

Ефикасност комбиноване антивирусне терапије пегилованим интерфероном алфа-2а и рибавирином у лечењу хроничног хепатитиса С код интравенских зависника од опијата

Маја Ружић¹, Милотка Фабри¹, Биљана Клашња¹, Марта Побор¹, Даниела Шварц¹,
Александра Јовелић², Изабела Фабри³

¹Клиника за инфективне болести, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија;

²Клиника за кардиологију, Институт за кардиоваскуларне болести Војводине, Сремска Каменица, Србија;

³Апсолвент Медицинског факултета, Универзитет у Новом Саду, Нови Сад, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Инфекција вирусом хепатитиса С данас није само здравствени, већ и социјално-економски проблем. Процењује се да је у свету око 170 милиона људи оболело од ове инфекције, а да 60% оболелих припада категорији интравенских зависника од опијата.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди да ли постоје разлике у одговору на примену комбиноване антивирусне терапије пегилованим интерфероном алфа-2а и рибавирином у лечењу хроничног хепатитиса С у групи зависника од опијата у односу на групу болесника с овом инфекцијом без анамнестичких података о употреби опијата, односно да се испита утицај лекова који се примењују у лечењу болести зависности на ток хроничног хепатитиса С и успех комбиноване антивирусне терапије.

Методe рада Ретроспективно-проспективна студија је обухватила 60 испитаника који су на основу анамнестичких података о интравенској примени опијата сврстани у испитивану и контролну групу.

Резултати Болесници зависници од опијата били су млађи од испитаника контролне групе (30,2±7,1 према 39,3±11,2 година; $p=0,002$), али је инфекција трајала уједначено (8,9±7,4 према 13,1±7,0 година; $p>0,05$). Зависници од опијата су користили алкохол (30%), марихуану (23,3%) и психофармаке (73,3%), али то није утицало на напредовање хроничног хепатитиса С ($p>0,05$). Утврђено је да је генотип 3а доминантан у групи зависника од опијата (50,0%), а генотип 1б у контролној групи болесника (76,6%). У обе посматране групе је постигнут висок ниво стабилног вирусолошког одговора (86% према 70%; $p>0,05$), али је у групи зависника од опијата забележен мањи постотак релапса инфекције вирусом хепатитиса С (3,3% према 20,0%; $p=0,044$). Блажа нежељена дејства антивирусне терапије су се испољила код неколико болесника обе групе, док су тежа нежељена дејства забележена само у контролној групи. Релапс болести зависности током лечења наступио је код 6,6% болесника.

Закључак Зависност од опијата нема утицаја на ток хроничног хепатитиса С и исход антивирусне терапије.

Кључне речи: пегиловани интерферон алфа; рибавирин; хронични хепатитис С; зависници од опијата

УВОД

Инфекција вирусом хепатитиса С (HCV) је системско, генерализовано обољење са доминацијом запаљењског процеса у јетри. У свету влада тзв. тиха епидемија HCV инфекције, с укупном преваленцијом заражених од око 3%. Добро је познато да у 80% случајева HCV инфекција води у хронични хепатитис са прогресијом у цирозу јетре код 20% болесника и настанком примарног хепатоцелуларног карцинома код 10% болесника са цирозом јетре. Међутим, сматра се да ћемо се с правим последицама ове инфекције суочити тек 2020. године, када ће доћи до манифестације прогресије HCV инфекције у данас најугроженијој популацији зависника од психоактивних супстанци.

Савременим лечењем хроничног хепатитиса С (HNC) пегилованим интерфероном алфа (IFN- α) и рибавирином вирус се искорењује код 50-80% оболелих особа, смањује се степен фиброзе и зауставља напредовање

обољења које води у цирозу јетре [1, 2, 3]. У свету су заступљени опречни ставови о лечењу HNC код зависника од опијата. Данас актуелна антивирусна терапија пегилованим IFN- α и рибавирином је изузетно скупа (30.000-40.000 долара по болеснику) [4], те се поставља питање улагања у лечење популације која је често социјално и економски непродуктивна. Иако већина разлога против лечења зависника од опијата оболелих од HNC полази од „администрације”, лекари носе одређени део одговорности с обзиром на то да је уврежено мишљење да популација зависника од опијата није погодна за лечење због проблема сарадње, појаве нежељених ефеката и могућности настанка поновне инфекције [5].

