

САВРЕМЕНО ЛЕЧЕЊЕ ХРОНИЧНОГ ХЕПАТИТИСА С

Неда ШВИРТЛИХ¹, Јасмина СИМОНОВИЋ-БАБИЋ¹, Миодраг КРСТИЋ², Драган ДЕЛИЋ¹

¹Институт за инфективне и тропске болести, Клинички центар Србије, Београд;

²Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Хронични хепатитис С је дуготрајна болест јетре која може прогредирати у цирозу јетре са тешким последицама. Примена антивирусних лекова спречава настанак ових последица, а саветује се уколико се процени да је неопходна. Савремено лечење одраслих особа састоји се од комбиноване терапије пегилованог интерферона алфа и рибавирина и има предност над монотерапијом интерфероном. Током лечења могу се испољити бројне нежељене реакције. Болесници за које још нема дефинитивних заједничких ставова по питању лечења су деца, болесници који су истовремено заражени и вирусом хумане имунодефицијенције, болесници с обољењем бубрега и други.

Кључне речи: вирус хепатитиса С; хронични хепатитис; интерферон алфа; рибавирин

УВОД

Хронична болест јетре може бити изазвана различитим факторима. Међу њима вируси имају значајан удео по својој учесталости. Вирус хепатитиса С (*HCV*) у данашње време представља важан здравствени проблем с обзиром на то да је њиме заражено око 170 милиона људи [1]. У земљама Европе стопа преваленције код одраслих особа је 1-2%, док је у неким крајевима света много већа и достиже чак 20% (Египат). Последице дуготрајне инфекције овим вирусом су хронични хепатитис и цироза јетре. Током даље прогресије болести могу настати тешке компликације, као што су декомпензација јетре, крвавање из проширених вена које окружују желудац и једњак и карцином јетре [2-4].

жућих *T4* лимфоцита) и настанак различитих варијанти вируса у хиперваријабилним регионима, тзв. квазиспецијуси, сматрају се одговорним за вишегодишње одржавање вируса у организму заражене особе [9]. Оштећење хепатоцита могуће је директним деловањем вирусних протеина језгра, за које се показало да регулишу процес апоптозе. У овом се процесу, међутим, већи значај даје имунском одговору *T*-помажућих цитотоксичних лимфоцита и деловању инфламационих цитокина [10]. Додатне факторе оштећења хепатоцита чине продукти оксидационог стреса [11]. Такође, доказано је да накупљање масти у хепатоцитима може убрзати фиброзу, а тиме и напредовање болести јетре [12].

МЕТОДИ ЗА ОТКРИВАЊЕ ВИРУСА

ОСОБИНЕ ВИРУСА И ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧНОГ ХЕПАТИТИСА

Вирус хепатитиса С је откривен пре више од 15 година методима генског инжењеринга. Отада су интензивним истраживањима упознате особине вируса, начини његовог преношења, патогенеза оштећења ћелија јетре, као и деловања различитих супстанци које спречавају његово размножавање [5-7].

Испитивања су показала да вирус, по својим особинама, припада фамилији *Flaviviridae*, роду хепативируса. Геном вируса је мала једнострука рибонуклеинска киселина (РНК) која садржи нешто више од 9.000 нуклеотида из којих се продукују протеини вирусне садржине (језгро и омотач), као и протеини који имају особине ензима. Ови ензими учествују у размножавању вируса или имају друга деловања (утичу на метаболизам масти, деловање интерферона итд.). Филогенетска анализа је утврдила разлике у генској структури вируса које су назване генотипови (најмање шест, обележених од 1 до 6) и подтипови (означени малим словима *a*, *b*, *c* итд.) [8]. Велика дневна продукција вируса (до 1.012 честица), изостанак снажног *T*-ћелијског одговора (посебно пома-

