

Значај привржености комбинованој терапији за ефикасност лечења хроничног хепатитиса Ц

Дарко Ножић¹, Драган Делић², Милена Божић², Милотка Фабри³, Петар Сворцан⁴, Љиљана Константиновић⁵

¹Клиника за инфективне и тропске болести, Војномедицинска академија, Београд, Србија;

²Клиника за инфективне и тропске болести, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Клиника за инфективне болести, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија;

⁴Клиничко одељење за гастроентерологију и хепатологију, Клиничко-болнички центар „Звездара“, Београд, Србија;

⁵Клиника за инфективне болести, Клинички центар, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Двојна антивирусна терапија пегелираним интерфероном алфа-2а (*PEG-IFN α-2a*) и рибавирином (*RBV*) доводи до трајне елиминације вируса хепатитиса Ц (*HCV*) код више од 50% болесника са генотипом 1 и 4 и код више од 80% са генотипом 2 и 3. Поред генотипа за предвиђање терапијског успеха, значајни фактори су базични ниво *HCV* РНК, старост и пол болесника, степен фиброзе, инсулинска резистенција, количина масти у јетри, телесна тежина и генетика. Приврженост терапији (енгл. *adherence*) би такође могла бити веома значајан фактор успеха лечења болесника.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се утврди утицај редовног узимања и смањених доза *PEG-IFN α-2a* и *RBV* на стабилни вирусолошки одговор болесника.

Методе рада Испитано је 116 болесника с хроничним хепатитисом Ц. Стабилни вирусолошки одговор је анализиран у односу на разлику да ли су испитаници примили пуну дозу *PEG-IFN α-2a*, пуне дозе *PEG-IFN α-2a* и *RBV*, те пуну дозу *PEG-IFN α-2a* и најмање 60% предвиђене дозе *RBV* или нису.

Резултати На крају периода клиничког праћења стабилни вирусолошки одговор је постигнут код 26 (96,3%) болесника који су примили пуне дозе *PEG-IFN α-2a* и 66 (74,2%) који нису ($p < 0,05$), затим код 18 (94,7%) болесника који су примили пуну дозу *PEG-IFN α-2a* и *RBV* и 73 (76%) испитаника која нису ($p < 0,05$), те код 25 (96,2%) болесника који су примили пуну дозу *PEG-IFN α-2a* и најмање 60% предвиђене дозе *RBV* и 66 (74,2%) испитаника који нису ($p < 0,05$).

Закључак Резултати показују да је придржавање преписане терапије веома значајан фактор за постизање стабилног вирусолошког одговора у лечењу хроничног вирусног хепатитиса Ц.

Кључне речи: хепатитис Ц; пегелирани интерферон алфа-2а; рибавирин; придржавање терапије

УВОД

Лечење хроничног хепатитиса Ц (ХХЦ) комбинованом антивирусном терапијом пегелираним интерфероном алфа-2а (*PEG-IFN α-2a*) и рибавирином (*RBV*) доводи до трајне елиминације вируса хепатитиса Ц (*HCV*), тј. стабилног вирусолошког одговора (СВО), код више од 50% болесника са генотипом 1 и 4 и више од 80% са генотипом 2 и 3 [1]. Поред генотипа вируса, за предвиђање успеха лечења значајан је и базични ниво *HCV* РНК. Од фактора у вези са самим болесником, за процену успеха терапије важни су старост и пол болесника, степен фиброзе у јетри, инсулинска резистенција, количина масти у јетри, телесна тежина и генетске предиспозиције. С обзиром на то да је ХХЦ болест која се дуго лечи (од 24 недеље до 48 недеља) и да примењени лекови могу имати нежељена деловања, многи болесници не примају предвиђену дозу лекова и не лече се довољно дуго, што би могло угрозити успех терапије [2].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се процени значај правилне примене антивирусне терапије ХХЦ и утицај смањења доза *PEG-IFN α-2a* и *RBV* на СВО болесника.

