

4. Maji A.L., Pratih B. *Chelidonium majus* L. (Greater celandine) – A Review on its Phytochemical and therapeutic Properties. In: International journal of Herbal medicine, 2015; nr. 3(1), p. 10-27.
5. Mikołajczak P.L. et al. Evaluation of anti-inflammatory and analgesic activities of extracts from herb of *Chelidonium majus* L. In: Cent. Eur. J. Immunol., 2015, nr. 40(4), p. 400–410.
6. Pantano F. et al. Hepatotoxicity induced by greater celandine (*Chelidonium majus* L.): a review of the literature. In: Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci., 2017, Mar., nr. 21(1), p. 46-52.
7. Sung Gyu Im et al. *Chelidonium majus* – Induced Acute Hepatitis. In: Ewha Med. J., 2014, nr. 37(1), p. 60-63.
8. Teschke R. Greater Celandine hepatotoxicity: a clinical review. In: Ann. Hepatol., 2012, Nov.-Dec., nr. 11(6), p. 838-848.
9. Зузук Б.М., Куцик Р.В., Федяк И.О. Чистотел большой *Chelidonium majus* L. Аналитический обзор. В: Провизор, 2006, № 10, с. 30-32.
10. Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в Новых независимых государствах (ННГ). Всемирная организация здравоохранения, 2010 г., с. 75-92. ISBN 978 92 4 459772 9.

Rodica Peredelcu, asist. univ.,
Catedra Farmacologie și Farmacie Clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel. 067668266
e-mail: rodica.peredelcu@usmf.md

CZU: 616.36-002.2-085.281.8

EFICACITATEA TRATAMENTULUI ANTIVIRAL CU SOFOSBUVIR ȘI LEDIPASVIR ÎN HEPATITA VIRALĂ C CRONICĂ

**Irina RUSSU¹, Mariana AVRICENCO²,
Tiberiu HOLBAN¹,**

¹Catedra Boli Infecțioase, Tropicale și
Parazitologie Medicală, IP USMF Nicolae Testemițanu,
²IMSP SCBI Toma Ciorbă

Rezumat

Infecția cu virusul hepatic C rămâne o problemă globală de sănătate publică. Infecția acută cu virusul hepatic C avansează într-o formă cronică în circa 80% din cazuri, cu risc de evoluție în ciroză hepatică, de decompensare hepatică, carcinom hepatocelular și extrahepatic. Scopul tratamentului cu preparate antivirale cu acțiune directă este eliminarea definitivă a virusului și negativarea ARN-VHC timp de șase luni după finalizarea tratamentului. În studiul dat au fost incluși 65 de pacienți diagnosticați cu HVC

cronică, care au urmat tratament cu preparate antivirale cu acțiune directă – sofosbuvir și ledipasvir – timp de 12 săptămâni. 83% din ei au fost naivi și 17% pretratați cu interferoni și ribavirină. Majoritatea bolnavilor (95,4%) au avut infecție cu VHC, genotipul 1b. La 12 săptămâni de tratament, la 95,4% pacienți ALAT a atins limitele normei, 92,3% au avut răspuns virusologic. La 24 săptămâni de la finalizarea tratamentului, 95,4% subiecți au înregistrat răspuns virusologic susținut. Niciun pacient timp de 12 săptămâni de tratament nu a întrerupt administrarea combinației ledipasvir + sofosbuvir ca urmare a efectelor adverse. Cele mai frecvente reacții adverse au fost pruritul cutanat, astenia și cefaleea.

Cuvinte-cheie: hepatită virală C, sofosbuvir, ledipasvir, tratament

Summary

Antiviral treatment effectiveness with sofosbuvir and ledipasvir in chronic viral hepatitis C

Viral hepatitis C infection remains a worldwide public health problem. Untreated viral hepatitis C advances up to 80% of cases, increasing the risk of liver cirrhosis with liver decompensation, hepato-cellular and extra hepatic carcinoma. The purpose of antiviral therapy is to eradicate the virus hepatitis C by the direct action drugs and VHC-RNA negativity for 6 month after the end of treatment. This study included 65 patients diagnosed with chronic VHC who had been treated with direct action sofosbuvir and ledipasvir antiviral drugs for 12 weeks. 83% of them were naive and 17% pre-treated with interferon and ribavirin. Most patients (95.4%) had HCV infection, genotype 1b. At 12 weeks of treatment 95.4% of patients reached the normal levels of ALAT, 92.3% had virological response. At 24 weeks after the end of treatment 95.4% subjects sustained virological response. There were not registered patients during+ 12 weeks of treatment discontinued ledipasvir + sofosbuvir as a result of adverse effects. The most common side effects were pruritus, asthenia and headache.