Откривање *HCV* инфекције врши се помоћу две врсте лабораторијских тестова. То су тзв. индиректни тестови, којима се доказују укупна антитела вируса у крви (анти-*HCV*), и директни тестови, којима се откривају и мере честице вирусне РНК (*HCV* РНК) и антиген језгра вируса [13-15]. Приликом одлучивања о начину лечења и процени одговора на терапију примењују се директни тестови. Ензимско-имунски тест (*EIA*) и његова модификација (*ELISA*) углавном се први користе за откривање инфекције. Ови тестови су веома осетљиви и специфични, нису скупи и брзо се изводе. Потврним тестовима (на пример, рекомбинантним имуноблот-тестом – *RIBA*) доказују се антитела која су продукти само неких од вирусних антигена језгра, делова омотача и других протеина (ензима) вируса који нису у саставу његове структуре. Примена потврних тестова данас је углавном усмерена на контролу крви и крвних делова. С обзиром на то да налаз укупних антитела за *HCV*, као и појединих антитела у крви не може са сигурношћу разликовати актуелну од прележане инфекције, откривање вирусне РНК сматра се најсигурнијим доказом његове активности.

ЦИЉЕВИ АНТИВИРУСНОГ ЛЕЧЕЊА

Број болесника с одмаклим стадијумом хроничне болести јетре изазване с *HCV* је током последњих година у порасту упркос све широј примени мера којима се спречава његово преношење. Ове мере подразумевају строгу контролу крви и крвних деривата, откривање особа код којих постоји повећан ризик за добијање инфекције (интравенски наркомани, особе на сталној хемодијализи, новорођенчад заражених мајки, промискуитетне особе и друге), као и едукацију становништва. Вирус се код већине особа одржава у организму деценијама иако је његова спонтана елиминација могућа код 15-45% заражених особа. Уколико се не примени лечење, код 5-20% болесника хронични хепатитис ће напредовати у цирозу јетре у периоду од 20 до 25 година, од којих ће се код 30% јавити тешке компликације које угрожавају живот (декомпензација јетре и карцином јетре) [16]. Досадашњи неуспеси у производњи вакцине додатно отежавају мере спречавања инфекције овим вирусом. Стога примена антивирусног лечења има два битна циља: први је трајно заустављање или макар заустављање размножавања вируса на дужи време, чиме се постиже други циљ – спречавање даљег развоја, стабилизација или чак побољшање патолошких промена у јетри. Одлука о примени антивирусног лечења заснива се на стручној и савесној процени лекара терапеута шта се лечењем жели и може постићи у односу на нежељена дејства доступне терапије и њене велике цене.

ИЗБОР БОЛЕСНИКА

Иако је свака особа са хроничном *HCV* инфекцијом потенцијални кандидат за примену антивирусне терапије, предност у лечењу имају болесници код којих је, према клиничком налазу и хистолошком прегледу ткива јетре, израженија прогресија болести (средње изражена и тешка фиброза). У односу на међународне нумеричке системе, примену антивирусне терапије обавезује хистолошки налаз стадијума болести који је једнак или већи од два, према *METAVIR* скали, и једнак или већи од три, према скали по Ишаку (*Ishak*) [17, 18]. Системске манифестације које се често виђају у хроничном хепатитису *S* изазване циркулишућим имунским комплексима (на пример, типа васкулитиса) такође захтевају лечење. Успех лечења условљен је многим факторима који зависе од вируса и болесника. Утврђено је да је успех лечења бољи уколико је генотип вируса 2 или 3 (у односу на генотип 1) и када је у крви мања количина вирусне РНК (мање од 2×10^6 вирусних честица у *ml*, тј. 800000 *i.j./ml*). Такође, терапијски одговор је бољи када је фиброза мање изражена, затим код жена и младих особа, код особа с телесном тежином мањом од 30 kg/m^2 , код особа с неоштећеним имунским системом, у одсуству истовремене инфекције вирусом хепатитиса *B* и *HIV*, затим када особа прекине са узимањем тешких дрога и смањи конзумацију алкохола (за мушкарце мање од 20 г, за жене мање од 10 г дневно), као и када је мањи садржај масти и гвожђа у јетри [19].