ЦИЉ РАДА

Истраживање је имало два циља: 1) да се утврди да ли постоје разлике у одговору на

Correspondence to:

Maja RUŽIĆ
Klinika za infektivne bolesti,
Klinički centar Vojvodine,
Hajduk Veljkova 1-7,
21000 Novi Sad, Srbija
ruzic.maja.ns@gmail.com

примену комбиноване антивирусне терапије пегиланим *IFN- α 2a* и рибавирином у лечењу *HCV* у групи зависника од опијата у односу на групу испитаника оболелих од *HCV* без анамнестичких података о примени опијата; и 2) да се испита утицај лекова који се примењују у лечењу болести зависности на ток обољења и успех комбиноване антивирусне терапије у посматраним групама испитаника.

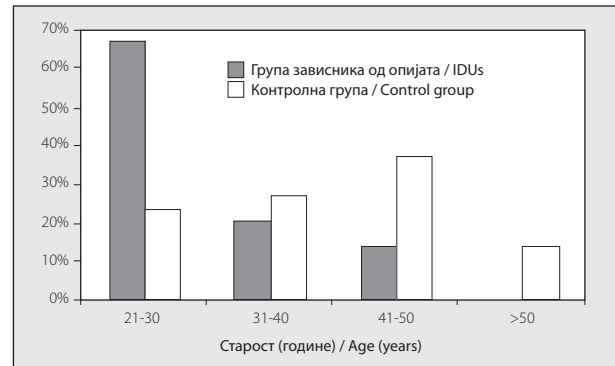
МЕТОДЕ РАДА

Ретроспективно-проспективна студија је обухватила 60 испитаника оболелих од *HCV* лечених комбинованом антивирусном терапијом пегиланим *IFN- α 2a* и рибавирином. Код болесника су анализирани анамнестичко-епидемиолошки подаци, клинички ток болести, патохистолошки налаз биопсије јетре, као и серолошки и вирусолошки параметри *HCV* инфекције (квалитативни *PCR HCV RNA* тест и генотип *HCV*), пре увођења терапије, током и шест месеци после лечења. Болесници су сврстани у две групе: испитивану, коју је чинило 30 особа оболелих од *HCV* и зависних од опијата, и контролну, која је обухватила такође 30 болесника са *HCV*, али који у анамнези нису имали податке о злоупотреби опијата. У зависности од генотипа, лечење је трајало 48 недеља за генотип 1, односно 24 недеље за генотип нон-1. Пегиланим *IFN- α 2a* примењен је *s.c.* у дози од 180 μ g једанпут недељно, уз свакодневно узимање таблета рибавирина у дози од 800 μ g дневно за болеснике са генотипом нон-1 *HCV* без обзира на телесну тежину (24 недеље), односно у дози од 1000 *mg* дневно за болеснике са генотипом 1 *HCV* и телесном тежином до 75 *kg*, а за болеснике теже од 75 *kg* у дози од 1200 *mg* дневно (48 недеља).

Подаци су обрађени у програмском пакету *SPSS*, верзија 10.0. Од метода дескриптивне статистике коришћене су мере централне тенденције, аритметичка средина (\bar{X}) и стандардна девијација (*SD*), као и мере варијабилитета, апсолутна и релативна фреквенција. За обраду резултата коришћени су Студентов *t*-тест, Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) *U*-тест, Краскал-Волисов (*Kruskal-Wallis*) тест, χ^2 -тест и Спирманов (*Spearman*) коефицијент корелације ρ . Изабрани нивои значајности су: $p < 0,01$ (статистички високо значајно) и $p > 0,05$ (нема статистичке значајности). Резултати истраживања су приказани табеларно и графички.

РЕЗУЛТАТИ

У групи зависника од опијата било је 19 мушкараца (63,3%) и 11 жена (36,7%), а у контролној групи 15 мушкараца (50,0%) и 15 жена (50,0%) ($p > 0,05$; Графикон 1). Болесници зависни од опијата су у тренутку увођења антивирусне терапије у просеку имали 30,2 године (*SD* 7,15 година), а испитаници контролне групе 39,3 године (*SD* 11,23 године) ($p = 0,0002$).



Графикон 1. Расподела испитаника према старости
Graph 1. Age distribution of patients

У групи зависника од опијата *HCV* инфекција је откривена код 18 оболелих (60,0%) током самоиницијативног тестирања на крвнопреносиве вирусе (*HBsAg*, *anti-HCV*, *HIV*), код четири (13,3%) скринингом при пријему у Центар за лечење болести зависности, код шест (20,0%) за време добровољног давања крви, а код два болесника (6,7%) анализама узетим на основу клиничких индикација. У контролној групи је код 22 испитаника (73,3%) *HCV* инфекција откривена на основу клиничких индикација, код седам (23,3%) при добровољном давању крви, а код једног болесника (3,3%) током хемодијализе. Претпостављено просечно трајање инфекције у групи болесника зависних од опијата било је $8,9 \pm 7,4$ године, а у контролној групи $13,1 \pm 7,0$ година ($p > 0,05$). Сви испитаници зависници од опијата дали су податак о интравенској зависности од опијата као путу преноса *HCV* инфекције. У контролној групи најчешћи начин инфекције био је трансфузијама крви и крвних деривата, и то код 15 болесника (50,0%); следе хируршки захвати код седам (23,3%) и тетовирање код два болесника (6,7%), док је код шест испитаника (20,0%) пут инфекције остао непознат.