Keywords: viral hepatitis C, sofosbuvir, ledipasvir, treatment

Резюме

Эффективность противовирусного лечения хронического вирусного гепатита С софосбувиром и ледипасвиром

Вирусный гепатит С остаётся важной мировой проблемой общественного здравоохранения. Острый вирусный гепатит С в 80% случаев переходит в хроническую форму с прогрессированием в цирроз печени, печеночную недостаточность, гепатоцеллюлярную и внепеченочную карциному. Целью противовирусного лечения препаратами прямого действия является полное освобождение от вируса и отрицательный РНК ВГС в течение 6 месяцев после окончания лечения. Были исследованы 65 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, которые получили лечение противовирус-

ными препаратами прямого действия софосбувир и ледипасвир в течении 12 недель. Из них 83% были наивные пациенты и 17% ранее получали лечение интерфероном и рибавирином. Большинство пациентов (95,4%) имели гепатит С, генотип 1б. На 12 неделе лечения 95,4% больных достигли АЛАТ нормального уровня, 92,3% имели вирусологический ответ и конце лечения. Через 24 недели после окончания лечения у 95,4% больных был зарегистрирован устойчивый вирусологический ответ. Ни один пациент в течение 12 недель не прервал лечение софосбувиром и ледипасвиром вследствие побочных эффектов. Из побочных реакций чаще всего встречались зуд кожи, слабость и головные боли.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, софосбувир, ледипасвир, лечение

Introducere

La nivel global se estimează 71 milioane de cazuri de infecție cu virusul hepatic C (VHC). Genotipurile 1 și 3 ale VHC sunt responsabile pentru aproximativ 70% din toate cazurile de boală [1, 2]. Tratamentul cu interferon este asociat cu un număr mare de reacții adverse, depresie și citopenie. Efectele secundare ale ribavirinei includ anemie hemolitică, astenie, prurit și erupție cutanată [3]. Eliminarea interferonului și a ribavirinei din tratament presupune ca regimurile noi de tratament să reducă incidența și gravitatea reacțiilor adverse, să simplifice tratamentul pacienților cu infecție cu VHC și să ofere o opțiune de tratament pentru bolnavii care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu interferon sau ribavirină.

Preparatele antivirale cu acțiune directă (PAAD) au devenit terapia-standard în tratamentul infecției cronice cu VHC, prezentând rate înalte de răspuns virusologic susținut (RVS) la majoritatea genotipurilor VHC [3]. Eficacitatea schemelor de tratament cu PAAD cu durata de 12 săptămâni variază de la 94% la 99% în rândul pacienților cu infecție cu VHC genotip 1. Combinația dintre sofosbuvir (SOF) și inhibitorul NS5A ledipasvir (LDV) a demonstrat RVS în 90-95% cazuri, atât la pacienții naivi, cât și la cei cu genotipul I care au urmat anterior tripla terapie PEG-INF/RBV/IP fără succes [4]. Această combinație poate fi recomandată și în alte genotipuri.

Testarea cantitativă a ARN VHC [5] este un indice predictiv pe parcursul terapiei cu PAAD pentru a monitoriza complianța la tratament [5]). Răspunsul virusologic susținut timp îndelungat reduce cu 75% cazurile de carcinom hepatocelular, ciroză hepatică compensată și decompensată cu evoluție spre deces în următorii 15 ani. La pacienții cu RVS crește calitatea vieții și devine similară cu populația generală, iar la cei cu ciroză subcompensată sau decompensată se reduce necesitatea în transplant hepatic [6].

Scopul acestei cercetări a fost determinarea eficienței tratamentului cu interferon-free al hepatitei virale C cronice.

Material și metode

În studiu au fost incluși 65 de pacienți diagnosticați cu HVC cronică, cu vârsta cuprinsă între 21 și 77 de ani, care au urmat tratament cu preparate antivirale cu acțiune directă (sofosbuvir 400 mg/zi + ledipasvir 80 mg/zi) o dată pe zi timp de 12 săptămâni.

Pacienții au inițiat tratamentul și au fost supravegheați la baza Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorbă, pe parcursul anilor 2017–2018. Criteriile de includere în studiu au fost: persoane cu vârsta ≥ 18 ani, HVC cronică confirmată prin ARN VHC >50.000 copii/ml, cu gradele de fibroză F0-F1, F2, F3, genotipurile 1 și 2, pacienți naivi și pretratați cu interferoni și ribavirină, care au avut eșec terapeutic.

