

TRATAMENTUL CONTEMPORAN FĂRĂ
INTERFERON, CU INHIBITORI DE PROTEAZE
VIEKIRAX ȘI EXVIERA ÎN ASOCIERE CU COPEGUS
LA UN PACIENT CU CIROZĂ HEPATICĂ DE
ETIOLOGIE VIRALĂ C, CLASA CHILD-PUGH A

Viorica NĂSTASE¹, Sergiu MATCOVSCHP²,

¹IMSP SCM Sfânta Treime,

²USMF Nicolae Testemitanu

Summary

Contemporary treatment with interferon free regiment with protease inhibitors Viekirax in combination with Exviera and Copegus in cirrhotic patient C viral etiology, class A Child-Pugh

For 12 weeks it was possible to obtain a 100% sustained virusological response for the patient with Child-Pugh A cirrhosis stage 6 points genotype 1b that administrated protease inhibitors: Exviera and Viekirax in associated with Ribavirin. From the side effects were fatigue and insomnia.

Patients with HCV cirrhosis, stage Child-Pugh A and B have a shorter survival, and therefore should be treated with protease inhibitors preferentially to hepatitis HVC. After the disease is eliminated, the evolution speed of the disease is decreased, because the virus is no longer destroying the liver cells and decreases the risk of HCC, slow regression of fibrosis takes place, thus cirrhosis therefore is treated further.

Keywords: protease inhibitors, liver cirrhosis HCV etiology, sustained virologic response

Резюме

Современное лечение с помощью ингибиторов протеазы Viekirax в сочетании с Exviera и Copegus без интерферона у больного с циррозом печени вирусной этиологии HCV, класс Child-Pugh A

В течение 12 недель можно было получить 100% устойчивый вирусологический ответ у больных с циррозом печени вирусной этиологии VHC класс Child-Pugh A, генотипа 1b, которые принимали ингибиторы протеаз Exviera и Viekirax в сочетании с рибавирином. Побочные эффекты были замечены: утомляемость и бессонница.

Больные с циррозом печени HCV класса Child-Pugh A и B имеют меньше шансов на выживание, следовательно, должны получить лечение с ингибиторами протеазы предпочтительно по сравнению с больными с гепатитом HCV. После эрадикации вируса снижается скорость эволюции заболевания, так как вирус больше не разрушает клетки печени и снижает риск ГЦК и достигается медленная регрессия фиброза, поэтому нужно лечить дальше цирроз печени.

Ключевые слова: ингибиторы протеаз, устойчивый вирусологический ответ, цирроз печени HCV этиологии

Introducere

Conform statisticilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), circa 150-180 de milioane de oameni la nivel mondial (ce constituie 3% din populația globului) sunt infectați cu virusul hepatic C [6]. Dintre aceștia, între 350.000 și 500.000 de oameni mor anual din cauza afecțiunilor hepatice provocate de virusul C. Hepatita C în lume este cauza a 27% de ciroze hepatice și a 25% de hepatocarcinoame. La 10-30% din pacienții infectați, ciroza hepatică se dezvoltă timp de 30 de ani [9]. Infectarea cu hepatita B crește riscul de transformare în hepatocarcinom. Infecția cu virusul hepatitei C reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial din cauza evoluției asimptomatice, a numărului mare de persoane infectate și a evoluției către ciroză și cancer hepatic [7, 10, 12].

Există 6 genotipuri principale ale virusului hepatic C, dintre care cel mai răspândit este genotipul 1, adică aproximativ 46,2% din totalul celor infectați. Genotipul 1 are și el două subtipuri principale: 1a și 1b. În funcție de genotip, tratamentul indicat este diferit și eficiența acestuia este de asemenea foarte diferită. În R. Moldova este răspândit genotipul 1b. Cele mai cunoscute tratamente recomandate de OMS sunt:

- interferon pegylat și ribavirină (pentru toate genotipurile);
 - telaprevir sau boceprevir, în combinație cu interferon pegylat și ribavirină, pentru virusul cu genotip 1;
 - sofosbuvir în combinație cu ribavirină și cu sau fără interferon pegylat, pentru genotipurile 1, 2, 3 și 4;
 - simeprevir în combinație cu interferon și ribavirină, pentru genotipul 1b și pentru genotipul 1a.
- Scopul tratamentului antiviral este de a obține RVS (răspuns virusologic susținut) – aviremie. RVS reprezintă absența viremiei la 24 săptămâni după încetarea tratamentului antiviral.

