© Попович О.О., 2014
УДК 616.36-002.14-022.7:578.891-085.281.8

О.О. Попович

КОМБІНОВАНА ПРОТИВІРУСНА ТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С З ЩОДЕННИМ РЕЖИМОМ ВВЕДЕННЯ ЛАФЕРОБІОНУ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Представлено результати ретроспективного аналізу особливостей перебігу та ефективності комбінованої противірусної терапії хронічної HCV-інфекції з використанням щоденного режиму введення лаферобіону.

Ключові слова: *лаферобіон, хронічний гепатит С, комбінована противірусна терапія, стійка вірусологічна відповідь.*

Сучасна противірусна терапія (ПВТ) хронічного гепатиту С (ХГС) передбачає використання двокомпонентної (пегінтерферон та рибавірин) або трикомпонентної схеми із додаванням препарату прямої противірусної дії. Остання забезпечує більшу частоту стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) (63-75 %) та можливість скорочення тривалості курсу лікування [1].

Міжнародні стандарти лікування хронічної HCV-інфекції не вказують на застосування стандартного інтерферону не через відсутність ефективності його противірусної дії, а в зв'язку з появою нового покоління пегільованих інтерферонів. Особлива молекулярна будова пегінтерферону покращує толерантність до лікування і пов'язана зі суттєво більшою частотою СВВ.

Медицина розвинутих країн світу захищена дієвою системою страхування і здатна забезпечити своїх громадян новітніми методами дорого вартісної ПВТ. В Україні більшість хворих на ХГС лікується за власний кошт. Вартість курсу ПВТ із застосуванням пегільованих інтерферонів значно перевищує середню місячну зарплатню пересічного громадянина, 28 днів стандартної комбінованої ПВТ в грошовому еквіваленті складають приблизно 10 тис. грн, а в разі трикомпонентної терапії ці витрати зростають приблизно ще на 36 тисяч грн. Оскільки загальна тривалість лікування, залежно від генотипу ВГС та вірусологічної відповіді, складає 24, 48 або 72 тижні, в більшості випадків сучасні схеми терапії для українців є практично малодоступними. Вартість курсу лікування з використанням вітчизняного рекомбінантного інтерферону-α2b лаферобіону (ПрАТ«БІОФАРМА», Україна) в комбінації з рибавірином, залежно від ціни останнього (600-1400 грн) може коливатись від 1200 до 2000 грн на місяць.

Враховуючи результати багатьох рандомізованих мультицентрових клінічних випробувань із доведеною противірусною ефективністю стандартного інтерферону-α2b у пацієнтів з HCV-інфекцією, при неможливості забезпечити ПВТ із використанням пегільованого інтерферону, в якості альтернативи можуть бути застосовані лінійні інтерферони. Звичайно, більш комфортно робити одну ін'єкцію на тиждень, ніж щоденно вводити стандартний інтерферон впродовж тривалого часу. Відсоток СВВ також значно вищий при застосуванні пегінтерферонів [2-7]. Але навіть наявність у хворого несприятливого ТТ генотипу IL-28B з відповідно меншим шансом на видужання порівняно із носіями генотипу СС, не є протипоказом для початку ПВТ, а лише знанням про перспективи досягнення успіху в лікуванні.

Пряма антифібротична дія інтерферону-α одночасно з непрямою противірусною дією забезпечує ефективний вплив на перебіг захворювання [8-12]. Існують наукові роботи, що доводять зворотний розвиток фібротичних змін печінки у хворих з HCV-інфекцією на тлі терапії інтерфероном-α, навіть в разі відсутності противірусної відповіді [13].

Оскільки лікувати хворого незалежно від його соціально-економічного статусу – це основний принцип медицини, ми не можемо спостерігати за прогресуванням захворювання в очікуванні примарних перспектив. За наявності показів до ПВТ, відсутності протипоказів і бажанні хворого лікуватись, фахівець повинен ознайомити пацієнта зі всіма існуючими видами лікування, їх особливостями і статистичними даними щодо перспектив противірусного та антифібротичного ефекту.

