

12 weeks in Clinical Hospital for Infectious Diseases "Toma Ciorba". We studied the evolution of clinical and haematological, biochemical parameters and also of the viral load. The most common adverse effect of antiviral therapy with ribavirin in the treatment of HCV infection is anemia. The efficacy of DAA therapy in compensated cirrhosis was not influenced by the dose reduction or discontinuation of ribavirin. After the completion of antiviral therapy 64 (98,4%) patients presented undetectable viral load, 1 patient died, was diagnosed with hepatocarcinoma. The results obtained showed the efficacy of this treatment.

Keywords: cirrhosis, direct antiviral agents, Ribavirin

Резюме

Эффективность терапии препаратами прямого противовирусного действия у пациентов с HCV-циррозом печени

В исследовании участвовали 65 пациентов с циррозом печени HCV-этиологии, с генотипом 1b, классы А и В по классификации Чайлд-Пью. Пациенты принимали лечение препаратами прямого противовирусного действия по одной из схем: Ledipasvir / Daclatasvir + Sofosbuvir с/без Рибавирина в течение 12 недель в Клинической больнице инфекционных заболеваний «Тома Чорбэ». Мы изучили эволюцию клинических, гематологических и биохимических параметров, а также вирусную нагрузку. Наиболее распространенным побочным эффектом противовирусной терапии с Рибавирином в лечении инфекции HCV является анемия. Эффективность терапии препаратами прямого противовирусного действия при компенсированном циррозе не зависит от снижения дозы или отмены Рибавирина. После завершения противовирусной терапии, 64 пациента (98,4%) представили отрицательную вирусную нагрузку, 1 пациент умер (диагностирована гепатокарцинома). Полученные результаты исследований указывают на эффективность лечения препаратами прямого противовирусного действия.

Ключевые слова: цирроз, препараты прямого противовирусного действия, Рибавирин

Introducere

Tratamentul infecției cu virus hepatitic C (VHC) reprezintă o problemă de sănătate publică, având în vedere prevalența globală a infecției și masa mare a populației infectate (71.000.000 persoane). Numărul persoanelor nou-infectate este de 1,75 milioane/an (OMS, 2017). În țările din Europa de Vest, aproximativ 5 milioane de oameni sunt infectați cu VHC, 40% din ei fiind în stadiul

CZU: 616.36-004:615.281.8

EFICACITATEA TERAPEUTICĂ A PREPARATELOR ANTIVIRALE CU ACȚIUNE DIRECTĂ LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ PRIN VIRUS HEPATITIC C

Mariana AVRICENCO¹, Irina RUSU², Lilia BABA¹,

¹Spitalul Clinic Republican
de Boli Infecțioase, Toma Ciorbă,

²Catedra Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie
Medicală, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

The efficacy of direct antiviral therapy in HCV cirrhotic patients

The study involved 65 patients with HCV genotype 1b Child Pugh A and B cirrhosis treated with Ledipasvir / Daclatasvir + Sofosbuvir with/without Ribavirin for

de ciroză hepatică (CH) și 30% fiind candidați la transplant hepatic (OMS, 2016).

Conform datelor statistice oficiale, în Republica Moldova se constată o morbiditate înaltă prin infecția cu VHC și o creștere continuă a numărului cazurilor de hepatită cronică (HC) și CH. La sfârșitul anului 2016, în Moldova au fost înregistrate 15 400 persoane infectate cu VHC. Prevalența HC cu VHC în perioada 2005-2014 a fost în creștere de la 106,4 (2005) până la 364,4 (2014) cazuri/100 000 populație. De asemenea, se remarcă o creștere a prevalenței CH cu VHC de la 21,4 (2005) la 52,8 (2014) cazuri /100 000 locuitori.

După infectarea cu VHC, rata de cronicizare este de 55-85% (OMS, 2017), iar rata de dezvoltare a cirozei după 20 de ani de la infecție este de 15-30% în cazul persoanelor infectate după vârsta de 40 de ani. Evoluția maladiei nu este liniară, progresarea fibrozei este accelerată după vârsta de 50 de ani, indiferent de durata infecției [7]. Pacienții cu CH cu VHC prezintă un risc anual de decompensare de 3-5%, un risc de dezvoltare a carcinomului hepatocelular cuprins între 1,4 și 6,9% și un risc de mortalitate de 2%/an [3].