Tratamentul cu interferon și ribavirină prezintă multe dezavantaje, eficiență scăzută și reacții adverse numeroase. Eficiența este de 50%. În cazul tratamentului cu interferon pegylat asociat cu ribavirină, 60% din pacienți au obținut RVS. În cazul asocierii telaprevirului sau boceprevirului cu interferon pegylat și ribavirină, pacienții au obținut RVS de 65-86% [3, 8, 13, 14].

O generație nouă de preparate în tratamentul infecției VHC) au devenit inhibitorii proteazei, care au acțiune directă asupra virusului și blochează etapele principale de replicare intercelulară. Vie-

kieraxul și exviera sunt primele preparate din lume inhibitoare de proteaze, care au fost confirmate în calitate de terapie combinată cu ribavirina pentru tratamentul pacienților cu VHC genotip 1 și a celor cu ciroză hepatică compensată la 16.01.2015 de către comisia UE de evaluare. Viekiraxul conține o formă combinată: 150 mg de paritaprevir (inhibitor al proteazei NS3/4A) și 100 mg de ritonavir cu 25 mg ombitasvir (inductor NS5A).

Exviera constă din 250 mg dasabuvir (inhibitor nonnucleotidic al unei enzime din virusul hepatic C al polimerazei NS5B), care se administrează în combinație cu ribavirina sau fără. V+E se administrează 12 săptămâni cu sau fără ribavirină, cu excepția pacienților cu genotip 1a și ciroză hepatică, care trebuie să utilizeze 24 de săptămâni [5]. Componentele preparatului viekirax împiedică replicarea virusului și afectarea de noi celule; cu timpul virusul dispare din sânge.

Ombitasvirul și paritaprevirul blochează 2 proteine necesare pentru replicarea virusului. Ritonavirul contribuie la prelungirea efectului [4].

Caz clinic

Bolnavul S., 40 de ani, s-a internat în secția de gastrologie cu acuze la dureri în hipocondrul drept săcâitoare, fatigabilitate.

Istoricul bolii: se socoate bolnav de ciroză hepatică de etiologie virală B+C, clasa Child Pugh A din 2013. Se tratează în fiecare an în staționar. Din istoricul vieții: a suportat în 2002 VHC și în 2010 VHB.

La palpate abdomenul este moale, sensibil în hipocondrii, ficatul depășește rebordul costal cu 3 cm, splina – cu 5 cm.

Bolnavul a fost investigat. **USG abdomenului:** schimbări difuze pronunțate în parenchimul ficatului, splenomegalie cu semne de hipertensiune portală și colecectită cronică calculoasă.

Ficatul: lobul drept se vede parțial intercostal, lobul stâng – 83 mm; parenchimul neomogen, cu reflectivitate difuz sporită, micronodular. Lichid liber în cavitatea abdominală absent. V. portă – 15 mm; v. splenică – 10,5 mm. Colectistul – pereții îngroșați, câțiva calculi până la 9 mm. Coledocul nedilatat. Splina – 165/66 mm.

RMN abdomenului cu contrast. Concluzie. Date imagistice pentru ciroză hepatică, multipli noduli de regenerare siderotici în parenchimul ficatului. 2 noduli regenerativi displastici, localizați în segmentul 4 al ficatului (aproximativ 12 și 11 mm). Splenomegalie. Colecectită cronică litiatică.

Fibroscan. Concluzie: elasticitatea hepatică 20,4 kPa, ce corespunde gradului F4 de fibroză hepatică după scara "Metavir".

FEFGDS. Concluzie: varice esofagiene grad II, gastropatie erozivă antrală și reflux duodenogastral.

Fibromax. Concluzie. Fibrotest F4. Actitest A3. Steatostest S2. Nashtest N2. ASH test H0.

Hormonii tiroidieni: T3 – 2,7 ng/dl, T4 – 127 ng/dl, TSH – 1,5 ng/dl, AcTPO – negative.

Markerii autoimuni: AcADN – 15,4 Ui/ml; AcANA <1/100: antiLKM 1,8; antimitocondriali 1,2. Genotip 1b.

