

FARMACOLOGIE ȘI FARMACIE CLINICĂ

CZU: 616.36-002-08

STUDIUL MANAGEMENTULUI
HEPATITEI VIRALE C

STUDY OF THE MANAGEMENT OF VIRAL
HEPATITIS C

Ludmila Anghel, Scutari Corina, Valeriu Dubcenco, Elena Bodrug, Rodica Peredelcu

Catedra de farmacologie și farmacie clinică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova

Autor corespondent: anghel.ludmila@usmf.md

Abstract. Viral hepatitis C (VHC) is one of the leading causes of chronic liver disease and the overall prevalence of infection in 2019 has been estimated at approximately 1%. The aim of this study was to investigate the efficacy and tolerability of different antiviral drugs in the treatment of VHC. Data on the treatment of VHC in the National Programme for the Control of Viral Hepatitis were analysed. The clinical study was conducted in the Hospital for Infectious Diseases *Toma Ciorbă* during 2020-2021. The use of treatment with direct-acting antivirals is successful, with a failure rate of less than 0.5%, but also more than 6% among genotype 3. For patients resistant to the treatment regimens used in the National Programme, the use of genotype-specific treatment, as recommended by the European Association for the Study of the Liver (EASL), is required. Based on the study of disease records, the Declatasvir + Sofosbuvir and Sofosbuvir + Ribavirin regimens for chronic VHC show treatment efficacy of about 98% and 87.3 respectively for 12-24 weeks.

Key words: viral hepatitis, management, antiviral drugs.

Rezumat. Hepatita virală C (HVC) este una dintre principalele cauze ale bolilor hepatice cronice, iar prevalența generală a infecției în 2019 a fost estimată la aproximativ 1%. Scopul studiului este cercetarea eficienței și tolerabilității diferitor preparate antivirale în tratamentul hepatitei virale C. Au fost analizate datele privind tratamentul hepatitei virale C în cadrul Programului Național pentru controlul hepatitelor virale. Studiul clinic a fost efectuat în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase *Toma Ciorbă* pe parcursul anilor 2020-2021. Utilizarea tratamentului cu antivirale cu acțiune directă este de succes, rata eșecului fiind mai puțin de 0,5%, dar totodată mai mult de 6% în rândul genotipului 3. Pentru pacienții rezistenți la schemele de tratament utilizate în cadrul Programului Național este necesar tratamentul genotipic specific, conform recomandărilor Asociației Europene pentru Studiul Ficatului (EASL). În baza studiului fișelor clinice de boală, schemele de terapie cu Declatasvir + Sofosbuvir și Sofosbuvir + Ribavirină pentru HVC manifestă eficacitate de circa 98% și 87,3 respectiv, timp de 12-24 săptămâni.

Cuvinte cheie: hepatita virală, management, preparate antivirale.

INTRODUCERE

Hepatita virală C (HVC) reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, atât la nivel mondial, cât și pentru Republica Moldova, datorită răspândirii largi și endemice, morbidității și mortalității crescute, a ratei mari de invaliditate în urma cronicizării infecției. Infecția cu virusul hepatitei C (VHC) este una dintre principalele cauze ale bolilor hepatice cronice, iar prevalența generală a infecției cu VHC în 2019 a fost estimată la aproximativ 1% [9]. În fiecare an, în diferite zone geografice apar peste 100000 de cazuri de hepatită fulminantă, 400000 cazuri de hepatită cronică, 700000 cazuri de ciroză hepatică și 300000 cazuri de carcinom hepatic primar. Orga-

nizația Mondială a Sănătății avertizează că hepatita virală afectează 400 de milioane de persoane la nivel global și, având în vedere dimensiunea epidemiei, oricine și oricând poate fi în pericol. În același timp, se estimează că aproximativ 95% dintre persoanele cu hepatită nu sunt conștiente de infecția lor. Prin realizarea testării la marcherii hepatitelor virale, persoana infectată poate fi ușor diagnosticată [4].

Utilizarea noului tratament cu antivirale cu acțiune directă (DAA) în hepatita virală C, are un răspuns viral susținut de 95-100%, acesta fiind un argument pentru continuarea Programului Național privind controlul hepatitei virale C pentru anii 2017-2021, în Republica Moldova. Morbiditatea populației prin

hepatite acute și cronice are consecințe socio-economice extrem de grave. Impactul economic al morbidității prin hepatite virale în Republica Moldova în anii 2007–2020 a constituit 962 541 mii lei. Prejudiciul economic prevenit ca urmare a realizării programelor naționale de combatere a hepatitelor virale B, C și D în Republica Moldova, pentru perioada anilor 2007–2020, a constituit 809 323 mii lei. Bugetul programelor naționale de combatere a hepatitelor virale B, C și D în Republica Moldova, în anii 2007–2020, a constituit 78 138 mii lei [5, 10].

