

РЕЗУЛЬТАТИ ПРОТИВІРУСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С. ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ ТЕРАПІЇ ТА ШЛЯХИ ЇХНЬОГО ПОДОЛАННЯ

В.П. Шипулін

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Ключові слова: хронічний гепатит С, генотип вірусу, лікування, пегільований інтерферон α -2а, рибавірин.

Невпинне зростання в світі кількості осіб, інфікованих вірусом гепатиту С (HCV), а, за даними експертів ВООЗ, їх нараховується від 500 млн до 1 млрд осіб, свідчить про пандемію гепатиту С (ГС), яка за своїми масштабами та кількістю заражених перевищує поширення ВІЛ-інфекції. Якщо в Західній Європі, США інфіковано HCV 1—2% населення, в Росії 5 млн осіб (тобто приблизно 4% населення), то в Україні досі немає точних даних стосовно поширення HCV [1].

Значне поширення інфекції, тяжкі наслідки її, брак вакцини проти HCV ставить перед лікарями дуже складне завдання щодо лікування таких хворих.

Рациональне лікування хворих на хронічний вірусний гепатит сьогодні полягає у застосуванні інтерферонів та аналогів нуклеозидів. Розробка і запровадження пегільованих препаратів інтерферону-альфа в практику комбінованої терапії ХГС дало змогу говорити про «золотий стандарт» терапії цієї недуги [4, 15, 17]. На сьогодні це найкращий спосіб контролювати перебіг хвороби, що дає змогу у багатьох пацієнтів досягати виліковування чи тривалої ремісії. Пегільовані інтерферони мають такі переваги порівняно з простими інтерферонами, як вища ефективність, краща переносність, зручність у застосуванні (уводять раз на тиждень, а звичайні інтерферони застосовують 3 рази на тиждень, при 1-му генотипі — щодня). Надзвичайно важливого значення набуває питання правильного відбору хворих для проведення противірусної терапії, адже від цього багато в чому залежать наслідки лікування і якість життя пацієнтів. Слід зазначити, що гепатопротектори, лікарські трави та інші засоби можуть використовувати додатково, вони не повинні замінювати етіопатогенетичне лікування.

У статті, опублікованій у 2004 р., досліджували комбіновану терапію пегільованим інтерфероном α -2а (40кДа), («Пегасис»; 135—180 мкг/тиж) разом із рибавірином («Копегус», 800—1200 мг/добу). Домоглися стійкої вірусологічної відповіді (СВВ): за 1-го генотипу — 52% (47% у хворих з високим вірусологічним навантаженням), 2-го та 3-го — 84%, за 4-го генотипу — 79%, а загалом у групі — 63% [4].

Матеріали та методи дослідження

Противірусне лікування призначали 28 хворим на ХГС. Серед них переважали чоловіки: їх було 17 (57%). Середній вік становив $(43,5 \pm 6,25)$ року. Діагноз верифікували за наявності анти-HCV у сироватці крові методом ІФА та підтверджували наявність

РНК-HCV у сироватці крові, що визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Генотипування та кількісне визначення HCV проводили на апараті Cobas Amplicor (Roche Diagnostic, Швейцарія).

У динаміці лікування проводили загальний аналіз крові з визначенням вмісту еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, гемоглобіну з періодичністю 1 раз на 2—4 тиж, визначали біохімічні показники (білірубін, АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТ). Рівень антипероксидази (анти-ТПО) визначали до лікування, через 3 міс після його початку. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Терапію проводили пегільованим інтерфероном α -2а (40 кДа) («Пегасис» виробництва Hoffmann-La Roche). Призначали по 135—180 мкг/тиж в поєднанні з рибавірином («Копегус» виробництва Hoffmann-La Roche) в дозі 800—1200 мг/добу залежно від маси тіла хворого. Тривалість лікування становила 24 тиж у хворих з 2-м та 3-м генотипами HCV, та 48 тиж — у хворих з 1-м генотипом HCV. Слід зазначити, що терапію в повному обсязі призначали тим, у кого, за даними кількісного визначення HCV, через 12 тиж після початку лікування була рання вірусологічна відповідь (РВВ), тобто вірус або зникав, або його концентрація зменшувалася у понад 100 разів. Хворим, у яких не досягнуто РВВ, противірусну терапію припиняли й рекомендували лікування гепатопротекторами.