Лікарі Вінницького гепатологічного центру мають великий досвід терапії хворих на ХГС з застосуванням різноманітних, дозволених до використання,

ефективних схем. Врахування матеріальної спроможності пацієнта щодо призначень, на жаль, невід'ємна складова рутинної практики вітчизняних фахівців, тому комбінована ПВТ зі стандартним інтерфероном залишається актуальною в Україні.

Впродовж останніх двох років на базі Вінницького гепатологічного центру МКЛ № 1 було пролковано 185 хворих з хронічною HCV-інфекцією в режимі щоденного або з інтервалом в один день застосування інтерферону-α2b у комбінації з рибавірином. В більшості випадків в якості стандартного інтерферону використовувався препарат вітчизняного виробництва – рекомбінантний інтерферон-α2b лаферобіон (ПрАТ «БІОФАРМА», Україна).

В статті представлений аналіз комбінованої ПВТ хворих на ХГС з режимом щоденного введення лаферобіону.

Мета дослідження: проведення ретроспективного аналізу особливостей перебігу та ефективності комбінованої противірусної терапії у хворих на ХГС із щоденним застосуванням стандартного інтерферону-α2b та рибавірину.

Пацієнти і методи

Було опрацьовано карти диспансерного нагляду 70 хворих на ХГС. Серед обстежених чоловіків було 52 (74 %), жінок 18 (26 %), середній вік пацієнтів (38,0±7,4) років. Середня тривалість захворювання становила (12,0±4,5) років.

Всі хворі знаходились на амбулаторному лікуванні в Вінницькому гепатологічному центрі (інфекційне відділення № 2 МКЛ № 1 м. Вінниці), з них інфіковані 1-м генотипом вірусу гепатиту С (ВГС) 53 (76 %), 2-м – 2 (3 %), 3-м – 15 (21 %). Високе вірусне навантаження визначалось у 23 (33 %), низьке – у 47 (67 %) осіб. Для оцінки вірусного навантаження використовували тест-системи з аналітичною чутливістю методу 200 копій/мл. Комбінована ПВТ проводилась рекомбінантним інтерфероном-α2b лаферобіоном (3 млн МО один раз на добу, підшкірно, щоденно) та рибавірином переважно вітчизняного виробництва (залежно від маси тіла 1000 або 1200 мг на добу, внутрішньо, щоденно). Тривалість лікування для пацієнтів з 1-им генотипом ВГС складала 48 тижнів, з 2-им та 3-им генотипами – 24 тижні.

Результати досліджень та їх обговорення

Перед початком терапії 58 (83 %) пацієнтів мали мінімальний ступінь біохімічної активності запалення, 12 (17 %) – помірний. Компенсований цироз печінки діагностували 4 (6 %) пацієнтам. У 7 (10 %) хворих відмічалось незначне підвищення рівня загального білірубіну (максимальний показник – 36 мкмоль/л), переважно за рахунок кон'югованого. У 2 (3 %) осіб з компенсованим цирозом печінки спостерігалось несуттєве зниження загального білка крові. Альбумін крові, загальний аналіз крові та сечі у всіх хворих відповідали нормі. Антинуклеарні антитіла (ANA) визначались у 2 (3 %) пацієнтів з індексом 1,53 та 1,54 при позитивній інтерпретації результату ≥1,5.

У 52 (74 %) хворих виявлено різні супутні захворювання в стадії ремісії, з них найбільш значимі, з точки зору труднощів моніторингу та перспектив лікування, були наявні у 2 (3 %) пацієнтів. У першому випадку пацієнт продовжував лікування з приводу дисемінованого туберкульозу обох легень, в другому – пацієнтка перебувала у трирічній клініко-гематологічній ремісії гострої промієлоцитарної лейкемії. Весь курс ПВТ даної хворої проводився під паралельним контролем лікаря-гематолога.