La nivelul asistenței medicale primare, CNAM finanțează un șir de servicii acordate de medicul de familie împreună cu echipa sa, inclusiv investigații de laborator, eliberarea biletelor de trimitere la medicul infecționist. Bolnavii de hepatită și ciroză hepatică beneficiază și de medicamente compensate (acidum ursodeoxycholicum, silymarinum). În cazul spitalizării, CNAM achită cheltuielile pentru cazurile tratate [10]. De menționat că, datorită efectuării măsurilor de profilaxie în cadrul Programelor Naționale de combatere a hepatitelor virale, s-a obținut stabilizarea incidenței prin hepatită cronică și ciroză hepatică cu tendință spre diminuare. Întrucât nu există un vaccin eficient, problema primordială este diagnosticarea precoce a hepatitelor virale și inițierea tratamentului antiviral care ar contribui la eradicarea virusului la un număr mare de pacienți [6, 7].

SCOPUL LUCRĂRII

Studierea eficienței și tolerabilității diferitor preparate antivirale în tratamentul HVC.

MATERIALE ȘI METODE

Au fost analizate datele privind tratamentul hepatitei virale C în cadrul Programului Național pentru controlul hepatitelor virale. Studiul clinic a fost efectuat în cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase *Toma Ciorbă* pe parcursul anilor 2020 – 2021.

Datele clinice au fost colectate din 80 fișe medicale, precum și foi de tratament. O parte dintre pacienții diagnosticați cu hepatita virală C, mai ales cei cu forme simptomatice, active sau severe de afecțiune au fost internați în spital, iar cei cu forme ușoare și asimptomatice au fost monitorizați prin ambulatoriul de specialitate. Pacienții din studiu au fost selectați ținând cont de complianța acestora, posibilitatea programului vizitelor pe o perioadă de aproape un an de zile, disponibilitatea de a efectua investigații de laborator și/sau examene serologice.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În Republica Moldova, de regulă, măsurile de combatere și prevenire a hepatitelor virale sunt stipulate în Programele Naționale aprobate prin hotărâri

ale Guvernului Republicii Moldova. Ca urmare a realizării primelor trei programe, dar și prezentului Program Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2017–2021 (aprobat prin hotărârea Guvernului nr. 342 din 26.05 2017), se observă o tendință vădită de diminuare a morbidității prin hepatite virale. Din totalul hepatitelor virale parenterale, pe parcursul anilor doar ponderea HVC acute se majorează de la 18,3% în anul 1997 până la 67,1% în 2017 [9, 10].

Pentru diminuarea morbidității prin hepatite virale parenterale este primordială stabilirea corectă a diagnosticului lor. În acest context, prezentul program prevede dezvoltarea serviciilor de laborator și de screening al HVC cu determinarea genotipului VHC, în deosebi la persoanele din grupele cu risc sporit. Genotipul VHC 1b este tipul predominant în Republica Moldova, în timp ce genotipurile 2, 3 și 4 sunt cu frecvențe mai mici (1–2%). Populația cea mai afectată este între 25–49 de ani și nu există nicio diferență după gender [5].

Controlul și combaterea hepatitelor virale parenterale nu pot fi eficiente fără măsuri de tratament oportune. Datele recente sugerează că riscul de hepatita cronică virală C și mortalitatea legată de patologia hepatică este redusă semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică la care s-a obținut eradicarea VHC, comparativ cu pacienții netratați și respondenți virusologici ne-susținuți, în special în prezența cofactorilor de morbiditate hepatică, cum ar fi sindromul metabolic, consumul nociv de alcool și/sau coinfecția cu virusul B [2].

Pentru a reduce morbiditatea hepatitei virale acute și a prevalenței hepatitei cronice, a cirozei și a cancerului hepatic primar, Ministerul Sănătății, în colaborare cu Centrul Național pentru Sănătate Publică din Republica Moldova, a dezvoltat mai multe programe naționale începând cu anul 1997 [5].

Primele trei programe au inclus terapia pe bază de interferon (Pegases) și ribavirină (Copegus), însă rezultatele tratamentului au fost nesatisfăcătoare, cu rata de vindecare sub 60%, intoleranță crescută, prezența efectelor nefaste și rata eradicării joasă [3, 7, 8]. Al patrulea Program Național pentru combaterea hepatitelor virale B, C și D, desfășurat pe parcursul anilor 2017–2021 a inclus tratamentul cu antivirale cu acțiune directă (DAA) [5]. Ținta majoră a DAA o constituie proteinele cu importanță vitală în procesul de replicare al VHC. Mecanismul de acțiune al substanțelor antivirale este nemijlocit corelat cu ciclul vital și replicativ al VHC [9].