Результати та їхнє обговорення

У хворих з дослідженої групи переважала персистенція генотипу вірусу 1b (61%). У 64% хворих на ХГС був високий рівень вірусологічного навантаження, що вимагає ефективної комбінованої противірусної терапії в згаданій категорії хворих.

На тлі лікування через 3 міс після його початку РВВ спостерігалася у 90% хворих з 1-м генотипом HCV та у 100% хворих з 2-м та 3-м. Двом хворим на ХГС, у яких не було досягнуто РВВ, терапію пегільованим інтерфероном α -2а та рибавірином призупинено. Таким чином, після 12-го тижня продовжили лікування 26 (93%) хворих на ХГС. Унаслідок побічних ефектів, що розвинулися після 27-го тижня лікування, противірусну терапію відмінено ще у одного хворого з 1-м генотипом HCV. Чотирьом хворим, у яких були деякі побічні ефекти під час терапії, на деякий час (2—8 тиж) дозу пегільованого інтерферону α -2а знижено до 135 мкг/тиж.

Таблиця 1. Показники ефективності протівірусної терапії у хворих на ХГС у динаміці лікування

Показник	Кількість хворих				
	1-й візит	3 міс	6 міс	12 міс	Через 6 міс після закінчення лікування
Усі генотипи	28	28	26	25	16 (64%)*
HCV 1 (a, b) генотип	20	20	19	18	10 (56%)*
HCV 2/3 генотип	8	8	7	7	6 (86%)*
< 2 млн копій HCV/мл	18	20	—	—	7
≥ 2 млн копій HCV/мл	10	4	—	—	2

Примітка. * СВВ через 6 міс після закінчення лікування.

Таким чином, терапію в повному обсязі отримали 17 хворих (85%) з 1-м генотипом HCV та всі 8 хворих з 2-м і 3-м. У табл. 1 наведено динаміку головних показників під час лікування хворих на ХГС.

Через 6 міс після припинення протівірусної терапії досліджували ПЛР: у 8 (24%) хворих із 25, що отримали терапію в повному обсязі, знову виявлено HCV у сироватці крові. Високе вірусологічне навантаження спостерігалось у 2 хворих на HCV, причому з 1b генотипом вірусу. У 6 хворих зафіксовано невисоке вірусне навантаження. Ефект лікування цих хворих оцінювали як незадовільний.

Динаміку зміни активності АЛТ наведено на рис. 1. Зміни активності АЛТ під час першого візиту і через 12 міс після початку лікування були достовірними ($P = 0,001$).

У хворих загальної групи СВВ становила 64%: з генотипом 1 (a, b) — 56%, з 2-м і 3-м генотипами — 86% (рис. 2).

Проведене нами дослідження щодо застосування комбінованої терапії пегільованим інтерфероном α -2a в дозі 135—180 мкг/тиж у поєднанні з рибавирином по 800—1200 мг/добу підтверджує оптимальну ефективність згаданої терапії у хворих на ХГС.

Наявність СВВ у загальній групі хворих на ХГС до 64%, з генотипом 1 (a, b) — 56%, з 2-м і 3-м генотипами — 86% доводить високу ефективність застосування терапії пегінтерфероном α -2a в поєднанні з рибавирином.

Під час терапії хворих на ХГС спостерігалися численні побічні ефекти (табл. 2).

В усіх хворих, яким призначали протівірусну терапію, спостерігався грипоподібний синдром у вигляді лихоманки, головного болю, слабкості, міалгій. Цей

ранній побічний ефект спостерігався після 2—4 уведення пегінтерферону α -2a і розвивався через 4—5 год після ін'єкції. Для мінімізації грипоподібного синдрому рекомендують застосувати пегільований інтерферон α -2a увечері, а також приймати парацетамол за 30—60 хв до ін'єкції. Через 1 міс після початку лікування вияви грипоподібного синдрому значно зменшилися або взагалі зникли в усіх хворих.