Национални консензус и неколико међународних консензуса који су сачињени последњих година углавном садрже слична упутства и индикације које се односе на примену антивирусне терапије код одраслих болесника [16, 20-22]. Новије препоруке које су донели експерти Америчког удружења за болести јетре проширују индикације за лечење тиме што стриктно не обавезују претходно урађену биопсију јетре и одређен стадијум болести (степен фиброзе) [23].

ПРИПРЕМА БОЛЕСНИКА ЗА ЛЕЧЕЊЕ

Поред клиничких и хистолошких индикација за антивирусно лечење, припрема болесника подразумева три врсте поступака.

Вирусолошки поступци

Услов за лечење болесника је потврда да инфекција постоји, нашта указује позитиван резултат испитивања *HCV* РНК у крви болесника. Одређивање *HCV* РНК може бити квалитативно и квантитативно. На располагању је више лабораторијских поступака који се разликују у односу на осетљивост (доњу границу откривања) и распон количине вирусних честица изражених у *i.j./ml* које ови тестови могу да открију. Иако је знатно скупље, квантитативно одређивање *HCV* РНК има предност над квалитативним јер се њиме може објективно (мерно) проценити деловање примењене терапије после одређеног времена. За разлику од количине *HCV* РНК, која не условљава ни начин ни трајање лечења, одређивање генотипа вируса је неопходно као терапијски параметар.

Уочавање контраиндикација за лечење

Лечење особа оболелих од хроничног хепатитиса *S* се не може применити код свих болесника. Контраиндикације могу бити апсолутне и релативне. Оне се односе на стадијум болести, удруженост других инфекција или хроничних болести, лабораторијске (биохемијске и хематолошке) налазе, старост болесника, преосетљивост на лекове и друго. Договорене апсолутне контраиндикације за примену антивирусног лечења су следеће: декомпензована цироза јетре, тежак облик депресије који се не може контролисати лековима, пресађени органи (бубрег, срце, плућа), малигне болести јетре или других органа, коронарна болест, тежак облик хипертензије, попуштање функције срца, нелечен хипертиреозидизам, лоше контролисан дијабетес, опструкциона болест плућа, гравидност и лактација, активни абзус алкохола и тешких дрога, немогућност или непостојање жеље да се примене мере контрацепције, узраст до три године, старост већа од 65 година и преосетљивост на лекове који се примењују. Релативне контраиндикације за примену антивирусне терапије се односе на особе с хроничном болести бубрега без обзира на то да ли су на хемодијализи, особе млађе од 18 година, болеснике који су истовремено заражени с *HIV*, бо-

леснике са хемоглобинопатијом, на особе које се лече од злоупотребе дрога и алкохола, односно на особе које су неповољно или делимично повољно одговорице на претходно лечење.

Опште мере и савети пре почетка лечења

Веома важан фактор успеха лечења је мотивисање болесника за примену терапије. Знатан број особа са *HCV* инфекцијом је већ делимично упознат са својом болешћу и сматра је личном несрећом због сазнања о тенденцији ка развоју тешких компликација (поготово карцинома јетре). Подозрив став према лечењу могу изазвати и неопходност дуготрајне терапије, нежељено деловање лекова, њихова велика цена, као и њен непотпун успех. Исправно информисање болесника од стране добро упућеног лекара, уз његов искрен и позитиван став да лечење може зауставити или одложити последице хроничне болести јетре, често доприноси да болесници прихвате и издрже лечење.