Переважна кількість хворих мала мінімальні клінічні прояви астенічного та диспепсичного синдромів, у незначної частки пацієнтів були наявні артралгії, в однієї жінки відмічались мінімально виражені прояви васкуліту на нижніх кінцівках. При УЗД органів черевної порожнини у 53 та 26 % обстежених визначалось збільшення печінки та селезінки відповідно. Дані розподілу хворих на ХГС з різними клінічними проявами представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Клінічні прояви у хворих на ХГС до початку ПВТ

Клінічні ознаки	Кількість хворих	
	абс.	%
Астенічний синдром	47	67,0
Біль голови	23	33,0
Відчуття дискомфорту в правому підребер'ї	17	24,0
Метеоризм	8	11,0
Нудота	5	7,0
Артралгії	5	7,0
Васкуліт	1	1,4
Гепатомегалія	31	53,0
Спленомегалія	18	26,0

Усім хворим було призначено щоденну ПВТ короткодіючим інтерфероном α2b та рибавірином. Через 4 і 12 тижнів лікування було відмічено появу побічних реакцій (ПР), що проявлялись змінами самопочуття та гематологічних показників, з високим ступенем вірогідності пов'язаних з ПВТ. З'явились симптоми, характерні для грипоподібного синдрому, зросли частота та інтенсивність окремих клінічних проявів, що визначались у долікувальний період. Дані щодо розподілу побічних реакцій у хворих на ХГС через 4 та 12 тижнів ПВТ відображені у таблиці 2.

Таблиця 2

Частота побічних реакцій у хворих на ХГС через 4 та 12 тижнів ПВТ, %

Побічні реакції	Хворі з мінімальним ступенем тяжкості ПР		Хворі з помірним ступенем тяжкості ПР	
	4 тижні	12 тижнів	4 тижні	12 тижнів
Грипоподібний синдром	89	16	4	-
Біль голови	73	61	7	3
Сухий кашель	4	7	-	-
Біль в горлі	1	4	-	-
Свербіж шкіри	-	4	-	-
Випадіння волосся	-	3	-	4
Нудота	21	30	3	1,4
Діарея	3	6	-	-
Артралгії	16	7	-	-
Васкуліт	-	-	-	-
Зниження гемоглобіну	11	17	1	-
Нейтропенія	9	36	-	16
Збільшення кількості п/я нейтрофілів	-	-	1,4*	1,4*
Тромбоцитопенія	7	11	-	-
Збільшення рівня загального білірубіну	3	4	-	-

* ПР у хворої з анамнезом гострої промієлоцитарної лейкемії.

Як видно з таблиці, всі ПР обмежувались мінімальним або помірним ступенем тяжкості без загрозливих для життя відхилень від норми.

Швидкої вірусологічної відповіді (ШВВ) було досягнуто у 34 (49 %) пацієнтів, ранньої вірусологічної відповіді (РВВ) – у 49 (70 %), в тому числі у 2 хворих з цирозом печінки, у пацієнта, що продовжував лікування з приводу дисемінованого туберкульозу, а також у хворої після гострої промієлоцитарної лейкемії. У всіх 70 пацієнтів ANA через 12 тижнів були негативними, рівні ТТГ відповідали нормальним.

У зв'язку із відсутністю РВВ, подальше проведення ПВТ припинило 30 % пацієнтів, з них 2 хворих з 3-м генотипом, 19 хворих з 1-м генотипом ВГС.