Antiviralele cu acțiune directă (DAA: direct-acting antivirals) se clasifică în 3 grupuri:

1. Inhibitorii proteazei NS3/4A (glecaprevir, gra-

- zoprevir, paritaprevir, simeprevir, voxilaprevir)
2. Inhibitorii proteinei NS5A (daclatasvir, elbasvir, ledipasvir, ombitasvir, pibrentasvir, velpatasvir)
 3. Inhibitorii ARN-polimerazei NS5B, ARN dependente:
 - a) inhibitori polimerazici nucleotidici/nucleozidici (NPIs) – sofosbuvir (analog nucleozidic);

- b) inhibitori polimerazici non-nucleozidici (NNPIs) – dasabuvir [4].

La momentul actual, cu scop de a asigura eficiența, scăderea rezistenței, răspunsul virusologic susținut (RVS) și complianța la tratament, preparatele antivirale sunt produse sub forma tabletată, în diferite asocieri cu doze fixe (tabelul 1) [3].

Tabelul 1. Doze și regim de administrare a preparatelor antivirale în HVC [1, 9]

Medicația	Doza fixă:	Forma de administrare
SOF/VEL	400 mg sofosbuvir 100 mg velpatasvir	1 comprimat/zi în timpul/în afara meselor
GLE/PIB	300 mg glecapresvir 120 mg pibrentasvir	3 comprimate/zi în priză unică, la masă 1 comp: 100 mg+40mg
SOF/VEL/VOX	400 mg sofosbuvir 100 mg velpatasvir 100 mg voxilaprevir	1 comprimat/zi
SOF/LDV	400 mg sofosbuvir 90 mg ledipasvir	1 comprimat/zi
GZR/EBR	100 mg grazopresvir 50 mg elbasvir	1 comprimat/zi
OBV/PTV/r +DSV	12.5 mg ombitasvir 75 mg paritaprevir 50 mg ritonavir 250 mg dasabuvir	2 comprimate/zi în priză unică de (OBV/PBV/r) 2 comprimate/zi de DSV, dimineața și seara

Elaborarea și utilizarea DAA poate fi considerată un progres major al farmacologiei moderne, rata eradicării fiind posibilă în 95-100% cazuri, în funcție de gradul fibrozei, genotip și tratamentul administrat anterior.

În total 15.754 de pacienți au primit tratament antiviral cu DAA în cadrul programului național până în luna iunie 2020. Toți pacienții au urmat întreaga schemă de tratament conform indicațiilor medicale. Testele PCR cantitative au fost disponibile la 12 săptămâni sau după finalizarea tratamentului pentru 100% pacienți [2].

Au fost utilizate două scheme de tratament: una pangenotipică, care includea daclatasvir + sofosbuvir (DAC + SOF) și o schemă specifică pentru genotipul 1 (cu incidența cea mai mare în Republica Moldova) care constă din ledipasvir + sofosbuvir (LDV + SOF) [5]. Respectiv 9466 (60,1%) de pacienți au primit tratament cu LDV + SOF, toți fiind cu genotipul 1,

și un număr de 6288 (39,9%) pacienți au urmat tratament cu DAC + SOF [1, 5].

Preparatele administrate pacienților în cadrul Programului Național sunt generice, produse în India și Egipt. Durata curei de tratament a fost de 12-24 săptămâni. Regimul de dozare s-a efectuat conform schemei: DAC (60 mg) + SOF (400 mg) și LDV (90 mg) + SOF (400 mg), câte un comprimat o dată pe zi [5].

Un total de 15.685 pacienți au prezentat răspunsul virusologic susținut (RVS), iar la 69 pacienți (< 0,5%) a fost observată o ineficiență terapeutică, dintre ei 63 fiind cu genotipul 3 și 6 cu genotipul 1. În ceea ce privește genotipurile, ratele RVS au fost de 99,6% pentru genotipul 1 și 93,6% pentru genotipul 3; pentru celelalte genotipuri, inclusiv cel mixt, rata a fost de 100% [5]. Având în vedere, că în 2018 a fost lansat noul ghid al EASL, privind managementul pacientului cu HVC, se recomandă revizuirea scheme-

lor de tratament pe viitor, în special pentru pacienții cu genotipul 3, care posedă o rezistență mai sporită la tratament [2, 3].

