

EFFECTELE ADVERSE
ALE TERAPIEI ANTIVIRALE
ÎN HEPATITA VIRALĂ C CRONICĂ ȘI
MANAGEMENTUL LOR

Victor PÂNTEA
USMF N. Testemițanu

Summary

The side effects of antiviral therapy in chronic viral hepatitis C and their management

Viral hepatitis C is a public health problem. Acute forms occur in 20% of cases, while the rest of them develop having asymptomatic forms. Recovery occurs in 10-30% of cases, while the rest have a chronic evolution, occurring in 50-60% of cases, developing cirrhosis in 18-20 years and hepatocarcinoma in 26-28 years. It is well known that elective therapy is the antiviral combined with interferons and ribavirin which cause adverse effects. The most frequent are: fatigue, fever, myalgias, arthralgias, and less frequent are: depression, thyroidal diseases, interstitial pneumonia, vitiligo, psoriasis, loss of hair.

As a rule, hematological side effects like anemia are a consequence of treatment with ribavirin, while neutropenia and thrombocytopenia, of interferonic therapy. Severe anemia is treated with erythropoetin, while neutropenia with filgastreme.

Our trials determined (84 patients were treated with pegasys and copegus) the following side effects: local-hypermia – 17,9%; early side effects: fever – 73,2%; headaches – 47,3%; late side effects: loss of hair – 22,4%.

Hematological side effects: anemia – 31,3% leucopenia – 35,8%; thrombocytopenia – 23,9%. Anemia was treated with medicines containing iron, while leucopenia with homeopatics – cytomix and lymphomyosot.

Key words: *Viral hepatitis C, antiviral therapy, side effects, anemia, neutropenia, erythropoetin, filgastreme.*

Резюме

Побочные эффекты противовирусной терапии при хроническом гепатите С и их менеджмент.

Вирусный гепатит С является глобальной проблемой здравоохранения. Острые формы встречаются в 20% случаев, остальные протекают бессимптомно. Выздоровление происходит в 10-30% случаев, а в остальных 50-90% – болезнь переходит в хроническую форму, прогрессирует в цирроз печени в течение 18-20, лет а в гепатокарциному – за 26-28 лет. Хорошо известно, что стандартом лечения хронического вирусного гепатита С является сочетанное лечение интерферонами и рибавирином, в результате чего могут развиваться множество побочных явлений. Наиболее часто встречаются: повышенная утомляемость, лихорадка, боли в суставах и мышцах; реже встречаются депрессия, заболевания щитовидной железы, интерстициальная пневмония, витилиго, псориаз, выпадение волос. Гематологические побочные эффекты, такие как анемия, как правило, являются следствием лечения рибавирином, а нейтропения и тромбоцитопения – лечения интерферонами. Выраженная анемия лечилась эритропоетином, а нейтропения – филграстимом.

В наших исследованиях (84 больных – лечили пегасисом и копегусом) наблюдались следующие побочные реакции: местные – гиперемия, 17,9%; ранние побочные эффекты – лихорадка, 73,2%; головная боль, 47,3%; поздние, потеря веса, 59,7%; снижение аппетита, 32,1%; выпадение волос, 22,4%. Гематологические побочные эффекты: анемия, 31,3% случаев, лейкопения – 35,8%, тромбоцитопения – 23,9%. Анемию лечили препаратами железа, а лейкопению – цитомиксом и лимфмиозотом.

Ключевые слова: *вирусный гепатит С, побочные эффекты, противовирусная терапия, анемия, нейтропения, эритропоетин, филграстим.*

Actualitate

Hepatita virală C este o problemă de sănătate publică în întreaga lume: peste 200 milioane de persoane, aproximativ 3% din populația globală sunt infectate cu virusul hepatic C, iar 3-4 milioane reprezintă cazuri noi înregistrate anual în lume. Incidența infecției simptomatice cu virusul hepatic C a fost estimată la 1-3 cazuri la 100.000 persoane anual.

Din 100 de persoane infectate cu virusul hepatic C, forma manifestă se constată numai în 20% din cazuri. Formele acute pot avea o dezvoltare autolimitată, cu vindecare în 10-30% din cazuri, celelalte având o evoluție spre cronicizare, care are loc în 50-90% din cazuri, cu evoluție spre ciroză în 18-20 de ani sau hepatocarcinom în 26-28 de ani.