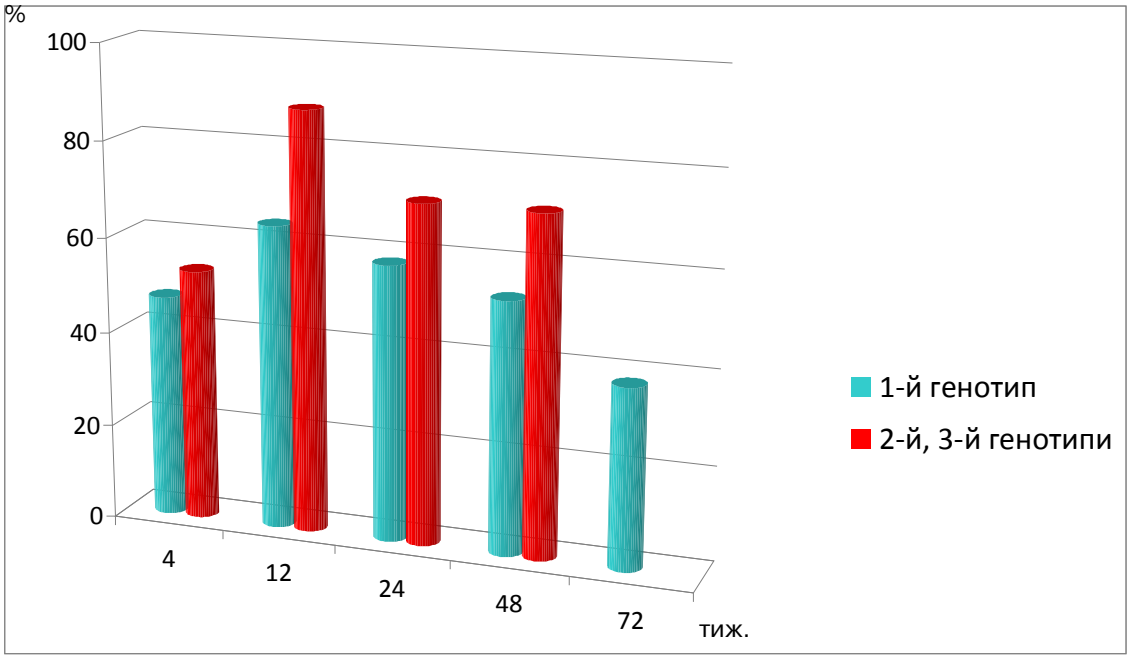
Впродовж наступних 12 тижнів лікування будь-яких загрозливих для життя і здоров'я станів не виникало. Описані в таблиці 2 побічні реакції, що спостерігались на 12-ому тижні ПВТ, суттєво не змінились ані за ступенем тяжкості, ані у відсотковому співвідношенні, ніхто з пацієнтів не припинив лікування. На відміну від попередніх тижнів, у 2 (3 %) відмічалось зниження ТТГ: до 0,033 мкМО/мл в одному випадку та до 0,027 мкМО/мл в іншому. Хворі були консультовані ендокринологом з призначенням відповідної супутньої терапії. В подальшому моніторинг пацієнтів з порушенням тиреоїдної функції відбувався за участю лікаря-ендокринолога.

Через 24 тижні РНК ВГС не визначалась у 43 (61 %) пацієнтів (у 31 – з 1-м генотипом, у 2 – з 2-м генотипом, у 10 – з 3-м генотипом). В зв'язку з виявленням HCV RNA в ПЛР 6 осіб припинили терапію, в тому числі 3 хворих з 3-м генотипом, які не досягли вірусологічної відповіді на етапі завершення шестимісячного курсу лікування. Кінця ПВТ з негативним HCV RNA в ПЛР дійшли 12 пацієнтів з 2-м та 3-м генотипами.

Продовжили терапію 31 (44 %) хворий з 1-м генотипом ВГС. Толерантність до терапії зберігалась задовільною. У 2 пацієнтів з попередньо зниженим після 12-го тижня ПВТ рівнем ТТГ, спостерігалось поступове його підвищення до 50,16 та 45,15 мкМО/мл відповідно, в зв'язку з чим ендокринологом супутню терапію було змінено, призначено L-тироксин. У хворої з гострою промієлоцитарною лейкемією в анамнезі, останні 24 тижні лікування на тлі мінімально вираженої лейкопенії визначалась підвищена кількість паличкоядерних нейтрофілів, що коливалась в межах 10-17 % (одноразово було визначено 25 %), зниження гемоглобіну до 88 г/л, що потребувало редукції дози рибавірину.