МЕТОДЕ РАДА

Испитивањем је обухваћено 116 особа са ХХЦ који су лечени у осам референтних центара у Србији. Анализирана је учесталост постизања СВО (негативизације *HCV* РНК шест месеци по завршетку лечења) у односу на примену пуних или смањених доза *PEG-IFN α-2a* и *RBV*. Предвиђена доза *PEG-IFN α-2a* је 180 μg недељно за болеснике са генотипом 1 и 4 током 48 недеља (кумулативна доза 8640 μg) и за болеснике са генотипом 2 и 3 током 24 недеље (кумулативна доза 4320 μg). Предвиђена доза *RBV* је 1200 mg дневно за болеснике са генотипом 1 и 4 који су тежи од 75 kg (кумулативна доза

Correspondence to:

Darko NOŽIĆ
Klinika za infektivne i
tropske bolesti
Vojnomedicinska akademija
Crnotravska 17, 11000 Beograd
Srbija
darkonozic@hotmail.com

403200 mg), 1000 mg дневно за оне који имају до 75 kg (кумулативна доза 336000 µg), а 800 mg дневно за болеснике са генотипом 2 и 3 независно од телесне тежине (кумулативна доза 268800 mg). Анализа је извршена у односу на разлику да ли су болесници примили пуну дозу PEG-IFN α-2a или нису, да ли су примили пуне дозе PEG-IFN α-2a и RBV или нису, те да ли су примили пуну дозу PEG-IFN α-2a и најмање 60% предвиђене дозе RBV или нису.

За статистичку анализу добијених података коришћен је χ²-тест.

РЕЗУЛТАТИ

Од 116 испитаника, 27 (23,3%) је примило пуну дозу PEG-IFN α-2a, а 89 (76,7%) није. На крају клиничког праћења СВО је постигнут код 26 (96,3%) болесника који су примили пуну дозу овог лека и код 66 (74,2%) који нису. Разлика је била статистички значајна ($p < 0,05$) (Табела 1).

Табела 1. Стабилни вирусолошки одговор (СВО) у односу на пријем пуне дозе пегилованог интерферона алфа-2а (PEG-IFN α-2a)

Table 1. Sustained virological response (SVR) in relation to received full dose of pegylated interferon alfa 2a (PEG-IFN α-2a)

PEG-IFN α-2a	СВО SVR	Релапс Relapse	Укупно Total
Није примио пуну дозу Did not get dose	66 (74.2%)	23 (25.8%)	89 (76.7%)
Примио пуну дозу Got full dose	26 (96.3%)	1 (3.7%)	27 (23.3%)
Укупно Total	92 (79.3%)	24 (21.7%)	116 (100.0%)

$p < 0.05$

Табела 2. Стабилни вирусолошки одговор (СВО) у односу на пријем пуних доза пегилованог интерферона алфа-2а (PEG-IFN α-2a) и рибавирина (RBV)

Table 2. Sustained virological response (SVR) in relation to get full dose of pegylated interferon alfa 2a (PEG-IFN α-2a) and ribavirin (RBV)

PEG-IFN α-2a & RBV	СВО SVR	Релапс Relapse	Укупно Total
Није примио пуне дозе Did not get full dose	73 (76.0%)	23 (24.0%)	96 (83.5%)
Примио пуне дозе Got full dose	18 (94.7%)	1 (5.3%)	19 (23.3%)
Укупно Total	91 (79.2%)	24 (20.9%)	115 (100.0%)

$p < 0.05$

Табела 3. Стабилни вирусолошки одговор (СВО) у односу на пријем пуне дозе пегилованог интерферона алфа-2а (PEG-IFN α-2a) и 60% предвиђене дозе рибавирина (RBV)

Table 3. Sustained virological response (SVR) in relation to received full dose of pegylated interferon alfa 2a (PEG-IFN α-2a) and 60% of ribavirin (RBV) dose

PEG-IFN α-2a & 60% RBV	СВО SVR	Релапс Relapse	Укупно Total
Није примио 60% RBV, а јесте пуну дозу PEG-IFN α-2a No 60% dose of RBV, but full dose of PEG-IFN α-2a	66 (74.2%)	23 (25.8%)	89 (77.5%)
Примио 60% RBV и пуну дозу PEG-IFN α-2a Got 60% dose of RBV and full dose of PEG-IFN α-2a	25 (96.2%)	1 (3.8%)	26 (23.5%)
Укупно Total	91 (79.1%)	24 (20.9%)	115 (100.0%)

$p < 0.05$

Пуну дозу PEG-IFN α-2a и RBV примило је 19 болесника (16,5%), док 96 (83,5%) није. СВО је постигнут код 18 (94,7%) болесника који су примили пуне дозе лекова и 73 (76%) која нису. Разлика је била статистички значајна ($p < 0,05$) (Табела 2).