Сви оболели из групе зависника од опијата су пре увођења антивирусне терапије добили потврду психијатра о стабилној једногодишњој апстиненцији од злоупотребе опијата. Анкетом је утврђено да је осам болесника (26,7%) било у стабилној апстиненцији без психијатријских лекова током антивирусне терапије, а да су 22 испитаника (73,3%) током лечења узимала и друге медикаменте: 12 (54,5%) самоиницијативно бензодиазепине, пет (22,7%) антидепресиве према савету психијатра, четири (18,2%) блокаторе опијата (*Nalorex*) и један болесник (4,6%) метадон. У групи зависника од опијата девет испитаника (30,0%) је током лечења повремено конзумирало алкохол, а седам (23,3%) је користило марихуану.

Активност аминотрансфераза већа 1,3 пута од референтне вредности пре почетка лечења забележена је код 16 болесника зависника од опијата (53,33%) и 17 испитаника контролне групе (56,67%) ($p > 0,05$).

Генотип 3a је био доминантан у групи зависника од опијата (50,0% према 16,7%), а генотип 1b у контролној групи болесника (40,0% према 76,7%) ($p = 0,003$; Табела 1).

Код свих испитаника обе посматране групе је пре увођења антивирусне терапије урађена слепа аспира-

Табела 1. Расподела генотипова HCV**Table 1.** Distribution of HCV genotyp

Генотип HCV Genotype HCV	Испитивана група Study group	Контролна група Control group
1a	2 (6.67%)	1 (3.33%)
1b	12 (40.00%)	25 (76.67%)*
3a	15 (50.00%)*	5 (16.67%)
2b	1 (3.33%)	-
Укупно / Total	30 (100%)	30 (100%)

* $p=0.003$

циона биопсија јетре и постављена патохистолошка дијагноза према класификацији METAVIR. Групе се нису статистички значајно разликовале када је реч о степену фиброзе јетре ($p>0,05$; Табела 2). Такође, није утврђена статистички значајна разлика у учесталости степена фиброзе јетре у односу на трајање инфекције ($p>0,05$) и генотип HCV ($p>0,05$).

У групи зависника од опијата није установљена статистички значајна разлика у учесталости степена фиброзе јетре између болесника који су конзумирали алкохол или марихуану и оних који су негирани употребом алкохола, односно марихуане ($p>0,05$).

У посматраним групама болесника није установљена статистички значајна разлика у постизању стабилног вирусолошког одговора (налаз PCR HCV RNA теста негативан на крају шестомесечног периода надгледања), односно међу болесницима који нису одговорили на терапију (налаз PCR HCV RNA теста позитиван на крају лечења, као и на крају периода надгледања) ($p>0,05$). Међутим, статистички значајна разлика између група испитаника установљена је у погледу релапса HCV (налаз PCR HCV RNA теста негативан на крају примене терапије, али позитиван на крају периода надгледања) ($p=0,044$) (Табела 3).

Табела 2. Патохистолошки налаз биоптата јетре**Table 2.** Pathohistological results of liver biopsy

METAVIR	Испитивана група Study group	Контролна група Control group
F0	12 (40.00%)	7 (23.33%)
F1	7 (23.33%)	10 (33.33%)
F2	8 (26.67%)	9 (30.00%)
F3	1 (3.33%)	1 (3.33%)
F4 (цироза/cirrhosis)	2 (6.67%)	3 (10.00%)
Укупно / Total	30 (100%)	30 (100%)

 $p>0.05$ **Табела 3.** Исход лечења пегиллованим IFN- α 2a и рибавирином**Table 3.** Final result of pegylated IFN- α 2a and ribavirin therapy

Исход лечења End point	Испитивана група Study group	Контролна група Control group
Стабилан вирусолошки одговор Stabile viral response	26 (86.67%)	21 (70.00%)
Неадекватан одговор Non-responders	3 (10.00%)	3 (10.00%)
Релапс Relapse	1 (3.33%)*	6 (20.00%)*
Укупно Total	30 (100%)	30 (100%)

* $p=0.044$

У групи зависника од опијата анализиран је одговор на специфичну антивирусну терапију у зависности од употребе алкохола. Код болесника који су конзумирали алкохол стабилан вирусолошки одговор је постигнут код осам од девет болесника (88,9%), односно 18 од 21 болесника који нису конзумирали алкохол (85,7%). Број испитаника који нису адекватно одговорили на лечење био је приближно уједначен: један болесник од девет (11,1%), односно два болесника од 21 (9,5%). Релапс HCV инфекције није забележен у групи зависника од опијата који су конзумирали алкохол, али јесте код једног болесника из групе испитаника који су негирани да узимају алкохол (4,7%) ($p>0,05$).