Incidența în creștere a hepatitei cronice cu virusul hepatic C la nivel mondial reprezintă o provocare continuă pentru managementul terapeutic. Este bine cunoscut că tratamentul de elecție este cel antiviral combinat: interferoni și ribavironă. Deși noii agenți farmacologici (pegasys, peginterferon) au crescut semnificativ rata răspunsului virologic susținut, amploarea efectelor adverse secundare terapiei combinate nu diferă foarte mult de cea standard, afectând până la 80% din pacienți. Spectrul foarte variat al efectelor adverse cuprinde simptome bine cunoscute și descrise în literatura de specialitate. Una dintre primele publicații despre reacțiile în tratamentul combinat interferoni și ribavirină aparține lui McHutchison și coaut, (1998 (tabelul 1).

**HEPATITELE VIRALE
ACUTE ȘI CELE CRONICE**

Tabelul 1

Reacțiile adverse ale tratamentului combinat IFN+ ribavirină, rata reducerilor dozei și anulării tratamentului

Reacții adverse	IFN		IFN+ ribavirină	
	24 săptămâni (n=231)	48 săptămâni (n=225)	IFN+ ribavirină	48 săptămâni (n=228)
	%			
Sindromul pseudogripal cefalee	63	67	63	66
Astenie	62	72	68	70
Stare de rău	7	5	4	11
Mialgii	57	63	61	64
Artralgii	27	36	30	33
Febră	68	46	57	49
Semne gastrointestinale				
Anorexia	16	19	27	55
Dispersie	6	9	14	16
Vomă	10	13	11	9
Grețuri	35	33	38	46
Dureri abdominale	17	20	15	14
Semne psihice				
Anxietate	9	13	10	18
Depresie	25	37	32	36
Labilitate emoțională	6	8	7	11
Iritabilitate	19	27	23	32
Insomnie	27	30	39	39
Semne din partea tractului respirator				
Dispnee	9	10	19	18
Faringită	9	10	11	20
Sinuzită	7	14	9	10
Semne dermatologice				
Alopeție	27	28	28	32
Prurit	9	8	21	19
Piele uscată	4	8	8	15
Inflamații la locul infectării	10	14	13	12
Anularea terapiei din cauza oricărei reacții adverse	8	14	8	21
Reducerea dozei din cauza anemiei	0	0	7	9
Reducerea dozei din cauza altor reacții adverse	12	9	13	17

- Sunt incluse reacții adverse care s-au întâlnit la cel puțin 10% din pacienți.
 - Doza zilnică de ribavirină a fost redusă la 600 mg pentru pacienții cu hemoglobina mai mică de 10g/dl; tratamentul cu ribavirină a fost anulat la pacienții cu hemoglobina < 8,5g/dl.
 - În cazul reacțiilor adverse la interferoni doza, a fost micșorată până la 1,5MU x3/s
- Rezultatele studiului IDEAL (Sulkowski M. și colab., 2008) sunt prezentate în *tabelul 2*.

Tabelul 2

Frecvența efectelor adverse apărute în tratamentul cu peg-IFN și ribovirină

Simptome	Peginterferon Alfa-2a și ribavirină (%)	Peginterferon Alfa-2b și ribavirină (%)
Oboseală	66	63
Cefalee	50	42
Greață	42	36
Insomnie	39	41
Frisoane	39	23
Anemie	34	34
Mialgii	27	23
Neutropenie	26	31
Depresie	26	31

Studiul IDEAL ne oferă o evaluare completă a celor mai frecvente efecte adverse secundare terapiei antivirale cu Peg-IF și RBV și confirmă datele publicate în studiile anterioare.

Înteruperea timpurie a tratamentului a fost necesară la 13% din pacienții tratați, iar reducerea dozelor – la 43%.