Din cauza eficacității joase și efectelor secundare extinse ale terapiei antivirale standardizate de asociere Alfa interferon pegilat (IFN) + Ribavirină, a fost necesară dezvoltarea de noi medicamente antivirale.

Posibilitățile terapeutice actuale în eradicarea VHC cu preparate antivirale cu acțiune directă (PAAD) au o eficacitate crescută, cu un RVS de 90-95% și mai mult [2].

Sofosbuvirul (SOF) este un inhibitor pangenotopic al ARN-polimerazei NS5B, polimerază dependentă de ARN-ul VHC, care are un rol esențial în replicarea virală. SOF este un promedicament nucleotidic metabolizat intracelular, activ din punct de vedere farmacologic, care poate fi încorporat în ARN VHC prin acțiunea polimerazei NS5B, unde determină întreruperea sintezei lanțului [7].

Daclatasvirul (inhibitor puternic, pangenotopic, al complexului de replicare NS5A), atunci când este utilizat în asociere cu SOF, reprezintă o schemă terapeutică exclusiv orală, care a prezentat rate de vindecare de până la 98-99%, inclusiv la pacienți cu boli hepatice avansate [4]. Asocierea dintre SOF și *Ledipasvir* (LDV), un alt inhibitor al complexului de replicare NS5A, a demonstrat un RVS de 90-95% la pacienții cu genotipul 1 [1, 2, 6].

Combinăția dintre 2 PAAD a prezentat o eficacitate ridicată (RVS 85%) la pacienții cu ciroză hepatică în așteptarea transplantului hepatic. Tratatamentul cu PAAD al bolnavilor cu CH îmbunătățește funcția lor hepatică cu circa 40% [4].

Tratatamentul cu PAAD nu crește riscul de dezvoltare a carcinomului hepatocelular (HCC) la pacienții cu VHC, potrivit unui studiu prospectiv prezentat la AASLD în 2016. Totodată, trebuie de reamintit că incidența hepatocarcinomului celular (HCC) detectat (7,4% în primul an), la pacienții cu ciroză hepatică care au realizat RVS după tratament cu PAAD, a fost mai mare, comparativ cu schemele de tratament cu IFN (1,2-1,4%) [7].

Scopul studiului constă în determinarea eficacității terapeutice a PAAD la pacienții cu ciroză hepatică prin VHC.

Material și metode

Au fost examinați 65 de pacienți cu ciroză hepatică prin VHC stadiile Child Pugh A și B, genotip 1b, care au urmat tratament antiviral în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase *Toma Ciorbă*. Pacienții au fost tratați cu Sofosbuvir + Ledipasvir/Daclatasvir cu/fără Ribavirină și au fost monitorizați clinic, paraclinic și virusologic pe toată perioada tratamentului.

Rezultate și discuții

Vârsta medie a pacienților a constituit 59,1 ± 3,2 ani, variind în limitele 24-79 ani. Repartiția după sex a fost aproape egală: sex feminin – 32 (49,2%) pacienți, sex masculin – 33 (50,7%). Toți pacienții din studiu au fost cu genotip 1b al infecției cu VHC. După stadializarea Child-Pugh, repartizarea a fost următoarea: Child-Pugh A – 41 (63%) pacienți, B – 21 (32,3%). Gradul de decompensare a fost evaluat în baza datelor clinice, de laborator și a examenului ultrasonor. Astfel, ascita moderată a fost prezentă la 5 (7,6%) pacienți, varice esofagiene gr. I-II – la 23 (35,3%), splenomegalia – la 46 (70,7%), iar splenectomia a fost efectuată la 4 (6,1%) pacienți.

E cunoscut faptul că fibroza hepatică este un marker de prognostic privind evoluția infecției cu VHC. De aceea, a fost evaluat gradul de fibroză al pacienților prin Fibroscan înainte de inițierea tratamentului antiviral. Din *tabelul 1* se constată că stadiul F3 după scara Metavir a fost înregistrat la 14 (21,5%) pacienți, stadiul F4 – la 51 (78,4%), din care 32 (49,2%) aveau un grad avansat de fibroză hepatică.