У групи зависника од опијата испитан је одговор на антивирусну терапију у зависности од употребе марихуане. Код болесника који су користили марихуану стабилан вирусолошки одговор је забележен код шест од седам испитаника (85,7%), односно код 22 од 23 болесника који нису користили марихуану (86,9%). Број испитаника који нису адекватно одговорили на примењену терапију се није битно разликовао: један болесник од седам (14,3%), односно два болесника од 23 (8,7%). Релапс HCV инфекције није забележен у групи испитаника зависника од опијата који су користили марихуану, али јесте код једног болесника који је негирао употребу овог опијата (4,4%) ($p>0,05$).

У групи зависника од опијата анализиран је одговор на антивирусну терапију у зависности од примене психофармака у лечењу болести зависности и установљено је да је стабилан вирусолошки одговор код болесника који су користили медикаменте забележен код 20 од 22 (90,9%), односно код шест од осам болесника који нису (75,0%). Број болесника који нису одговорили на примењену терапију био је уједначен међу болесницима зависницима од опијата који су користили додатне психијатријске лекове и онима који нису: два од 22 (9,1%), односно један од осам (12,5%). Релапс HCV инфекције је забележен код једног од осам болесника који су примењивали лекове за одржавање апстиненције (12,5%), док у групи испитаника који нису користили додатне медикаменте није забележен ($p>0,05$).

До релапса злоупотребе опијата дошло је код два испитаника (6,7%), и то током антивирусне терапије. Код оба болесника је, уз психијатријску подршку, лечење настављено. Код једног болесника постигнут је стабилан вирусолошки одговор, док други болесник није адекватно одговорио на лечење.

У погледу испољавања хематолошких нежељених ефеката комбиноване антивирусне терапије HCV инфекције пегиллованим IFN- α 2a и рибавирином није установљена статистички значајна разлика између посматраних група болесника ($p>0,05$; Табела 4). Хематолошки нежељени ефекти лечења су били једини узроци корекције дозног режима пегиллованим IFN- α 2a и рибавирином, те није забележена значајна разлика у односу на неопходност промене дозног режима у посматраним групама болесника ($p>0,05$). Симпто-

Табела 4. Хематолошка нежељена дејства
Table 4. Haematological adverse effects

Нежељена дејства Adverse effects	Испитивана група Study group	Контролна група Control group
Леукопенија Leucopenia	11 (36.66%)	14 (46.66%)
Тромбоцитопенија Thrombocytopenia	4 (13.33%)	5 (16.66%)
Анемија Anaemia	1 (3.33%)	3 (10.00%)
Укупно Total	16 (52.33%)	22 (72.33%)

Табела 5. Нежељена дејства примењене терапије
Table 5. Adverse effects of the therapy

Нежељена дејства Adverse effects	Испитивана група Study group	Контролна група Control group	
Рана симптоматска Early symptomatic	<i>Fly like</i> синдром "Fly like" syndrome	6 (20.00%)	7 (23.33%)
	Мучнина Nausea	-	1 (3.33%)
Касна симптоматска Late symptomatic	Малаксалост Weakness	1 (3.33%)	1 (3.33%)
	Миалгије/ артралгије Myalgia/artralgia	2 (6.66%)	-
	ГИТ тегобе GIT symptoms	2 (6.66%)	3 (10.00%)
	Оспа Rash	1 (3.33%)	2 (6.66%)
	Алопеција Alopecia	-	4 (13.33%)
	Витилиго Vitiligo	-	1 (3.33%)
	Хипелипидемија Hyperlipidaemia	-	1 (3.33%)
	Локална реакција Local reaction	-	1 (3.33%)
Психијатријска Psychiatric	Промене расположења Mood swings	-	2 (6.66%)
	Несаница Insomnia	1 (3.33%)	-
	Депресија Depression	2 (6.66%)	1 (3.33%)
Тешка Severe	Тиреоидитис Thyreoiditis	-	1 (3.33%)
	Васкулитис Vasculitis	-	1 (3.33%)

матска и тешка нежељена дејства су се јавила код неких болесника обе групе, али статистички значајне разлике није било ($p > 0,05$; Табела 5).