Markerii hepatitei virale: antiHCV sum – pozitiv, antiHBcor sum – pozitiv, HBs Ag – negativ, antiHBe – pozitiv, HbeAg – negativ.

Metoda REAL TIME:

PCR-ARN HCV cantitativ – pozitiv – 276 199 Ui/ml (N<12)

ADN VHB cantitativ <10 UI/ml (N<10 UI/ml)

α-FTP (până la tratament) – 94,2 ng/ml (N=1-10)

α-FTP (după tratament) – 1,2 ng/ml (N=1-10)

AGS: Hb – 149 g/l, Er – $4,7 \times 10^{12}/l$, Ic 0,96, Tr – $68 \times 10^9/l$, Leuc – $5 \times 10^9/l$, Nes – $2 \times 10^9/l$, Seg – $27 \times 10^9/l$, Eoz – $7 \times 10^9/l$, Limf – $51 \times 10^9/l$, Mon – $13 \times 10^9/l$, VSH – 3 mm/h.

Analiza biochimică: proteina totală – 74 g/l, albumina – 52 g/l, ureea – 3,8 mmol/l, creatinina – 0,05 mmol/l, bilirubina totală – 16,5 mmol/l, bilirubina conjugată – 4,8 mmol/l, bilirubina liberă – 11,7 mmol/l.

Glucosa: 4,1 mmol/l. **Proba cu timol – 5 U.** **ALAT – 26 U/l. ASAT – 31 U/l. α-Amilaza – 52 U/l. Fosfataza alcalină – 220 U/l. GGTP – 53 U/l. Pro-trombina – 70%. Fibrinogenul – 2,2 g/l. Ac anti-H.pylori IgG pozitiv – 31,0/5,0.**

Pacientul a primit tratament timp de 3 luni cu preparatele: exviera 1 caps. dimineața și 1 seara; viekirax 2 caps. dimineața și copegus 400 mg (ribavirină) 1 caps. dimineața și 2 caps. seara.

La o lună și la 3 luni după tratament ARN VHC, testul cantitativ nu a apreciat virusul.

Peste 6 luni după tratament, răspunsul virusologic RVS = 100%.

Concluzii

Timp de 12 săptămâni a fost posibil de obținut un răspuns virusologic susținut (100%) la pacientul cu ciroză hepatică clasa Child Pugh A 6 puncte cu genotipul 1b, care a primit inhibitori de proteaze: exviera și viekirax în asociere cu ribavirina. Din efectele secundare au fost marcate fatigabilitatea și insomnia [1].

Bolnavii cu ciroză VHC clasa Child Pugh A și B au o durată mai mică de supraviețuire, de aceea trebuie să fie tratați cu inhibitori de proteaze preferențial față de cei cu hepatita VHC. După eliminarea virusului scade viteza de evoluție a bolii, deoarece virusul nu mai distruge celulele ficatului, și scade riscul de hepatocarcinom, are loc și regresia lentă a fibrozei, de aceea ciroza hepatică trebuie tratată în continuare [2, 13].

Bibliografie

1. www.ema.europa.eu/exviera/INNdasabuvir.pdf
2. www.hepatite.ro/noitratamenteinhepatitacronicacuvirusc
3. www.romedic.ro/hepatitac-celmainoutratament
4. www.ecoffi.ru/product_viekirax125mg
5. www.albuse.ru/press/euro-komisija-reg/html
6. www.cdt-babes.ro/articole/hepatita_c_infectiephp
7. www.sfatulmedicului.ro/hepatita-virala-c-etiol-simptome-factori-de-risc-643
8. www.meddaily.ru/article/27apr2011.boceprevir
9. ro.wikipedia.org/wiki/hepatita_c
10. Mohd Hanafiah K. et al. *Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence*. In: *Hepatology*, 2013; nr. 57(4), p. 1333–1342.
12. Boesecke C. et al. In: Mauss S, et al. (Ed.). *Hepatology – A clinical textbook*. Flying Publisher. 2014, p. 48-49. www.hepatologytextbook.com
13. Hatzakis A. et al. *The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm - volume 2*. In: *J. Viral. Hepat.*, 2015; nr. 22 (Suppl. 1), p. 26–45.
14. World Health Organisation: *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection*. 19/04/2014. <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/>

Viorica Năstase,

Secția Gastroenterologie, SCM Sfânta Treime

Tel: 079441843

Email: viorica_nastase@mail.ru