Criterii de excludere au fost: sarcina și perioada de alăptare, coinfecția cu HIV sau HVB și HVD, ciroza hepatică, gradul F4 de fibroză, carcinomul hepatocelular și alte patologii maligne, consumatorii de preparate imunosupresive.

Până la inițierea tratamentului, toți pacienții au fost examinați prin metode anamnestică, epidemiologice, clinice, biochimice, serologice, imunologice și teste de biologie moleculară. Gradul de fibroză hepatică (F0, F1, F2, F3) a fost stabilit prin Fibro Scan, Fibro Test sau Fibro Max. Determinarea ARN VHC plasmatic a fost realizată prin metoda reacției de polimerizare în lanț (PCR). Determinarea genotipului VHC a fost o investigație obligatorie pentru inițierea tratamentului cu preparate noi. Indicii au fost colectați de la pacienți la inițiere, apoi peste 1, 3, 9 luni de la inițierea tratamentului antiviral.

Rezultate obținute

Dintre cei 65 de pacienți cu HVC cronică, 54 (83,1%) au fost naivi și 11 (16,9%) pretratați cu diferite scheme de preparate antivirale: interferon standardizat, PEG-INF + ribavirină sau PEG-INF + ribavirină + boceprevir. Bărbați au fost 34 (52,3%), femeii – 31 (47,7%), cu vârsta cuprinsă între 21 și 77 de ani, vârsta medie fiind de $50,61 \pm 1,62$ ani. Cea mai afectată vârstă a fost de la 50 până la 70 de ani, care a cuprins 44 (68%) pacienți. Stagiul de boală din momentul depistării a fost cuprins între 1 și 23 de ani, în medie $12,03 \pm 0,96$ ani.

În 14 (21,53%) cazuri, bolnavii cu HCV cronică nu au prezentat maladii concomitente. Totodată, mai frecvent au fost stabilite: colecistita la 24 (36,92%), diabetul zaharat la 18 (27,96%), pancreatita la 14 (21,53%), hipertensiunea arterială la 16 (24,61%)

pacienți. Majoritatea bolnavilor au avut un tablou clinic sărac, fiind însoțit de astenie la 45 (69,2%), greutate în hipocondrul drept la 39 (60%) sau manifestări extrahepatice (tiroidită autoimună, neuropatie periferică, lichen plan, vitiligo, purpura) la 28 (43%) persoane. Hepatomegalie a fost determinată la toți 100% bolnavi, iar splenomegalie la doar 15 (23%). Până la inițierea tratamentului, ARN-VHC a variat de la 50.000 până la 63 mil. copii/ml (în medie 6.166.589 ± 952.859 copii/ml). Două treimi din bolnavi sau 42 (64,61%) au înregistrat o viremie între 1 și 10 mil. copii/ml, peste 10 mil. copii/ml au fost atestate la 14 (21,53%) și sub 1 mil. copii/ml – doar la 9 (13,84%) subiecți. La 62 (95,38%) pacienți s-a determinat genotipul 1b, 1a – la 1 (1,85%), genotipul 2 – la 1 (1,85%) și genotip neidentificat – la 1 (1,85%). La 32 (49,23%) pacienți a fost stabilit gradul de fibroză: F0-F1, F2 – la 17 (26,15%); F3 – la 16 (24,61%) persoane.

Din numărul total de pacienți luați la tratament antiviral, 54 (83,1%) au fost naivi și 11 (16,9%) au fost pretratați cu diferite scheme de interferoni cu ribavirină (tabelul 1). În grupul pacienților pretratați anterior a fost înregistrat doar genotipul 1b al VHC, au predominat bărbații (81,82%) cu vârsta mai mică, în comparație cu grupul pacienților naivi. Conform altor indici, diferențe semnificative între grupuri nu au fost înregistrate.

Tabelul 1

Caracteristica indicilor paraclinici la inițierea tratamentului antiviral interferon-free

Caracteristicile		Sofosbuvir + ledipasvir (N=65)		P
		Naivi (N=54)	Pretratați (N=11)	
Vârsta medie		51,61±1,67	45,72±4,96	>0,05
Sexul nr., %	Bărbați	25 (46,3)	9 (81,82)	<0,05
	Femei	29 (53,7)	2 (18,18)	<0,05
ARN VHC (copii/ml)		6.166.589 ± 952.859	7.273.105 ± 1.849.520	>0,05
Genotip VHC nr., %	1b	51 (94,45)	11 (100)	>0,05
	1a	1 (1,85)	0	
	2	1 (1,85)	0	
	3	0	0	
	4	0	0	
	Neidentificat	1 (1,85)	0	
Gradul de fibroză, nr., %	F0-F1	27 (50)	5 (45,46)	>0,05
	F2	14 (25,93)	3 (27,27)	>0,05
	F3	13 (24,07)	3 (27,27)	>0,05

Majoritatea pacienților incluși în studiu (51 sau 78,46%) au prezentat activitate biochimică până la inițierea tratamentului cu nivelul ALAT în medie de 116,57±18,28 u/l. Hiperbilirubinemie moderată a fost stabilită la 1/3 din pacienți. Alți indici biochimici sunt elucidați în tabelul 2.