ДИСКУСИЈА

У нашем истраживању је у популацији зависника од опијата био уједначен однос броја мушкараца и жена, мада новија истраживања показују да је међу новооткривеним случајевима *HNC* код уживалаца опијата већи проценат жена [6]. Међу мушком популацијом ризични фактори се, пре свега, односе на неопрезну употребу опијата, док је код жена ризик од преноса *HCV* инфекције повећан услед ризичног сексуалног понашања [7].

Просечна старост болесника у тренутку увођења антивирусне терапије је у групи зависника од опијата била 30,2 године, а у контролној групи 39,3 године. Иако су зависници од опијата били млађи, патохистолошке разлике у тежини обољења нису запажене.

У 14% случајева *HCV* инфекција се у популацији зависника од опијата преноси ушмркавањем опијата [8]. Сви испитаници су дали податак о злоупотреби психоактивних супстанци ушмркавањем у почетку и каснијој интравенској употреби хероина. Утврђено је да се ризик од преношења *HCV* инфекције повећава са трајањем болести зависности, већом дневном учешћу коришћења опијата, пушењем „крека“ и припадношћу тзв. *shooting galleries* [9]. Сматра се да *HCV* инфекција у 50-80% случајева настаје у првих годину дана интравенске примене наркотика [4, 5]. Претпоставили смо да је инокулација *HCV* код испитаника нашег истраживања била у првој години интравенске употребе опијата. Претпостављено је и трајање инфекције у групи зависника од опијата од 8,9 година.

У студијама које заговарају став да је боље зависнике од опијата држати у „контролисаној зависности“ метадоном или бупренорфином утврђен је већи проценат испитаника са стабилним вирусолошким одговором [10]. У нашем истраживању 73% болесника било је у апстиненцији захваљујући медикаментној потпори, а код 90% њих је постигнут стабилан вирусолошки одговор.

Интеракција између *HCV* и алкохола је добро позната и делимично разјашњена. Утврђено је да конзумација алкохола поспешује репликацију вируса; због тога је ниво виремије виши код особа које конзумирају алкохол [11]. Овакав резултат интеракције је вероватно последица алтерације генске експресије [12] или алкохолом нарушене способности имуног система, на првом месту имунитета ћелија [13]. Сматра се да је доња граница подношења алкохола 10 грама дневно [14]. У групи зависника од опијата 30,0% болесника је током примене терапије повремено конзумирао алкохол у количини мањој од 10 грама дневно, али код њих није установљена статистички значајна разлика у степену фиброзе јетре.

За сада се не зна постоји ли интеракција између *HCV* инфекције и коришћења марихуане. Езод (*Hézode*) и сарадници [15] су на експерименталном моделу доказали да канабиоиди, који се налазе у марихуани (*Cannabis sativa*), биолошко дејство остварују преко рецептора *CB1* и *CB2*, који регулишу процес фиброзе у јетри. У нашем истраживању седам болесника зависних од опијата (23,3%) је користило марихуану, али код њих није установљена статистички значајна разлика у честалости степена фиброзе јетре.

Клинички значај утврђивања генотипа *HCV* произлази из доказане корелације између појединих генотипова и ризика од развоја тежег степена оштећења јетре или развоја *HNC* [16]. Доминантан генотип *HCV* у групи зависника од опијата у нашем истраживању био је генотип 3а (50,0%), док је генотип 1б био доминантан у контролној групи (73,6%). Статистички зна-

чајне разлике између степена фиброзе јетре и генотипа *HCV* није било.

У неким студијама је утврђено да је код особа оболелих од посттрансфузионог *HNC* активност аминотрансфераза често 1,3 пута већа од референтне вредности, за разлику од популације зависника од опијата, код којих су вредности овога параметра чешће ниже или нормалне [17]. У нашем истраживању није утврђена статистички значајна разлика у активности аминотрансфераза између група испитаника пре увођења терапије. Статистички значајна разлика није забележена ни у степену фиброзе јетре између посматраних група, мада је забележена већа учесталост *F0* код зависника од опијата (40,0% према 23,3%). Је (Yeh) и сарадници [18] указују да је оштећење јетре у склопу *HCV* инфекције много мање изражено код зависника од опијата него код особа са посттрансфузионом *HNC*, и налазе да је најзначајнији фактор напредовања обољења у фиброзу заправо старост болесника у тренутку настанка инфекције.