ОСОБИНЕ И УСПЕСИ АНТИВИРУСНИХ ЛЕКОВА

Монотерапија

Интерферон алфа (*IFN-α*) продукују леукоцити као одговор на инфекцију и он делује антивирусно, на ћелијску пролиферацију и у имунској активацији. *IFN-α* је за сада једини интерферон који је одобрен за лечење болесника са хроничним вирусним хепатитисом *C*. Примењује се у неколико облика:

- *IFN-α-2a* (*Roferon-A*®) је рекомбинантна верзија природног *IFN-α*. Примењује се у дози од 3 *m.i.j.* три пута седмично као супкутана инјекција. Лечење најчешће траје 48 седмица;
- *IFN-α-2b* (*Intron-A*®) је такође рекомбинантна верзија природног *IFN-α*. Разликује се од *IFN-α-2a* у замени аминокиселине лизина уместо аргинина. Доза, начин примене и дужина лечења су исти као код *IFN-α-2a*;
- Интерферон *alfacon-1* (*Infergen*®) је направљен из одређених гена *IFN-α* договором групе експерата. Његова активност је слична природном *IFN-α*. Примењује се супкутано у дози 9-15 μg три пута седмично, најдуже 48 седмица.

Примена пречишћеног леукоцитног интерферона је знатно ређа од примене рекомбинантних интерферона. Успех лечења рекомбинантним интерфероном је 10-15%. Показало се да веће дозе не дају бољи ефекат при првом лечењу и истовремено могу изазвати израженије нежељене реакције. Поновљено лечење особа код којих се након негативизације поново јавила *HCV* РНК може успети код 50% болесника. У овом случају су предиктивни фактори лошијег терапијског успеха генотип 1 и цирроза јетре.

Пегировани интерферон

Пегирован интерферон (*PEG-IFN*) је хемијски измењен рекомбинантни интерферон са додатим молекулом полиетилен-гликола (од 40 *kD*, *PEG-IFN-α-2a*, *Pegasys*® или 12 *kD*, *PEG-IFN-α-2b*, *Peg-Intron*®) [24]. Пегировање интерферона десетоструко успорава његову елиминацију из крви, што дозвољава ређу примену (једном седмично). Дозе *PEG-IFN-α-2a* од 135-180 μg или *PEG-IFN-α-2b* од 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ телесне тежине супкутано се примењују једном седмично. Успех лечења је скоро двоструко већи (30%) од рекомбинантних *IFN-α*. Пегировани рекомбинантни интерферони примењују се од 24 до 48 седмица.

Комбинована терапија

Рибавирин (*Rebetol*®, *Copegus*®) је аналог нуклеотида пурина са још недовољно испитаним антивирусним и имуномодулационим деловањем. Може деловати и као мутаген. Његова ранија примена у лечењу особа са хроничним хепатитисом *C* није показала добар ефекат на *HCV* РНК. Међутим, у комбинацији са интерферонима (рекомбинантним и пегированим рекомбинантним) успех је знатно бољи него када се они примењују као монотерапија: са рекомбинантним интерферонима је око 40%, а са пегированим рекомбинантним интерферонима је 54-56% [25-27]. Рибавирин се примењује орално сваки дан у дози од 800 до 1200 *mg* (у зависности од телесне тежине и схеме давања за поједине генотипове). Лечење траје од 24 до 48 седмица.

ОПТИМАЛНО АНТИВИРУСНО ЛЕЧЕЊЕ ХРОНИЧНОГ ХЕПАТИТИСА *C*

Врсте и схеме лечења

Савремено антивирусно лечење одраслих особа са хроничним хепатитисом *C* је примена комбиноване терапије пегированог рекомбинантног интерферона алфа (2*a* или 2*b*) са рибавирином. Схема дозе лекова, дужина лечења и провера успеха лечења зависе од претходно одређеног генотипа.