Слід зазначити, що алергічна реакція і виражена тромбоцитопенія (50 000 тромбоцитів в 1 мкл) виник-

Таблиця 2. Побічні ефекти протівірусної терапії ХГС (n = 28)

Побічний ефект	Кількість хворих
Грипоподібний синдром	28 (100%)
Депресивні розлади	15 (54%)
Нейтропенія	20 (71%)
Тромбоцитопенія	14 (50%)
Анемія	4 (14%)
Диспепсичні розлади	6 (21%)
Автоімунний тиреоїдит	1 (4%)
Алергічна реакція	2 (7%)

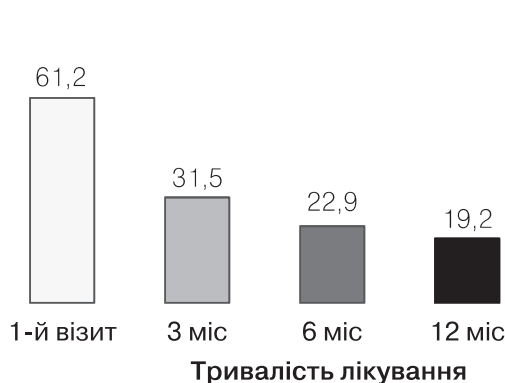


Рис. 1. Динаміка АЛТ у хворих на ХГС у процесі протівірусного лікування, од.

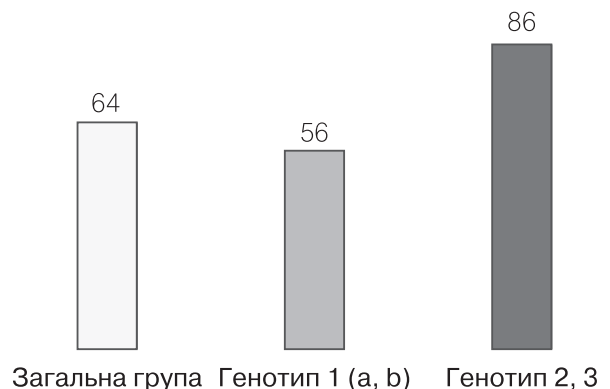


Рис. 2. Стійка вірусологічна відповідь у хворих на ХГС після лікування, %

ли у одного хворого з 1-м генотипом HCV на 27-му тижні лікування, унаслідок чого лікування припинено.

Клінічні та лабораторні ознаки аутоімунного тиреоїдиту зафіксовано в однієї хворої з 1-м генотипом HCV на 12-му тижні лікування (рівень анти-ТПО — 1100 МЕ/л; $P < 0,001$). У цієї ж самої пацієнтки не досягнуто РВВ, унаслідок чого лікування припинено.

Депресивні розлади у хворих спостерігалися досить часто: у 15 (54%) пацієнтів були ті чи ті ознаки таких розладів. Двоє хворих потребували консультації психіатра і лікування супроводження (призначено парокситен). Дозу пегільованого інтерферону α -2a таким хворим зменшено до 135 мкг/тиж на 4-му тижні. Слід зазначити, що через 4 тиж психічний стан хворих нормалізувався, і вони повернулися до звичного прийому пегінтерферону α -2a (180 мкг/тиж).

Окремо зупинимося на вплив терапії на систему кровотворення. Різні зміни кількості лейкоцитів, еритроцитів, гемоглобіну та тромбоцитів спостерігалися загалом у 20 хворих із 28, котрі отримували протівірусну терапію (71%). Це збігається з даними численних клінічних досліджень [2, 3, 6, 7, 9, 10, 12—14].

Відомо, що протівірусну терапію можна призначати за кількості лейкоцитів понад $1,5 \cdot 10^9$ /л, а тромбоцитів — понад $70 \cdot 10^9$ /л [17].

Дані про стан і динаміку показників периферичної крові хворих на ХГС у процесі протівірусної терапії порівняно з контролем наведено в табл. 3.

Отже, в процесі лікування достовірно зменшувалися показники лейкоцитів, тромбоцитів та гемоглобіну. У 2 хворих, у яких спостерігалось значне зменшення кількості лейкоцитів (до $1,6 \cdot 10^9$ /л) та тромбоцитів (до $80 \cdot 10^9$ /л), дозу пегінтерферону α -2a знижено до 135 мкг/тиж. Таким чином, до кінця лікування (протягом 6—8 тиж) вони отримували меншу дозу препарату. Як було зазначено вище, у одного хворого терапію взагалі припинили внаслідок значної тромбоцитопенії ($50 \cdot 10^9$ /л) та алергійної реакції. Після закінчення лікування всі показники нормалізувалися й статистично не відрізнялися від контрольних.