Циљ антивирусне терапије је постизање стабилног вирусолошког одговора. Комбинованом терапијом пегилованим *IFN-α 2a* и рибавирином одговор се постиже код 70-80% болесника са генотипом 2 или 3 и 40-50% са генотипом 1 или 4 [19]. У нашем истраживању стабилан вирусолошки одговор је забележен код већине испитаника обе посматране групе (86,6% и 70,0%), независно од генотипа вируса. Ови налази су у складу с резултатима студија у којима је припадност групи зависника од опијата искључена као неповољни предикторни фактор исхода лечења. Бољи успех лечења болесника са *HNC* зависних од опијата се објашњава већом учесталошћу „повољних” генотипова 2 и 3 и млађим узрастом, што је у корелацији са блажим степеном оштећења јетре у назначеној популацији [20-24]. Релапс *HCV* инфекције је био статистички значајно мањи у групи испитаника зависника од опијата (3,33% према 20,0%). Болесника који нису одговорили на антивирусну терапију било је подједнако у обе посматране групе (10,0% према 10,0%).

Алкохол, марихуана и лекови за одржавање апстиненције нису утицали на исход антивирусне терапије код зависника од опијата који су учествовали у нашем истраживању. Алкохол може бити негативни предиктор одговора на лечење, пре свега са становишта неспособности придржавања у односу на свакодневну примену рибавирина. Силвестри (Sylvestre) [22] наводи да конзумирање марихуане нема утицаја на крајњи исход лечења зависника од опијата са *HNC* специфичном антивирусном терапијом, али да је оправдано поставити питање стабилне ремисије болести зависности, те да би болеснике који признају да употребљавају марихуану или друге „лаке” дроге током антивирусне терапије требало подвргнути неодложној психотерапијској потпори. У односу на психофармаке који се примењују за одржавање апстиненције злоупотребе опијата, већина аутора сматра да је терапијски одговор на антивирусну терапију бољи код особа које узимају метадон, него код „класичних” апстинена-

та (50,0% према 27%), будући да стабилна апстиненција метадоном обезбеђује стабилну комплијансу за антивирусну терапију [20]. Иако већина фармаколошких студија искључује утицај пегилованог *IFN-α* на метаболизам метадона [25], резултати истраживања Литвина (Litwin) и сарадника [26] показују да је код већине болесника током лечења пегилованим *IFN-α* потребно повећати дозу метадона за 10-30 *mg*. Релапс злоупотребе опијата и могућност поновне инфекције *HCV* је један од најбитнијих аргумената против лечења *HNC* зависника од опијата. Добро је познато да се око 50% лечених зависника врати примени наркотика [27], и то у знатно тежем облику зависности. У нашем истраживању до релапса злоупотребе опијата дошло је код два болесника (6,66%) током антивирусне терапије. Код оба је уз психијатријску подршку лечење ипак настављено; код једног болесника је постигнут стабилни вирусолошки одговор, док други болесник није повољно одговорио на примењену терапију. Релапс злоупотребе наркотика у 33% случаја доводи до поновног развоја *HCV* инфекције [12]. Нижа инциденција реинфекције у односу на примарну инфекцију се објашњава мерама превенције: интравенски зависници више воде рачуна о мерама личне заштите коришћењем личног прибора за употребу дрога. Неки аутори сматрају да нижа инциденција поновне инфекције у релапсу интравенске злоупотребе опијата указује на могућност постојања делимичног имунитета након успешног лечења *HNC* [28]. У нашем истраживању релапс злоупотребе опијата (током периода од једне до три године) није забележен, па тиме није било ни нове *HCV* инфекције.

Представници дозно и временски зависног, реверзибилног, мијелосупресивног дејства *IFN* су леукопенија и тромбоцитопенија, а резултат су инхибиције матурације мијелоидних прекурсора и антипролиферативног дејства *IFN*. Леукопенија се чешће запажа од тромбоцитопеније, а праћена је неутропенијом [29]. Анемија је последица токсичног дејства рибавирина на еритроците (кумулација рибавирина у еритроцитима, што је праћено хемолизом и еритробластозом). Није забележена статистички значајна разлика у учесталости хематолошких нежељених ефеката лечења пегилованим *IFN-α 2a* и рибавирином у посматраним групама болесника. Леукопенија и тромбоцитопенија код испитаника нашег истраживања су биле другог и трећег степена класификацији Светске здравствене организације и представљали су једини разлог за корекцију дозе у обе групе (33,3% и 43,3%).