Пуну дозу PEG-IFN α-2a и најмање 60% предвиђене кумулативне дозе RBV примило је 26 болесника (22,6%), док 89 (77,4%) није. СВО је постигнут код 25 (96,2%) испитаника који су примили предвиђене дозе два лека и 66 (74,2%) који нису. Разлика је била статистички значајна ($p < 0,05$) (Табела 3).

ДИСКУСИЈА

Придржавање терапије (енгл. *adherence*) је појам који означава степен примене одговарајућег терапијског режима. Код хроничних болести које захтевају дуготрајно лечење оно је обично слабије. ХХЦ је болест која захтева дуготрајну терапију (од 24 недеље до 48 недеља) и често је праћена нередовним узимањем лека. Различити су фактори који на то лоше утичу. Сам болесник може да пропусти да узме лек, посебно рибавирин, било да је заборавио или намерно изоставио да попије лек због изражених субјективних тегоба [2].

С друге стране, терапија PEG-IFN α-2a и RBV често је праћена лабораторијским поремећајима и израженим симптомима болести, па сам лекар смањује дозе лекова. Најчешћа праћења нежељена дејства терапије су малаксалост, слабији апетит, промене расположења, раздражљивост, оспа по кожи, а од лабораторијских показатеља, анемија (праћена малаксалошћу), леукопенија и тромбоцитопенија. Због нежељених дејстава лечење се прекида код 6–13% болесника, а дозе лекова смањују код 25–40% [3]. Многи аутори указују на значај привржености лечењу за постизање стабилног вирусолошког одговора. Броновицки (*Bronowicki*) и сарадници [4] наглашавају значај RBV у постизању СВО, што је у складу и с нашим испитивањем, где смо уочили да се СВО у значајно већем проценту постиже уколико су болесници примили најмање 60% предвиђене дозе RBV. Сличне резултате забележили су и Реди (*Reddy*) и сарадници [5]. RBV је посебно значајан за болеснике са генотипом 1 и великом концентрацијом вируса у крви, чије је стање тешко за лечење. Макхачисон (*McHutchison*) и сарадници [6] указују на значај пуних доза RBV у првих 12–20 недеља лечења, до по-

стизања раног вирусолошког одговора. Ло Ре (*Lo Re*) и сарадници [7] показали су да болесници који у прва три месеца приме више од 85% *PEG-IFN α -2a* имају знатно већу шансу за постизање раног вирусолошког одговора, а уколико до краја лечења приме дозе *RBV* према телесној тежини, и много већу могућност за постизање СВО. Лекар мора имати добар увид у болесникову приврженост терапији, поготово уколико сам намерава да смањује дозе лекова. За одржавање редовности узимања лека веома је важно болеснику објаснити суштину болести и нагласити да болест, иако је најчешће асимптоматске природе, може довести до тешких последица. Болеснику треба предочити све могуће нежељене догађаје током примене терапије и начине њиховог превазилажења, као и могуће последице непридржавања терапијског режима. Најнередовније узимају лекове болесници који су коинфицирани са ХИВ, који су интравенски користили наркотице, инфицирани генотипом 3 и они који се први пут лече од хепатитиса Ц [8]. Неопходно је обратити посебну пажњу на те групе болесника и заказивати им чешће контролне прегледе. Све предвиђене дозе *PEG-IFN α -2a* и *RBV* у нашем испитивању примило је само 16,5% болесника, што је знатно мање у односу на друге студије, где је пуну дозу лекова добијало 38% испитаника [9]. Узрок слабије привржености лечењу у нашим услови-

ма вероватно је у вези с недовољном комуникацијом са болесницима и смањењем доза лекова од стране лекара које су најчешће засноване на неоправданим страховима од нежељених дејстава лекова. Доза *PEG-IFN α -2a* је често смањивана када број неутрофилних леукоцита није био испод $750/mm^3$, а терапија прекидана када вредности нису пале испод $500/mm^3$. Знатно чешће је смањивана доза *RBV* – када вредности хемоглобина нису биле мање од $100 g/l$, а чак 77,5% болесника није примило 60% предвиђене дозе овога лека. С обзиром на то да је интерферонска терапија често праћена променама расположења и мање-више израженим депресивним синдромом, што лоше утиче на узимање лека [10], изузетно је важно успоставити добру сарадњу са болесником и објаснити му да су промене расположења реверзибилне. Код израженијих симптома депресије треба применити антидепресиве уз консултацију са психијатром [11].