Studiile noastre asupra unui lot de 84 de pacienți care au beneficiat de tratament antiviral combinat pegasys+copegus pe o durată de 48 de săptămâni au evidențiat următoarele reacții adverse:

1. reacții adverse locale:
 - hiperemie – 17,9%
 - edem – 7,5%
 - durere – 7,5%
2. reacții adverse timpurii:
 - febră – 73,2%
 - cefalee – 47,3%
 - artralgiile – 42,6%
 - mialgiile – 41,2%
3. reacții adverse tardive:
 - scăderea ponderală – 59,7%
 - inapetență – 32,1%
 - căderea părului – 22,4%
 - insomnie – 14,8%
 - somnolență – 12,3%
4. reacții adverse hematologice:
 - anemie – 31,3%
 - leucopenie – 35,8%
 - trombocitopenie – 23,9%.

Cazuri severe, cu Hb < 8,5g/dl, nu au fost constatate. La 3% din anemiile depistate s-a micșorat doza de copegus până la 600 mg, în alte cazuri s-au administrat preparate care conțin Fe.

Neutropenie rebelă a fost depistată la 4 pacienți, la doi reducând doza la 135 mcg, iar la 2 pacienți – până la 90 mcg. Reieșind din costul mare al neupogenului, unor pacienți li s-au administrat preparate homeopatice cu acțiune imunomodulatoare: citomix și lyphomysot.

Simptomele constituționale

Oboseala, cefaleea, febra, mialgiile, artralgiile sunt cele mai comune simptome determinate de tratamentul cu interferoni și pot fi ameliorate prin administrare, înainte cu 30 minute și după doza de peg-IFN, de paracetamol 500 mg per os și hidratare corespunzătoare.

Efecte adverse hematologice.

Anemia este determinată de efectul hematopoietic supresiv al peg-IFN, dar mai importantă este anemia hemolitică produsă de RBV.

Nivelul Hb poate scădea cu până la 3g/dl, astfel încât 9% din pacienți tratați necesită o micșorare a

dozei de RBV, pentru a menține un nivel satisfăcător al Hb (>10g/dl). Anemia rebelă poate fi corectată cu eritropoetină (40.000 u. sub cut. săpt.), care influențează calitatea vieții pacienților, aderență la terapie și implicit răspunsul la terapie. În cazurile severe, cu Hb < 8,5g/dl, care nu pot fi corectate după 8 săptămâni cu eritropoetină în doza și frecvența menționate mai sus, se va mări doza până la 60.000 u. s.c./săpt., încă 4 săptămâni e necesară reducerea sau întreruperea temporară a administrării de RBV. Sulkowski și colab. [1], deși au demonstrat că reducerea dozei de RBV nu este un factor predictiv negativ al recăderilor, au confirmat importanța dozei adecvate în obținerea RVS.

Neutropenia

Ghidurile terapeutice recomandă reducerea dozelor de peg-IFN la un număr mai mic de 750 neutrofile/mm³ și stoparea sub 500 neutrofile/mm³, deși riscul infecțios maxim apare la < 100 granulocite/mm³. Pacienții cu neutropenie trebuie monitorizați săptămânal prin hemoleucogramă și trombocite. Administrarea de filgrastim trei zile consecutiv, premergător folosirii de peg-IFN, poate fi soluția pentru prevenirea reducerii dozelor adecvate.

Trombocitopenia

Aceasta se prezintă ca o scădere cu 10-50% a numărului de trombocite, fiind atribuită blocării posttranscripționale a trombocitopeniei sau sechestrării capilare a trombocitelor. În cazurile severe, mediate imun, sunt necesare suprimarea tratamentului și administrarea de trombocite.

Simptomele neuropsihice

Ele includ tulburări de cogniție, de dispoziție și personalitate, depresie și chiar tendințe suicidale.

Depresia

Este cea mai severă dintre manifestările psihice și apare la aproximativ 20-30% din pacienții tratați cu Peg-IFN și RBV. Mecanismul depresiei, ce implică modificări în sistemele adrenergic, serotoninergic, opioid și neuroendocrin, rămâne încă speculativ. Sulkowski și colab. au raportat o rată de 59% a evenimentelor psihiatrice pe parcursul terapiei antivirale combinate cu peginterferoni și ribavirină. Depresia severă, cu risc vital, apare la 1-2% din pacienți. În privința managementului tulburărilor psihiatrice apărute pe parcursul terapiei, clasa SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) este considerată mai eficientă și mai bine tolerată decât antidepresivele triciclice, mai ales dacă ținem cont de potențarea efectelor cognitive produse de cele din urmă în timpul tratamentului cu IFN. Paroxetina, în doză de

20-50 mg/zi, poate avea un important efect anxiolitic la pacienții cu depresie.