Болесници зависни од опијата су добро подносили комбиновану антивирусну терапију, а учесталост симптоматских и касних нежељених ефеката терапије се није значајно разликовала од учесталости ових манифестација код испитаника контролне групе. Неуропсихијатријске промене током примене пегилваног *IFN-α 2a* и рибавирина јављале су се с подједнаком учесталошћу и код зависника од опијата и код болесника контролне групе. У савременом приступу антивирусне терапије *HNC* код особа с психијатриј-

ским ризиком се препоручује премедикација сертралином или пароксетином, који у значајној мери умањују, па чак, према наводима неких аутора, потпуно спречавају развој тешких депресивних стања [30, 31]. Тешка нежељена дејства лечења пегилованим *INF-α 2a* и рибавирином су се јавила само у контролној групи – код једног болесника у виду тиреоидитиса, чије лечење је успешно завршено уз сарадњу с ендокринологом, а код једног у виду васкулитиса, чије је лечење овим лековима прекинуто.

ЛИТЕРАТУРА

- Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, et al. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004; 140:346-55.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001; 358:958-65.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonsales FL, et al. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002; 347:975-82.
- Sulkowski MS, Thomas DL. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection in injection drug users: implications for treatment. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(Suppl 5):S263-9.
- Doab A, Treloar C, Dore GJ. Knowledge and attitude about treatment for hepatitis C virus infection and barriers to treatment among injection drug users in Australia. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(Suppl 5):S313-20.
- Sex differences in injecting practices and hepatitis C: a systemic review of the literature. *Canada Communicable Disease Report [serial on the internet].* July, 2004. [cited 2006, November, 14]. 30(14):[about 8 p]. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/04vol30/dr3014e.html>.
- Butterfield MI, Bosworth HB, Meador KG, Stechuchak KM, Essock SM, Osher FC. Gender differences in hepatitis C infection and risk among persons with severe mental illness. *Psychiatr Serv.* 2003; 54:848-53.
- Fabri M, Klačnja B, Ružić M, Pobor M, Preveden T. Epidemiološke karakteristike hepatitis C virusne infekcije anti HCV pozitivnih osoba lečenih u Klinici za infektivne bolesti u Novom Sadu. *Acta Infectologica Iugoslavica.* 2004; 8:19-24.
- Maher L, Jalaludin B, Chant KG, Jayasuria R, Sladden T, Kaldor JM, et al. Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in injecting drug users in Australia. *Addiction.* 2006; 101(10):1499-508.
- Edlin BR, Kresina TF, Raymond DB, Carden MR, Gourevitch MN, Rich JD. Overcoming barriers to prevention, care, and treatment of hepatitis C in illicit drug users. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(Suppl 5):S276-85.
- Oshita M, Hayashi N, Kasahara A, Hagiwara H, Mita E, Naito M, et al. Increased serum hepatitis C virus RNA levels among alcoholic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1994; 20(5):1115-20.
- Schiff ER. The alcoholic patient with hepatitis C virus infection. *Am J Med.* 1999; 107:955-995.
- Dokić Lj, Švirtilih N, Boričić I, Božić M, Popović N, Bojović K. Prirodni tok infekcije virusom hepatitis C. *Acta Infectologica Iugoslavica.* 2004; 8:35-40.
- Cromie SL, Jenkins PJ, Bowden DS, Dudley FJ. Chronic hepatitis C: effect of alcohol on hepatic activity and viral titre. *J Hepatol.* 1996; 25:821-6.
- Hezode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005; 42:63-71.
- Trepo C. Genotype and viral load as prognostic indicators in the treatment of hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2000; 7:250-7.
- Inglesby TV, Rai R, Astembroski J, Gruskin L, Nelson KE, Vlahov D, et al. A prospective, community-based evaluation of liver enzymes in individuals with hepatitis C after drug use. *Hepatology.* 1999; 29:590-6.
- Yeh MM, Buskell ZJ, Seeff LB, Strader D, Wright EC, Goodman ZD. More severe parenchymal injury in chronic hepatitis C acquired by recent injecting drug use. *J Clin Gastroenterol.* 2005; 39:722-7.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002; 347:975-82.
- McCormick PA, Keavney M, O'Toole S, Moloney J. Methadone and HCV treatment. *Ir Med J.* 2008; 101(10):316-7.
- Stoove MA, Gifford SM, Dore GJ. The impact of injecting drug users on hepatitis C-related referral and treatment. *Drug Alcohol Depen.* 2005; 77:81-6.
- Sylvestre DL. Treating hepatitis C virus infection in active substance users. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(Suppl 1):S79-82.
- Backmund M, Meyer K, Von Zielonka M, Eichenlaub D. Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. *Hepatology.* 2001; 34:188-93.
- Dalgard O, Bjørk K, Hellum K, Myrvang B, Skaug K, Gutigard B, et al; Construct Group. Treatment of chronic hepatitis C in injecting drug users: 5 years' follow-up. *Eur Addict Res.* 2002; 8:45-9.
- Plosker GL, Keating GM. Peginterferon alfa 2a (40KD) plus ribavirin: A review of its use in hepatitis C virus and HIV co-infection. *Drugs.* 2004; 64:2823-43.
- Litwin AH, Soloway I, Gourevitch MN. Intergrating services for injection drug users infected with hepatitis C virus with methadone maintenance treatment: challenges and opportunities. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(Suppl 5):S339-45.
- Kresina TF, Khalsa J, Cesari H, Francis H. Hepatitis C virus and substance abuse: Medical management and developing models of integrated care – an introduction. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(Suppl 5):S259-62.
- Mehta SH, Cox A, Hoover DR, Wang XH, Mao Q, Ray S, et al. Protection against persistence of hepatitis C. *Lancet.* 2002; 359:1478-83.
- Nešić Z. Klinička, hematološka, biohemijska, virusološka i histopatološka evaluacija efikasnosti i bezbednosti monoterapije (interferon alfa) i kombinovane terapije (interferon alfa plus ribavirin) u bolesnika sa hroničnim hepatitisom C [magistarska teza]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2002.
- Musselman DH, Lawson JF, Gumnick AK, Manutunga S, Penna BA, Goodkin K, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon. *N Engl J Med.* 2001; 344:961-6.
- Marks DM, Park MH, Ham BJ, Han C, Patkar AA, Masand PS, et al. Paroxetine: safety and tolerability issues. *Expert Opin Drug Saf.* 2008; 7(6):783-94.