Tabelul 2

Indicii biochimici la pacienții cu HVC cronică până la inițierea tratamentului antiviral

Indicii		Sofosbuvir + ledipasvir (N=65)
Bilirubina majorată (>18 mcmmol/l)		19 (29,23)
Bilirubina (în medie)		17,66±1,37
ALAT nr., %	Norma (0-49 u/l)	14 (21,53)
	Majorat până la 2 ori	24 (36,92)
	>2-5 ori	24 (36,92)
	>5 ori	3 (4,61)
ALAT (în medie)		116,57±18,28
ASAT nr., %	Norma (0-46 u/l)	16 (24,62)
	Majorat până la 2 ori	34 (52,3)
	>2-5 ori	12 (18,46)
	>5 ori	3 (4,62)
ASAT (în medie)		89,99±12,74
Proba cu timol majorată (>4,0) nr., %		30 (46,15)
Glucosa majorată (>5.8 mcmmol/l), nr., %		20 (30,76)
Amilaza majorată (>100 mcmmol/l), nr., %		14 (21,53)
GGTP majorată (NB 10-71, F 5-42), nr., %		12 (18,46)

La pacienții incluși în studiu s-au înregistrat modificări minore în hemoleucogramă. Anemie ușoară s-a stabilit la 5 (7,7%), trombocitopenie – la 3 (4,6%), leucopenie – la 1 (1,5%), neutrofilie cu deviere spre stânga – la 14 (21,5%) persoane. Aceste modificări nu au suferit schimbări pe parcursul tratamentului.

În perioada tratamentului cu SOF/LDV, la 11 (16,9%) pacienți s-au înregistrat reacții adverse minore: prurit cutanat, astenie, cefalee, dereglarea somnului, grețuri, criza hipertonică, hemoragie nazală și erupții alergice, care au fost compensate rapid.

La 12 săptămâni de tratament antiviral, 60 (92,3%) de pacienți au avut răspuns virusologic (ARN-VHC – nedetectabil), dintre care 49 (90,75%) au fost naivi, la 5 bolnavi viremia s-a redus sub 2000 copii/ml. Două persoane din cele cu eșec terapeutic la finele tratamentului au avut RVS la 24 săptămâni după tratament. Astfel, 62 (95,4%) pacienți au înregistrat RVS la 24 săptămâni după finalizarea tratamentului. Toți bolnavii pretratați anterior cu preparate antivirale au avut atât răspuns virusologic la sfârșitul tratamentului, cât și RVS la 24 săptămâni după finalizarea terapiei antivirale (tabelul 3).

Tabelul 3

Răspunsul virusologic la tratamentul interferon-free la pacienții cu HVC cronică naivi și pretratați cu INF și RBV

Indicii	Naivi N=54		Pretratați cu INF și RBV N=11	
	Nr.	%	Nr.	%
RV ₁₂	49	90,75	11	100
Eșec terapeutic	5	9,25	0	-
RVS ₂₄	51	94,4	11	100
Eșec terapeutic	3	5,6	0	-

Pe parcursul tratamentului antiviral, sindromul citolitic s-a diminuat substanțial chiar din prima lună, astfel că la 4 săptămâni de la inițierea terapiei la majoritatea pacienților (58 sau 89,3%) ALAT a revenit la limitele normei, iar peste 24 săptămâni după finalizarea tratamentului, doar un pacient a avut ALAT și ASAT ușor mărite. Indicele glicemiei a avut o tendință de diminuare chiar și la bolnavii care au prezentat date de diabet zaharat în anamneză (tabelul 4).