За лечење одраслих особа са генотипом 1 предлаже се комбинација пегированог рекомбинантног интерферона алфа (*PEG-IFN-α-2a* у дози од 180 μg или *PEG-IFN-α-2b* у дози од 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) са рибавирином у трајању од 48 седмица. Доза рибавирина је 1000 *mg* за особе лакше од 75 *kg* и 1200 *mg* за особе теже од 75 *kg*. За лечење особа са генотиповима 2 и 3 предлаже се комбинација истих доза пегированих рекомбинантних интерферона са рибавирином у дози од 800 *mg* у трајању од 24 седмице.

ПРОЦЕНА ДЕЛОВАЊА АНТИВИРУСНЕ ТЕРАПИЈЕ

Процена успеха антивирусне терапије је неопходна током лечења особа са *HCV* генотипа 1. Она се спрово-

води контролом присуства *HCV* РНК у крви или поређењем њене количине пре лечења с њеном количином после 12 седмица (тзв. рани вирусни одговор – РВО), после 24 седмице од почетка лечења и најкраће за 24 седмице по завршетку лечења (тзв. одржавајући вирусни одговор – ОВО). Најновије препоруке не садрже обавезну контролу вирусне РНК после 24 седмице [23]. Међутим, испитивање кинетике *HCV* РНК је показало да је РВО важан параметар за предвиђање ОВО: код 65% особа код којих је постигнут РВО постиже се и ОВО; код 97% особа код којих није постигнут РВО не постиже се ни ОВО [28]. Практични значај одређивања РВО је у процени даље примене терапије, односно њеног прекидања ако се он не постигне. Тиме се болесници ослобађају највероватније неуспешне, скупе и могуће штетне терапије [29].

Понављање лечења пегилованим рекомбинантним интерфероном и рибавирином обавезно се саветује особама које имају узнапредовалу болест јетре (изражену фиброзу) а које су претходно примале рекомбинантни интерферон и нису одговориле на терапију (нису постигле ОВО), или су добро одговориле, али је касније дошло до поновне појаве *HCV* РНК. Код особа код којих није постигнут ОВО применом комбиноване терапије пегилованим рекомбинантним интерфероном и рибавирином не саветује се понављање лечења [23, 30].

Могуће нежељене појаве услед лечења

Пажљивим одабиром болесника избегавају се могуће нежељене појаве у току лечења. Оне се испољавају непосредно пре почетка или у току лечења. Локална реакција у виду некрозе на местима примене инјекције интерферона се ретко јавља, док се једна или више системских нежељених појава очекује код 75% болесника.

Нежељене појаве услед примене интерферона углавном се испољавају у виду „грипа” током првих дана лечења (повишена температура, болови у зглобовима и мишићима, главобоља, ломност). Ове појаве могу се отклонити парацетамолом. Касније се током лечења могу испољити друге појаве, као што су супресије костне сржи (неутропенија, тромбоцитопенија), депресија, надражљивост, поремећај сна, концентрације и памћења, сметње вида и слуха, обољење штитасте жлезде (хипертиреозидизам или хипотиреозидизам), опадање косе и друго [31, 32]. Хемолитичка анемија, малаксалост, свраб и осип су најчешће нежељене појаве услед примене рибавирина. Такође, рибавирин може деловати на плод, те се код жена саветује строга примена мера контрацепције током и шест месеци после завршетка лечења.

Смртни исход је ретко описан као последица лечења, али може настати услед самоубиства у тешкој депресији, инфаркта миокарда, тешких инфекција септичког типа и можданог удара. Неке од ових нежељених појава се могу ублажити или отклонити смањењем дозе оба лека или применом других лекова (антидепресива, хормона и др.). Прекидање лечења је неопходно уколико се испоље тешки психички по-

ремећаји или ако се не поправљају анемија, неутропенија и тромбоцитопенија.

ЛЕЧЕЊЕ ПОСЕБНИХ ГРУПА БОЛЕСНИКА

За неке болеснике с *HCV* инфекцијом још нису донети заједнички дефинитивни ставови о начину лечења. Лечење тих особа је релативно индиковано, у зависности од процене његовог повољног деловања у односу на могуће нежељене појаве.