До завершення 48-тижневої ПВТ дійшов 31 хворий з 1-м генотипом ВГС. З них HCV RNA в ПЛР не визначалось у 28 пацієнтів. Загалом повний курс терапії з отриманням безпосередньої вірусологічної відповіді завершили 40 (57 %) пацієнтів, СВВ було отримано у 32 (46 %) хворих.

Окремо нами був проведений аналіз частоти СВВ у хворих на ХГС в залежності від генотипу HCV. Розподіл хворих з різною ефективністю відповіді на ПВТ залежно від генотипу ВГС представлений в діаграмі (мал. 1).



Мал. 1. Ефективність ПВТ у хворих на ХГС залежно від генотипу HCV.

Отримані дані свідчать про меншу частоту СВВ в популяції хворих з 1-м генотипом ВГС (38 %) порівняно з 2-м та 3-м (71 %), що в цілому відображає загальновідомі тенденції стосовно ефективності ПВТ при хронічній HCV-інфекції, спричиненої різними генотипами.

Висновки

1. Толерантність до ПВТ при щоденному застосуванні стандартного вітчизняного інтерферону «Лаферобіон» у комбінації з рибавірином задовільна.

2. Комбінована ПВТ з щоденним режимом введення лаферобіону у хворих на ХГС може бути високоефективною у певної частки пацієнтів.

3. Більша частота СВВ при використанні лаферобіону спостерігається в популяції хворих з 2-м та 3-м генотипами ВГС.

4. При неможливості проведення ПВТ з використанням пегінтерферону як альтернатива може бути застосований щоденний режим введення лаферобіону.

Література

1. Casey L.C. Hepatitis C Virus Therapy Update 2013 / L.C. Casey, W.M. Lee // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 29, N 3. – P. 243-249.

2. A multicenter, randomized trial of daily high dose interferon-alfa 2b for treatment of chronic hepatitis C: pretreatment stratification by viral burden and genotype / [M.W. Fried, M. Shiffman, R.K. Sterling et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95. – P. 3225-3229.

3. Meta-analysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients / [F. Fabrizi, G. Dulai, V. Dixit et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – N 18. – P. 1071-1081.

4. Weekly pegylated interferon alpha-2b vs daily interferon α-2b versus standard regimen of interferon α-2b in the treatment of patients with chronic hepatitis C virus infection / [Y. Horsmans, I. Colle, H. Van Vlierberghe et al.] // Acta Gastroenterol. Belg. – 2008. – Vol. 71, N 3. – P. 293-297.

5. Double-blind controlled trial of recombinant interferon-alpha 2b in haemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection and abnormal aminotransferase levels / J.L. Fernandez, P. Rendo, N. del Pino, L.A. Viola // J. Viral. Hepat. – 1997. – Vol. 4, N 2. – P. 113-119.

6. Randomised double blind, placebo controlled trial of interferon, ribavirin, and amantadine versus interferon, ribavirin, and placebo in treatment naive patients with chronic hepatitis C / [P.J. Thuluvath, A. Maheshwari, J. Mehdi et al.] // Gut. – 2004. – Vol. 53, N 1. – P. 130-135.

7. Randomised trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus / [T. Poynard, P. Marcellin, S.S. Lee et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 352, N 9138. – P. 1426-1432.

8. α-Interferon Improves Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C / [F. Serejo, A. Costa, A. Gouveia Oliveira et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2001. – Vol. 46, N 8. – P. 1684-1689.