Tabelul 4

Evoluția indicilor biochimici pe parcursul tratamentului antiviral

Indicii		Până la tratament	4 săpt. de tratament	12 săpt. de tratament	24 săpt. după tratament
ALAT nr., %	Norma	14 (21,53)	58 (89,3)	62 (95,4)	64 (98,5)
	> până la 2 ori	24 (36,92)	7 (10,7)	3 (4,6)	1 (1,5)
ASAT nr., %	Norma	16 (24,62)	60 (92,3)	62 (95,4)	64 (98,5)
	> până la 2 ori	34 (52,3)	5 (7,7)	3 (4,6)	1 (1,5)
Pr. timol nr., %	Norma	35 (53,85)	39 (60)	44 (67,7)	45 (69,2)
	majorată (>4,0)	30 (46,15)	26 (40)	21 (32,3)	20 (30,8)
Glucoza nr., %	Norma	45 (69,24)	50 (76,9)	53 (51,5)	53 (51,5)
	(>5.8 mcmol/l)	20 (30,76)	15 (23,1)	12 (18,5)	12 (18,5)
Amilaza nr., %	Norma	51 (78,5)	54 (83,1)	60 (92,3)	60 (92,3)
	(>100 mcmol/l)	14(21,53)	11 (16,9)	5 (7,7)	5 (7,7)
GGTP nr., %	Norma	53 (81,54)	55 (84,6)	61 (93,8)	61 (93,8)
	majorată	12 (18,46)	10 (15,4)	4 (6,2)	4 (6,2)

Discuții

Prevalența infecției cu virusul hepatic C a început să se diminueze în unele țări datorită screeningului populației și inițierii tratamentului antiviral. Aplicarea tratamentului antiviral în HVC contribuie la eliminarea definitivă a virusului și la negativarea ARN VHC. Pentru schemele moderne de tratament cu PAAD, negativarea ARN VHC peste patru săptămâni după inițierea tratamentului presupune eliminarea virusului în 99% cazuri. Relapsul virusologic peste 24 săptămâni după finalizarea tratamentului apare extrem de rar în schemele de terapie interferon-free. Datele din literatură confirmă că peste 99% din pacienții care au avut RVS rămân ARN VHC negativi 4-5 ani după terminarea tratamentului, cu absența semnelor de hepatită [7]. Studiul nostru a avut drept scop evaluarea eficacității tratamentului antiviral interferon-free cu sofosbuvir și ledipasvir timp de 12 săptămâni la pacienții cu HVC cronică.

Rezultatele studiului au demonstrat că la 12 săptămâni de tratament, 92,3% pacienți au avut răspuns virusologic. Două persoane din cei cu eșec terapeutic la finele tratamentului au avut RVS la 24 săptămâni post-tratament. Astfel, la 24 săptămâni de

la finalizarea terapiei, 95,4% subiecți au înregistrat răspuns virusologic susținut. Tratamentul a fost eficient atât la pacienții naivi, cât și la cei care au urmat anterior terapie fără succes cu PEG/INF și RBV. Rata RVS poate fi influențată de sexul bolnavului, viremia și masa corporală.

Pentru combinația de preparate SOF plus LDV, sexul feminin, viremia bazală >6 log UI/ml și masa corporală >30 kg/m² presupune o rată mai înaltă de RVS. Însă în lotul nostru de studiu din cei 5 pacienți care au avut eșec terapeutic la PAAD au fost doar pacienți naivi, de sex feminin, cu genotipul 1b, cu diferit grad de fibroză și o viremie de la 2 până la 35 mil. copii/ml. Printre pacienții experimentați la tratament antiviral nu am înregistrat eșec terapeutic nici la 12 săptămâni de terapie, nici peste 24 săptămâni după finalizarea acesteia.

Concluzie

Studiul nostru a demonstrat că tratamentul antiviral timp de 12 săptămâni cu un singur comprimat pe zi de ledipasvir + sofosbuvir a fost foarte eficient atât la pacienții cu infecție cu VHC care nu fuseseră tratați anterior, cât și la cei pretratați cu PEG-INF și ribavirină.

Bibliografie

1. World Health Organization. *Hepatitis C: fact sheet*. July 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
2. 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.
3. American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. *Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C*. AASLD recommendations. 2015. <http://www.hcvguidelines.org/>
4. Chhatwal J., Wang X., Ayer T., et al. *Hepatitis C disease burden in the United States in the era of oral direct-acting antivirals*. In: *Hepatology*, 2016, nr. 64, p. 1442-1450.
5. Asselah T., Boyer N., Saadoun D., et al. *Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives*. In: *Liver Int.*, 2016, nr. 36, suppl. 1, p. 47-57.
6. Sandulescu O., Streinu-Cercel A., Stoica A., et al. *Regression of liver fibrosis following sustained virological response in patients with chronic HCV infection and cirrhosis*. In: *BMC Infectious Diseases*, 2016, nr. 16 (Suppl. 4), p. 46-47.
7. Mauss S., Berg T., Rockstroh J., et al. *Hepatology. A clinical textbook*. 7th Edition, 2016.

Irina Russu, asistent universitar,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel. 060053414
e-mail: irina.rusu@usmf.md