Анемія розвинулася у 4 хворих (14%). У таких хворих вона пов'язана із застосуванням рибавіріну. Найшвидше зменшення рівня гемоглобіну зафіксовано через 1 міс після початку лікування. Анемія у таких хворих зумовлена нагромадженням трифосфату рибавіріну в еритроцитах, що порушує їхню функцію [8]. Рибавірін спричинює гемоліз еритроцитів різного ступеня майже в усіх хворих, але це потребує зменшення його дози тільки у 7—9% пацієнтів [11, 15]. Потреба у зменшенні дози рибавіріну виникає в разі зниження гемоглобіну до рівня менше 85 г/л. При рибавіриніндукованій анемії доцільно застосовувати еритропоетин («Рекормон»). Початковий курс становить по 40 МО/кг 3 рази на тиждень. У період підтримувального курсу препарат уводять по 20 МО/кг 3 рази на тиждень. Мінімальна тривалість курсу еритропоетином — 1 міс (до нормалізації показників Hb). Крім того, еритропоетин можна призначати хворим на ХГС перед протівірусною терапією, якщо рівень гемоглобіну у таких хворих менший за 110 г/л. Це може запобігти виникненню потреби в зменшенні дози рибавіріну в процесі лікування, що дуже небажано через зменшення показників досягнення СВВ [17]. Ми такого рівня анемії не зафіксували, тому потреби в зменшенні дози рибавіріну або призначенні препаратів, котрі підвищують рівень еритроцитів та гемоглобіну, не виникло. Є мало даних стосовно чинників, які впливають на гемолітичну анемію у хворих на ХГС, що отримують комбіновану протівірусну терапію. Цікаве дослідження стосовно лікування 244 хворих на ХГС дало змогу відокремити можливий вплив на появу гемолітичної анемії трьох чинників: кількості тромбоцитів до початку лікування ($P = 0,001$), дози інтерферону-альфа ($P = 0,001$) і фенотипу гаптоглобіну ($P = 0,01$) [16].

Висновки

1. Серед хворих на ХГС переважали пацієнти з 1-м генотипом HCV (71%).

Таблиця 3. Динаміка показників периферичної крові хворих на ХГС у процесі лікування

Показник	До лікування (n = 28)	Через 1 міс (n = 28)	Через 6 міс (n = 26)	Через 6 міс після закінчення лікування (n = 25)	Контрольна група (n = 20)
Еритроцити, $\times 10^{12}$ /л	$3,98 \pm 0,73$	$3,78 \pm 0,45$	$3,71 \pm 0,65$ $P_1 < 0,05$	$3,85 \pm 0,77$	$4,12 \pm 0,67$ $P_2 < 0,05$
Гемоглобін, г/л	$128,24 \pm 8,56$	$117,23 \pm 8,76$ $P_1 < 0,05$	$111,12 \pm 11,34$ $P_1 < 0,001$	$129,97 \pm 6,35$ $P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,001$	$134,24 \pm 6,23$ $P_3 < 0,001$
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	$4,73 \pm 0,78$	$3,05 \pm 0,67$ $P_1 < 0,001$	$2,56 \pm 0,74$ $P_1 < 0,05$	$4,76 \pm 0,55$ $P_3 < 0,001$	$5,01 \pm 0,76$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	$199,65 \pm 39,35$	$144,2 \pm 47,8$ $P_1 < 0,001$	$119,56 \pm 56,34$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	$219,44 \pm 56,77$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$	$226,5 \pm 65,5$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$

Примітка. P_1 — порівняно зі значеннями показників до початку лікування,

P_2 — порівняно зі значеннями показників через 1 міс після початку лікування,

P_3 — порівняно зі значеннями показників через 6 міс після початку лікування.

2. Терапія пегільованим інтерфероном α -2a та рибавирином забезпечує СВВ у разі 48-тижневого лікування у 53% хворих з 1-м генотипом HCV та 86% — за 24-тижневого при 2-му та 3-му генотипах.

3. Найчастішими побічними ефектами протівірусної терапії є грипозподібний синдром, зміни складу периферичної крові (лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія), депресивні розлади, через що інколи хворим доводиться призначати додатково лікарські за-

соби та/або зменшувати дозу пегільованого інтерферону α -2a й рибавірину.

4. Гемолітичну анемію виявлено у 14% хворих на ХГС, яких лікували пегільованим інтерфероном α -2a та рибавирином.

