).

Таким чином, наведені клінічні випадки свідчать про доцільність використання "золотого стандарту" терапії — пегільований інтерферон α -2a і рибавірін (Пегасіс + Копегус) для лікування хворих на гепатит С. Врахування динаміки вірусного навантаження, достатня тривалість лікування, адек-

ватність дози рибавіріну, дозволяє досягти (СВВ) у випадках "тяжких" пацієнтів — інфікування 1b генотипом. Слід зауважити, що сподівання на успіх терапії значною мірою залежать від сурового виконання пацієнтом призначень лікаря, безумовної відсутності корекції схеми лікування пацієнтом та дотримання рекомендованої тривалості терапії.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Павлов Ч. С., Золоторевский В. Б., Ивашкин В. Т. и др. Динамика показателей воспаления и фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГ-С) на фоне комбинированной терапии (интерфероном- λ + рибавирином) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006 — Т. 16, № 1 (прил. 27). — С. 45.

2. Павлов Ч. С., Золоторевский В. Б., Томкевич М. С. и др. Возможность обратимости цирроза печени (клинические и патогенетические предпосылки) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 1. — С. 20-29.

3. Павлов Ч. С., Ивашкин В. Т. Как оценить и уменьшить риск фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хронической инфекцией вирусами гепатитов В и С //

Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 5. — С. 16-23.

4. Blanc F., Bioulac-Sage P., Balabaud C., Desmouliere A. Investigation of liver fibrosis in clinical practice // Hepatol. Res. — 2005. — Vol. 27.

5. Ferenci P, et al. 41st EASL 2006; Abstract 8

6. Fried M, et al. N Engl J Med 2002; 347: 975

7. Jensen D. et al. — Hepatology 2006; 43: 954.

8. Kim W. Hepatology 2002; 36: S30

9. Management of hepatitis C: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Hepatology. 2002; 36 (supl 1): S3-S20.

10. Sanchez-Tapias J, et al. Gastroenterology 2006; 131: 451.

11. Shiffman M. et al. 41 st EASL 2006; Abstract 734.

12. Willems B. et al. Rep. for 42 meeting EASL.

УДК: [616.36-002-022.7:578.891]:615.37

И.А. Анастасий

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ — ПЕГИЛИРОВАННЫЙ ИНТЕРФЕРОН α -2a И РИБАВИРИН (ПЕГАСИС + КОПЕГУС) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ С

В статье приведены клинические случаи пациентов с вирусным гепатитом С, получавших комбинированную противовирусную терапию — пегилированный интерферон α -2a и рибавирин (Pegasys + Copegus). Обсуждается значение современных рекомендаций по лечению больных гепатитом С: оценка динамики вирусной нагрузки на протяжении терапии, адекватность дозировки рибавирина с учетом генотипа вируса, что позволяет добиться устойчивого вирусологического ответа у "трудных" пациентов с HCV-инфекцией — инфицирования 1b генотипом.

UDC: [616.36-002-022.7:578.891]:615.37

I.A. Anastasiy

EXPERIENCE OF COMBINATION THERAPY — PEGYLATED INTERFERON α -2a AND RIBAVIRIN (PEGASYS + COPEGUS) IN HEPATITIS C TREATMENT.

Clinical cases of patients with viral hepatitis C, treated with combined antiviral treatment pegylated interferon alfa-2a and ribavirin (Pegasys + Copegus) are presented. Importance of recent recommendation on hepatitis C treatment — dynamics of viral load assessment during therapy, correspondence ribavirin dosage according to genotype is discussed, that allow achieving sustained viral response in difficult-to-treat patients in 1 genotype HCV-infection.