9. Moreno M.G. Remission of liver fibrosis by interferon-α2b / M.G. Moreno, P. Muriel // Biochemical. Pharmacology. – 1995. – Vol. 50, N 4. – P. 515-520.

10. Regression of Hepatic Fibrosis in Hepatitis C with Long-Term Interferon Treatment / [J.-F. Dufour, R. Delellis, M.M. Kaplan et al.] // Dig. Dis. Sci. – 1998. – Vol. 43, N 12. – P. 2573-2576.

11. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and

sustained response to interferon-alpha therapy / [P. Marcellin, N. Boyer, A. Gervais et al.] // Ann. Intern. Med. – 1997. – Vol. 127, N 10. – P. 875-881.

12. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy / [Y. Shiratori, F. Imazeki, M. Moriyama et al.] // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 132, N 7. – P. 517-524.

13. Interferon Alfa Down-regulates Collagen Gene Transcription and Supresses Experimental Hepatic Fibrosis in Mice / [Yutaka Inagaki, Tomoyuki Nemoto, Zmiwa Kushida et al.] // Hepatology. – 2003. – Vol. 38, N 4. – P. 890-899.

COMBINATION ANTIVIRAL THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C WITH DAILY APPLICATION OF LAFEROBION

O.O. Popovych

SUMMARY. There are presented the results of retrospective analyses of peculiarities for course and effectiveness of combination antiviral therapy of chronic HCV-infection with daily application of Laferobion.

Key words: *laferobion, chronic hepatitis C, combination antiviral therapy, sustained virologic response.*

Отримано 24.12.2013 р.

© Федчишин Н.Є., Романюк Л.М., Завіднюк Н.Г., Теренда Н.О., 2014
УДК 616.36-002.14-022.7-036.2

Н.Є. Федчишин, Л.М. Романюк, Н.Г. Завіднюк, Н.О. Теренда

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ПРЕДИКТОРИ ІНФІКУВАННЯ ВІРУСАМИ ГЕПАТИТІВ В І С СПІВРОБІТНИКІВ ТА СТУДЕНТІВ ТДМУ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Представлено епідеміологічні аспекти захворюваності на вірусні гепатити В і С серед працівників та студентів Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, встановлено деякі специфічні причинно-наслідкові зв'язки в умовах розвитку гепатитів В і С. Проведено анонімне лабораторне обстеження працівників і студентів ТДМУ на предмет виявлення гепатитів В і С із анонімним заповненням розробленої статистичної карти.

Ключові слова: *епідеміологічні предиктори, вірусні гепатити.*

Вірусні гепатити В (ГВ) і С (ГС) залишаються глобальною проблемою охорони здоров'я через поширеність, високий рівень захворюваності, поліморфізм клінічних проявів, численні шляхи реалізації парентерального механізму передачі збудників, можливість формування хронічних уражень печінки [1-14]. Встановлено, що внаслідок хронічного ГВ (ХГВ) та його ускладнень щороку у світі помирає від 500 тис. до 1,2 млн осіб, з них 700 тис. через цироз печінки і 300 тис. – гепатоцелюлярну карциному.

Проведений аналіз загальної захворюваності на хронічні гепатити населення України та Тернопільської області за 2009-2012 роки, згідно офіційних статистичних джерел Центру медичної статистики МОЗ України, свідчить про тенденції до росту показника захворюваності хронічними гепатитами В і С. Так, у 2009 р. рівень загальної захворюваності на 100 тис. населення в Україні становив 758,9, у 2010 р. – 769,7 відповідно. Показник загальної захворюваності на хронічні гепатити на 100 тис. населення у Тернопільській області – 960,8 у 2009 р. та 984,2 – у 2010 р. Слід відмітити, що показники захворюваності на хронічні гепатити В і С у Тернопільській області значно вищі порівняно із середніми показниками в Україні. Це викликає значне занепокоєння і потребує поглибленого вивчення та аналізу епідеміологічної та клінічної характеристики даної патології.