Деца с хроничним хепатитисом С

Инфекција вирусом хепатитиса С код деце најчешће настаје перинатусно (7%) [6]. Могућност инфекције је већа код трудница које су истовремено заражене и с *HIV* (20%). Приликом процене о потреби лечења деце с *HCV* инфекцијом треба водити рачуна о њеним особинама код ове популације. За разлику од одраслих особа, код деце се вирус чешће спонтано елиминише, а прогресија болести је спорија. Комбинована терапија стандардног интерферона с рибавирином може се применити само код деце која су старија од три године [20-23, 33].

Болесници с хроничним хепатитисом С и *HIV*

Истовремене инфекције с *HCV* и *HIV* су честе услед сличног начина преношења оба вируса. Како је болесницима с *HIV* продужен живот захваљујући примени антиретровирусних лекова, лечење болесника с *HCV* се сматра пожељним, како не би дошло до развоја цирозе јетре са тешким компликацијама и повећања смртности ових болесника [34, 35]. За лечење се препоручује комбинована терапија пегилованим рекомбинантним интерфероном и рибавирином током 48 седмица [20-23]. Због могућег настанка нежељених појава услед примене рибавирина, током лечења је неопходно чешће контролисати крвну слику, нарочито код болесника који примају зидовудин или ставудин, или чак заменити антиретровирусне лекове. Болесницима код којих је дијагностикована декомпензована цироза јетре требало би предложити трансплантацију јетре [23].

Болесници с обољењем бубрега

Повезаност инфекције *HCV* са болешћу бубрега настаје услед стварања имунских комплекса са криоглобулинима и пролиферацијског мембранског гломерулонефритиса, као и повећаног ризика за инфекцију код болесника који су на сталној хемодијализи [36]. Током лечења болесника са криоглобулинемијом и гломерулонефритисом може се смањити количина вируса. Међутим, овај ефекат је често краткотрајан и не постигне се увек. За евентуално лечење болесника који су на сталној хемодијализи најбоље одлучује хистопатолошки налаз о стадијуму хроничног хепатитиса. Међутим, како се биопсија јетре

код ових болесника може компликовати крвављењем, она се ређе изводи. За те болеснике је лечење важно ради отклањања вируса пре евентуалне трансплантације бубрега, после које је оно контраиндиковано. Ови болесници се могу лечити рекомбинантним и пегированим рекомбинантним интерфероном, али у дози која је мања од уобичајене. Рибавирин се не примењује због могућности појаве тешке хемолитике [20-23].

ЗАКЉУЧАК

Лечење болесника с хроничним хепатитисом С применом комбиноване терапије пегированим рекомбинантним интерфероном и рибавирином даје релативно добар успех и за сада се сматра оптималним. Успеху лечења доприноси и адекватна процена предности лечења у односу на могуће нежељене појаве. Тиме се постижу одлагање тешких последица хроничне болести јетре и бољи квалитет живота, а болесник ослобађа непотребног, дуготрајног и скупог лечења. Будућа клиничка истраживања ће вероватно донети још боље успехе.