Boala tiroidiană

Aproximativ 1-6% din pacienții tratați cu peg-IFN dezvoltă patologie tiroidiană pe parcursul terapiei. Creșterea ATPO, adesea anterioară începerii tratamentului, dar neinvestigată, pune sub semnul întrebării rolul direct al peg-IFN în declanșarea tiroi-ditei antiimune. Pacienții hipotiroidieni necesită însă tratament de substituție concomitent.

Efecte adverse pulmonare

Pneumonia interstițială, alveolară, sarcoidoza sau bronșiolita obliterantă sunt cazuri excepționale raportate în timpul tratamentului cu peg-IFN și RBV. Tusea seacă este însă cel mai frecvent simptom respirator produs de tratamentul cu IFN. *Sarcoidoza și pneumonia bacteriană / virală sunt contraindicații în tratamentul cu peg-IFN.*

Efecte adverse neurologice

Tulburările senzoriale, neuropatia vasculitică sau autonomă sunt dereglări neurologice rare, asociate tratamentului cu IFN.

Retinopatia

Interferonii se pot asocia cu dezvoltarea reti-nopatiei. Hemoragia subconjunctivală, hemoragia retiniană și scotoamele pot apărea la pacienții tratați cu peg-IFN, mai ales la cei care suferă de diabet. Prin potențarea hipertensiunii intracraniene preexistente, IFN poate contribui la apariția glaucomului.

Efecte adverse dermatologice

Hepatita virală C cronică frecvent se asociază cu manifestări extrahepatice, precum crioglobulinemia mixtă, porfirie cutană tardă sau lichenul plan. Pacienții cu astfel de manifestări clinice sunt adesea excluși din tratament ca urmare a exacerării leziunilor cutanate pe parcursul terapiei cu peg-IFN. Pot apărea în timpul tratamentului leziuni cutanate caracteristice pentru vitiligo sau psoriazis și pot fi cauza complicației scăzute la tratament.

Concluzii

- Simptomele constituționale, ca oboseala, cefaleea, febra, mialgiile, artralgiile sunt cele mai frecvente simptome determinate de tratamentul cu peg-IFN.
- Efectele adverse hematologice, precum anemia, sunt o consecință a tratamentului cu ribavirină, iar neutropenia – a peg-interferonului.
- Anemia severă a fost tratată cu eritropoetină, iar neutropenia – cu filgastrim.
- Managementul reacțiilor adverse trebuie să urmărească importanța și severitatea lor, iar tratamentul să fie întotdeauna interdisciplinar.

Bibliografie

1. Sulkowski M., Lawitz E., Shiftman M.L., et al., *Final results of the ideal (individually dosing efficacy versus flat dosing) to assess optimal pegylated interferon therapy) phase MB study* (abstract). Journal Hepatology, 2008, no. 2, p. 5370.
2. Berk D.R., Mallory S.B., Reeffe, Ahmed A., *Dermatologic disorders associated with chronic hepatitis C: effect of interferon therapy*. Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2007; no. 5, p. 142.
3. Afdhal N.H., Dieterich D.T., Pockros P.S., et al., *Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV- infected patients: a prospective doubleblind, randomized controlled study*. Gastroenterology, 2004, no. 126, p. 1302.
4. Soza A., Everhart S.E., Ghany M.G., et al., *Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribovirin*, 2002, no. 36, p. 1273.
5. Castera L., Zigante F., Bastic A., Buffet C., Dhumeaux D., Hardy P., *Incidence of interferon alfa- induced depression in patients with chronic hepatitis C*. Hepatology, 2002, no. 35, p. 978-979.
6. Shiffman M., Salvatore S., Hubbard S. et al., *Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon ribovirin, and epoetin alfa*. Hepatology, 2007, no. 46, p. 371.