Tabelul 1

Repartizarea pacienților după stadiul de fibroză, apreciat prin Fibroscan

Grad de fibroză (valoare)	Nr. pacienți (%)
F3 (9,5–13,9 kPa)	14 (21,5%)
F4 (14–20 kPa)	19 (29,2%)
F4 (>20 kPa)	32 (49,2%)

Din cei 65 de pacienți aflați în tratament, 54 (83%) au fost naivi, iar 11 (16,9%) pacienți au avut o experiență de tratament antiviral în trecut (terapia antivirală standardizată de asociere: Alfa-IFN pegilat + Ribavirină).

Pacienții au inițiat tratament antiviral după diferite scheme cu preparate antivirale cu acțiune directă, prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

Repartizarea pacienților conform schemelor de tratament antiviral

Schema de tratament	Nr. pacienți (%)	Total
Sofosbuvir + Ledipasvir	10 (15,3%)	34
Sofosbuvir + Daclatasvir	24 (36,9%)	
Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirină	15 (23%)	31
Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirină	16 (24,6%)	

Parametrii hematologici analizați au fost: numărul de leucocite, valorile hemoglobinei serice și ale trombocitelor. A fost studiată dinamica acestora pe parcursul tratamentului.

Înainte de inițierea tratamentului antiviral, leucopenie moderată (leucocite 200–390x10⁹/l) prezentau 28 (43%) pacienți, dintre care 7 (10,7%) au menținut leucopenia moderată până la sfârșitul terapiei.

La inițierea tratamentului, 15 (23%) pacienți au prezentat anemie moderată, cu valorile hemoglobinei (Hb) între 9,6–10 g/dl, motiv pentru care au urmat tratament cu PAAD fără Ribavirină. După tratament, doar 4 (6,1%) au rămas cu anemie moderată. Pacienții ce au inițiat terapie cu PAAD + Ribavirină au avut valorile Hb mai mari de 12 g/dl.

După 4 săptămâni de tratament, doza de Ribavirină a fost redusă la 7 pacienți (10,7%). Motivul pentru care a fost necesară reducerea dozelor a fost: 5 (7,6%) pacienți au dezvoltat anemie moderată (valorile Hb – 8,2–10 g/dl), iar 2 (3%) acuzau tahicardie, insomnie și astenie. La 6 (9,2%) bolnavi a fost întreruptă terapia cu Ribavirină după o lună de tratament: 1 (1,5%) pacient a prezentat icter (valorile bilirubinei mai mari de 50 mg/dl), 3 au dezvoltat anemie severă (valorile Hb <6 g/dl), 2 (3%)

au manifestat accese de hipertensiune arterială și tulburări de ritm, astenie pronunțată, cefalee.

După a II-a lună de tratament, doza de Ribavirină a fost redusă la 5 (7,6%) pacienți din cauza anemiei moderate. Din totalul de 31 de bolnavi care au inițiat tratament antiviral cu PAAD + Ribavirină, doar 13 (41,9%) au urmat doza completă de Ribavirină până la sfârșitul terapiei.

După finalizarea tratamentului antiviral, valorile hemoglobinei s-au restabilit la toți pacienții cu anemie (din cei care au folosit în schema de tratament și Ribavirină).

Evoluția numărului de trombocite pe parcursul tratamentului este prezentată în tabelul 3. Trombocitopenia moderată la inițierea tratamentului a fost prezentă la 40 (61,5%) pacienți, iar severă – la 10 (15,3%). La finalizarea terapiei antivirale, la 4 (6,1%) bolnavi s-a menținut trombocitopenia severă, la 22 (33,8%) – moderată, iar 39 (60%) aveau valori normale ale trombocitelor.