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. Hepatitis C. WHO Fact Sheet No. 164. Available at: http://www.who.int/inffis/en/fact_164.html. Accessed January 3, 2002.
- Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl Med* 2001; 345:41-52.
- Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(5)(suppl 1):S21-9.
- Švrtlih N. Hepatitis C: druga decenija od otkrića virusa. *Medicinski podmladak* 2003; 54:33-5.
- Blanchard E, Brand D, Trassard S, Goudeau A, Roingeard P. Hepatitis C virus-like particle morphogenesis. *J Virol* 2002; 76(8): 4073-9.
- Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(5)(suppl 1):S93-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Recomm Rep* 1998; 47(RR-19):1-39.
- Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Sem Liv Dis* 1995; 15(1):41-63.
- Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999; 31(suppl 1):54-60.
- Cerny A, Chisari FV. Pathogenesis of chronic hepatitis C: immunological features of hepatic injury and viral persistence. *Hepatology* 1999; 30(3):595-601.
- Okuda M, Li K, Beard MR, et al. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology* 2002; 122(2):366-75.
- Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(5)(Suppl 1):S47-56.
- Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(5)(Suppl 1):S65-73.
- Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C, et al. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998; 27(6):1700-2.
- Švrtlih N. Serološka dijagnoza virusnih hepatitisa. U: Teodorović i sar. *Gastroenterologija (Treći deo)*. II izdanje. Beograd: Excelsior; 1999. p.76-88.
- Seeff LB, Hoofnagle J. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C. 2002. *Hepatology* 2002; 36(5)(suppl 1):S1-2.
- Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24(2):289-93.
- Ishak K, Baptista A, Bianchi E, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22(6):696-9.
- Davis G, Lau JY. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26(3)(suppl 1):S122-7.
- EASL. International consensus conference on hepatitis C. Paris, 26-27 February 1999. Consensus statement. *J Hepatol* 1999; 3(suppl 1):3-8.
- Dhumeaux D, Marcellin P, Lerebours E. Treatment of hepatitis C. The French consensus. *Gut* 2003; 52(12):1784-7.
- Švrtlih N. U.S. National Institute of Health: Consensus conference statement on hepatitis C. *Arch Gastroenterohepatol* 2002; (3-4): 63-5.
- Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seef LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *AASLD Practice Guidelines*. *Hepatology* 2004; 39(4):1147-71.
- Baker DE. Pegylated interferons. *Rev Gastroenterol Disord* 2001; 1(2):87-99.
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT)*. *Lancet* 1998; 352(9138):1426-32.
- Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33(2):433-8.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, 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(9286):958-65.
- Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38(3):645-52.
- Salomon JA, Weinstein MC, Hammit JK, Goldie SJ. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA* 2003; 290(2):228-37.
- Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *International Hepatitis Interventional Therapy Group*. *N Engl J Med* 1998; 339(21):1493-9.
- Švrtlih N, Drezgić M. Prevalence of thyroid autoantibodies in chronic viral hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12(suppl 12):215.
- Švrtlih N, Drezgić M, Božić M, et al. Autoimunost uzrokovana terapijom alfa interferonom u hroničnoj C virusnoj infekciji [Knjiga sažetaka]. Beograd: Stremljenja i novine u medicini; 1997. p.79.
- Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Badizadegan K, Perez-Atayde AR. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C virus infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(3):241-6.
- Bica I, McGovern B, Dhar R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32(3):492-7.
- Zylberberg H, Benhamou Y, Lagneaux JL, et al. Safety and efficacy of interferon-ribavirin combination therapy in HCV-HIV coinfecting subjects: an early report. *Gut* 2000; 47(5):694-7.
- Meyers C, Seeff LB, Stehman-Breen O, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(36): 631-57.

CURRENT TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C

Neda ŠVIRTLIH¹, Jasmina SIMONOVIĆ BABIĆ¹, Miodrag KRSTIĆ², Dragan DELIĆ¹

¹Institute for Infectious and Tropical Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade;

²Clinic for Digestive Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Chronic hepatitis C is defined as a long-term disease of the liver that can progress to liver cirrhosis with severe consequences. Use of antiviral therapy prevents these consequences and is advised in relation to whom is considered to be definitely appropriate. Current treatment of adults includes combined regimen of pegylated interferon alpha and ribavirin and has an advantage over monotherapy. Numerous side-effects can occur during treatment. Special population groups without general consensus about the treatment are children, patients with HIV co-infection, persons with renal disease, etc.

Key words: hepatitis C virus; chronic hepatitis; interferon alpha; ribavirin

Neda ŠVIRTLIH
Institut za infektivne i tropske bolesti
Klinički centar Srbije
Bulevar JA 16, 11000 Beograd
E-mail: nedasch@drenik.net