5. Лікування «Рекормоном» дає змогу підтримувати дозу рибавірину, що важливо для досягнення СВВ, і поліпшує якість життя пацієнтів з анемією, яка виникає на тлі лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Громашевська Л.Л., Гураль А.Л. та ін. Гепатит С: епідеміологія, діагностика, клініка, лікування: Метод. реком.— К., 2007.— 34 с.
2. Игнатова Т.М. Лечение внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 3 (27).— С. 20—29.
3. Benci A., Caramani M., Tacconi D. Thrombocytopenia in patients with HCV-positive chronic hepatitis: efficacy of leucocyte interferon-alpha treatment // Int. J. Clin. Pract.— 2003.— 57.— P. 17—19.
4. Hadziyannis S.J., Sette H. Jr., Morgan T.R. et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose // Ann. Intern. Med.— 2004.— 140.— P. 346—355.
5. Hoofnagle J.H., Di Bisceglie A.M., Waggoner J.G. et al. Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B // Gastroenterology.— 1993.— 104.— P. 1116—1121.
6. Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C // Hepatology.— 1997.— 26 (1).— P. 112S—121S.
7. Gentile I., Viola C., Reynaud L. et al. Hemolytic anemia during pegylated IFN-alpha2b plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C: ribavirin is not always the culprit // J. Interferon Cytokine Res.— 2005.— 25.— P. 283—285.
8. Jarvis S.M., Torn J.A., Glue P. Ribavirin uptake by human erythrocytes and the involvement of nitrobenzylthioinosine-sensitive nucleoside transporters // Br. J. Pharmacol.— 1998.— 123.— P. 1587—1592.
9. Kim J.D., Sherker A.H. Antiviral therapy: role in the management of extrahepatic diseases // Gastroenterol. Clin. N. Am. J.— 2004.— 33.— P. 693—708.

10. Mayo M.J. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection // Am. J. Sci., 2002.— 325 (3).— P. 135—148.

11. McHutchison J.G., Gordon S.C., Schiff E.R. et al., for the Hepatitis Interventional Therapy Group. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C // N. Eng. J. Med.— 1998.— 339.— P. 1485—1492.

12. Okanoue T., Sakamoto S., Itoh Y. et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C // J. Hepatol.— 1996.— 25.— P. 283—291.

13. Pellicano R., Smedile A., Peyre S. et al. Autoimmune manifestations during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C: the hepatologist's view // Minerva Gastroenterol. Dietol.— 2005.— 51.— P. 55—61.

14. Pockros P.J., Duchini A., McMillan R. et al. Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection // Am. J. Gastroenterol.— 2002.— 97.— P. 2040—2045.

15. Poynard T., Marcellin P., Lee S.S. et al. for the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus // Lancet.— 1998.— 352.— P. 1426—1432.

16. Van Vlierbergh H., Delanghe J.R., De Vos M. et al. Factors influencing ribavirin-induced hemolysis // J. Hepatol.— 2001.— 34.— P. 911—916.

17. Yee Helen S., Currie S.L., Darling J.M., Wright T.L. Management and treatment of Hepatitis C Viral Infection: Recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office // Am. J. Gastroenterol.— 2006.— 101.— P. 2360—2378.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ И ПУТИ ИХ ПРЕОДОЛЕНИЯ

В.П. Шипулин

В статье проанализированы результаты лечения 28 больных хроническим гепатитом С пегилированным интерфероном α -2a и рибавирином. Такая терапия обеспечивает устойчивый вирусологический ответ у 53% больных с 1-м генотипом HCV при 48-недельном лечении и у 86% больных со 2-м и 3-м генотипами HCV при 24-недельном лечении. Наиболее частыми побочными эффектами протівірусної терапії являются грипозподібний синдром, депрессивные расстройства, гематологические нарушения. Гемолитическая анемия, связанная с приемом рибавірина, не является распространенным осложнением протівірусної терапії (14% больных).

THE RESULTS OF ANTIVIRAL TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C. SIDE EFFECTS OF THE THERAPY AND METHODS OF THEIR REMOVAL

V.P. Shipulin

The paper presents the analysis of 28 patients with chronic hepatitis C (CHC) with the treatment of PEG-interferon α -2a and ribavirin. This therapy provides the stable virologic response in 53% of patients with the 1 HCV genotype at 48-week treatment and in 86% of patients with the second and third HCV genotypes at 24-week treatment. The most frequent side effects of antiviral therapy were flu-like syndrome, depressive disorders, hematological disturbances. Ribavirin-associated hematological anemia was not the prevalent complication of the antiviral therapy (14% of patients).