ZAKLJUČAK

Istraživanje je pokazalo da zavisnost od opiјata nema uticaja na tok i ishod лечења ХХЦ. Болесници зависни од опијата постижу добар вирусолошки одговор на лечење пегилованим *INF-α 2a* и рибавирином, а претпостављени терапијски проблеми везани за болест зависности од опијата успешно се превазилазе мултидисциплинарним приступом инфектолога хепатолога, психолога и психијатра.

Efficacy of Combined Antiviral Therapy with Pegylated Interferon α -2a and Ribavirin for Chronic Hepatitis C Infection in Intravenous Drug Users

Maja Ružić¹, Milotka Fabri¹, Biljana Klačnja¹, Marta Pobor¹, Daniela Švarc¹, Aleksandra Jovelić², Izabella Fabri³

¹Clinic for Infectious Diseases, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia;

²Clinic of Cardiology, Institute of Cardiovascular Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia;

³Student of Medical Faculty, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

SUMMARY

Introduction Hepatitis C Virus infection represents not just a medical, but also a socio-economic problem. It is estimated that among 170 million infected, 60% belongs to the category of intravenous drug users (IDUs).

Objective The aim of this paper was to compare the response to the combined therapy of pegylated interferon alfa 2a and ribavirin, in the group of patients with HCV infection who were intravenous drug users (IDUs) and in patients who were identified in the other way of transmission of HCV. Also to identify the influence of the therapy on diseases of addiction, during the course of HCV infection and on the effects of the combined therapy of pegylated interferon alfa 2a and ribavirin.

Methods We conducted a retrospective-prospective study, on 60 patients, treated with combined antiviral therapy – pegylated interferon alfa 2a and ribavirin. 30 patients were from the group of IDUs, and 30 patients from other epidemiological groups.

Results There were significant differences between the age of the patients (30.2 ± 7.1 vs. 39.3 ± 11.2 years; $p=0.002$), but no significant difference in the duration of the HCV infection between the two groups of patients (8.9 ± 7.4 vs. 13.1 ± 7.0 years;

$p>0.05$). A large number of the patients in the group of IDUs had a problem with the abstinence of the drug abuse. In this group, there was the influence of alcohol (30%) and other substances with potential hepatotoxicity: marihuana (23.3%) and psychoactive drugs (73.6%). Staging of the liver fibrosis was not influenced by those two parameters and was similar in both groups ($p>0.05$). The genotype 3a was dominant in intravenous drug users (50.0%) and genotype 1b in the control group of the patients (76.6%). In both groups, SVR was achieved at a higher percentage (86% vs. 70.00%; $p>0.05$), but among the intravenous drug users the relapses of HCV infection were at a lower percentage (3.3% vs. 20.0%; $p=0.044$). Side effects were noticed in solitary cases in both of the examined groups, but severe side effects were found only in the control group of the patients. Relapse of drug abuse was noticed in 6.66% of cases.

Conclusion We have registered that the group of intravenous drug users has the same or even better response to the antiviral therapy than other epidemiological groups and that the use of drugs does not change the course of HCV infection.

Keywords: pegylated interferon alfa; ribavirin; chronic hepatitis C; intravenous drug users