ЗАКЉУЧАК

На основу добијених резултата може се закључити да је придржавање преписане терапије веома значајан фактор за постизање СВО у терапији хроничног вирусног хепатитиса Ц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, 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(5):346-55.
2. Weiss J, Bhatti L, Dieterich DT, Edlin BR, Fishbein DA, Goetz MB, et al. Hepatitis C patients' self-reported adherence to treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28:289-93.
3. Shiffman ML, Ghany MG, Morgan TR, Wright EC, Everson GT, Lindsay KL, et al. Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2007; 132:103-12.
4. Bronowicki JP, Ouzan D, Asselah T, Desmorat H, Jean-Pierre Zarski JP, Foucher J, et al. Effect of ribavirin in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology.* 2006; 131:1040-8.
5. Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TL, Zeuzem S, Hadziyannis S, Hamzeh FM, et al. Impact of ribavirin dose reduction in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5:124-9.
6. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay LK, Trepco C, et al; International Hepatitis Interventional Therapy Group. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002; 123:1061-9.
7. Lo Re V, Amorosa VK, Localio AR, O'Flynn R, Teal V, Dorey Stein Z, et al. Adherence to hepatitis C virus therapy and early virologic outcomes. *Clin Infect Dis.* 2008; 48(2):186-93.
8. Arase Y. Viral hepatitis: impact of adherence to combination therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011; 8:248-9.
9. Marcellin P, Chousterman M, Fontanges T, Ouzan D, Rotily M, Varastet M, et al. Adherence to treatment and quality of life during hepatitis C therapy: a prospective, real-life, observational study. *Liver Int.* 2011; 31:516-24.
10. Schaefer M, Schmith F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck N, et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology.* 2003; 37(2):443-51.
11. Asnis GM, De La Garza R. Interferon-induced depression: strategies in treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005; 29(5):808-18.

Importance of Adherence for Efficacy of Hepatitis C Combined Therapy

Darko Nožić¹, Dragan Delić², Milena Božić², Milotka Fabri³, Petar Svorcan⁴, Ljiljana Konstantinović⁵

¹Clinic of Infectious and Tropical Diseases, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia;

²Clinic of Infectious and Tropical Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Clinic of Infectious Diseases, Clinic Center of Vojvodina, Novi Sad, Serbia;

⁴Clinical Department for Gastroenterology and Hepatology, Clinical Hospital Center Zvezdara, Belgrade, Serbia;

⁵Clinic of Infectious Diseases, Clinical Center, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction Dual antiviral therapy with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin leads to sustained elimination of hepatitis C virus infection in over 50% patients with genotypes 1 and 4 and in over 80% with genotypes 2 and 3. In addition to genotype, for predicting success of therapy, important factors are baseline HCV RNA level, age, sex, stage of fibrosis, insulin resistance, degree of fat in liver, and patient's weight and genetics. Also, adherence to therapy could be a very important factor associated with success of therapy.

Objective The aim of this study was to assess importance of therapy adherence and reduced doses of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin on sustained virological response.

Methods One hundred and sixteen patients with chronic hepatitis C were analyzed. Sustained virological response was analyzed in relation to whether the patients received a full cumulative dose of pegylated interferon alfa-2a, a full cumulative dose of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin, and a full

cumulative dose of pegylated interferon alfa-2a and at least 60% the expected cumulative dose of ribavirin.

Results At the end of the follow-up period, sustained virological response was achieved in 26 (96.3%) patients who received full cumulative dose of pegylated interferon alfa-2a and in 66 (74.2%) who did not ($p < 0.05$). Sustained virological response was achieved in 18 (94.7%) patients who received full cumulative dose of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin, and in 73 (76%) who did not ($p < 0.05$). Sustained virological response was achieved in 25 (96.2%) patients who received full cumulative dose of pegylated interferon alfa-2a and at least 60% of cumulative dose of ribavirin and in 66 (74.2%) who did not ($p < 0.05$).

Conclusion These findings indicate that adherence to therapy for chronic hepatitis C is a very important factor for achieving sustained virological response.

Keywords: hepatitis C; pegylated interferon alfa-2a; ribavirin; adherence

Примљен • Received: 01/11/2011

Прихваћен • Accepted: 16/01/2012