Tabelul 3

Evoluția numărului de trombocite

Valoarea trombocitelor	Nr. pacienți (%) la inițierea tratamentului	Nr. pacienți (%) la sfârșitul tratamentului
46–65 x10 ⁹ /l	10 (15,3%)	4 (6,1%)
66–99 x10 ⁹ /l	22 (33,8%)	10 (15,3%)
100–125 x10 ⁹ /l	18 (27,6%)	12 (18,4%)
> 125 x10 ⁹ /l	15 (23%)	39 (60%)

Analizând parametrii biochimici la pacienții aflați în tratament, s-a constatat o ameliorare a sindromului de citoliză hepatică (tabelul 4). La sfârșitul terapiei antivirale, 60 (92,3%) pacienți au avut valori normale ale transaminazelor.

Tabelul 4

Evaluarea sindromului de citoliză înainte și după tratament

Valorile ALT, AST	Nr. pacienți (%) la inițierea tratamentului	Nr. pacienți (%) la sfârșitul tratamentului
N (0–46 U/L)	4 (6,1%)	60 (92,3%)
< 2N	21 (32,3%)	5 (7,6)
> 2N	40 (61,5%)	0

Răspuns virusologic rapid (PCR ARN cantitativ la patru săptămâni de tratament – negativ) a fost obținut la 57 (87,6%) pacienți. Răspuns virusologic susținut a fost obținut la 64 (98,4%) bolnavi; 1 pacient a decedat după finalizarea terapiei, fiind diagnosticat cu hepatocarcinom.

În ciuda manifestării efectelor adverse specifice, în mare parte datorate Ribavirinei, tratamentul a fost în general bine tolerat și nu s-au înregistrat întreruperi ale terapiei, voluntare sau legate de manifestările adverse.

Concluzii

1. Toți pacienții cu infecție cu VHC trebuie evaluați pentru aplicarea terapiei antivirale. Luând în considerație evoluția lentă, dar agresivă, a maladiei, decizia de a iniția tratamentul antiviral la pacienții cu ciroză trebuie bine gândită, punând în balanță raportul risc/cost/beneficiu la fiecare pacient.

2. Combinația dintre 2 PAAD a influențat evident evoluția sindromului de hepatocitoliză, profilul transaminazelor îmbunătățindu-se semnificativ la sfârșitul tratamentului la 92,3% pacienți, care au avut valori normale, înregistrându-se răspunsul biochimic.

3. Răspuns virusologic susținut la tratamentul cu PAAD în cirozele cu VHC s-a obținut în 98% din cazuri.

4. Eficacitatea terapiei cu PAAD în cirozele compensate și subcompensate nu este influențată de reducerea dozei sau de întreruperea terapiei cu Ribavirină.

Bibliografie

1. Adhal N., Zeuzem S., Kwo P. et al. *Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype infection*. In: N. Engl. J. Med., 2014, nr. 370, p. 889-898.
2. Akhtar E., Manne V., Saab S. *Cirrhosis regression in hepatitis C patients with sustained virological response after antiviral therapy: a meta-analysis*. In: Liver Int., 2014; nr. 35, p. 30-36.
3. Benvegnu L., Gios M. et al. *Natural history of compensated viral cirrhosis a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications*. In: Hepatology, 2004, nr. 53, p. 744-749.
4. Bourliere M., Bronowicki JP., de Ledinghen V. et al. *Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomized, double-blind, phase 2 trial (Sirius)*. In: Lancet Infect. Dis., 2015; nr. 5, p. 397-404.
5. Gane E.J., Hyland R.H., An D. et al. *Sofosbuvir/ledipasvir fixed dose combination is safe and effective in difficult-to-treat populations including genotype-3 patients, decompensated genotype-1 patients, and genotype-1 patients with prior sofosbuvir treatment experience*. In: J. Hepatol., 2014; nr. 60, p. S3-S4.
6. Freeman A.J., Dore G.J., Law M.G. et al. *Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection*. In: Hepatology, 2001; nr. 34; p. 809-816.

7. Mizokami M., Yokosuka O., Takehara T. et al. *Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial*. In: Lancet Infect. Dis., 2015; nr. 15, p. 645-653.

Mariana Avricenco,

medic-infecționist la IMPS

Spitalul Clinic de Boli Infecțioase

Toma Ciorbă,

Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 163,

mob. (+373)69593077,

e-mail: avricencomariana@gmail.com