Rezultatele studiului clinic pe baza analizei fișelor de tratament a bolnavilor cu hepatita cronică virală C internați în IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorba denotă, că 53,75% (43) erau de genul masculin și 46,25% (37) de genul feminin. Au fost determinați markerii hepatitei virale C în grupele de risc și s-a constatat, că grupele de risc cu markeri pozitivi (HBsAg, anti-HCV) o constituie personalul medical (stomatologii - 34,6%), bolnavi din secțiile de hemodializă (26,8%), personalul de la manichiura, pedichiură, tatuaj (43,5%) și contingentul decretat

(prostituate, narcomani) (57,5%) etc.

Pentru determinarea eficienței tratamentului, s-a efectuat studiul clinic al pacienților care au administrat schemele de tratament aprobate în Germania (Harvoni). Acestea sunt (Declatasvir + Sofosbuvir) timp de 12 sau 24 săptămâni și (Ledipasvir + Ribavirin) timp de 24 săptămâni, scheme care au devenit într-un timp scurt standardul pentru tratarea HVC. Rezultatele eficienței tratamentului evaluată de investigator, denotă că în 98% schema tratamentului cu Declatasvir + Sofosbuvir a avut rezultate bune și excelente la pacienții cercetați, comparativ cu schema Sofosbuvir + Ribavirină (eficientă în 87,3% cazuri) (tabelul 2).

Tabelul 2. Eficiența tratamentului evaluat

Eficiența tratamentului	Declatasvir + Sofosbuvir (24 de săptămâni)	Sofosbuvir + Ribavirină (24 săptămâni)
Excelent	72,7%	58,7%
Bun	25,3%	28,6%
Satisfăcător	2%	12,7%
Slab	-	-
Foarte slab	-	-

CONCLUZII

1. Actualmente, procesul epidemic prin hepatite virale parenterale acute are o tendință de descreștere, care va fi menținută și pe viitor, ca urmare a implementării măsurilor antiepidemice, terapeutice și profilactice stipulate în Programul Național de combatere a hepatitelor virale B,C și D pentru anii 2017-2021.

2. Utilizarea tratamentului HVC cu antivirale cu acțiune directă este de succes, rata eșecului la tratament fiind mai puțin de 0,5%, dar mai mult de 6% în rândul genotipului 3.

3. În baza studiului fișelor medicale, schemele de terapie cu Declatasvir + Sofosbuvir și Sofosbuvir + Ribavirină pentru hepatita virală cronică C manifestă eficacitate a tratamentului de circa 98% și 87,3 respectiv, timp de 12-24 săptămâni.

BIBLIOGRAFIE

1. BRAIRA Wahid. Successful treatment of HBV, HCV, & HEV, with 12-week long use of tenofovir, sofosbuvir, daclatasvir, and ribavirin: A case report. In: *J Infect Public Health*, 2020, nr. 13(1), pp. 149-150.
2. Craxi A., Pawlotsky J. et al. European Association for the Liver. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. In: *Journal of Hepatology*, 2011, vol. 55, pp. 245 – 264.
3. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. In: *Journal of Hepatology*, 2011, vol. 55, nr. 2, pp. 20.
4. Ida Sperle, Gyde Steffen, Siv Aina Leendertz, Navina Sarma, Sandra Beermann. Prevalence of Hepatitis B, C, and D in Germany: Results From a Scoping Review. In: *Front Public Health*, 2020, nr. 28, pp. 8-424.
5. Hotărârea Guvernului nr. 342 din 26.05/2017 Privind aprobarea Programului Național de combaterea a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2017 – 2021.
6. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. In: *Liver Int*, 2009, pp. 74 – 81. ISSN:1478-3231.
7. Pântea V. Efecte adverse ale terapiei antivirale

- în hepatita virală C cronică și managementul lor. Sănătate publică, Economie și Management în medicină. Chișinău 2012, pp. 34 – 37.
8. Potâng-Raşcov V., Pântea V., Deatișin V. Rezultatele tratamentului cu Pegasys și Copegus a unui lot de pacienți cu hepatita virală C cronică. In: *Analele științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu"*. Volumul 3. Probleme actuale în medicina internă. Zilele universității. Ediția IX – a. Chișinău, 2008, pp. 345 – 348.
 9. Protocol clinic național. Hepatita cronică C la adult, Chișinău, 2019, PCN-24.
 10. <http://cnam.md/index.php?page=46&-news=1096>

ID-UL ORCID AL AUTORILOR

Ludmila Anghel

<https://orcid.org/0000-0003-4271-4004>

Corina Scutari

<https://orcid.org/0000-0001-5390-5493>

Valeriu Dubcenco

<https://orcid.org/0000-0002-8653-3080>

Elena Bodrug

<https://orcid.org/0000-0003-3293-5874>

Rodica Peredelcu

<https://orcid.org/0000-0001-6871-3590>