

# Lėtinio hepatito C gydymas sergant lėtine inkstų liga



**Gyd. rez. Roberta Vaikutytė**

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas  
Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Infekcinių ligų klinika



**Prof. Ligita Jančorienė**

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika  
Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Infekcinių ligų centras

## Santrauka

Hepatito C viruso (HCV) infekcija yra paplitusi visame pasaulyje. Ši infekcija gali pažeisti kepenis, pasireikšti ekstrahepatinėmis manifestacijomis, o jai progresuojant gali vystytis kepenų cirozė. Viena HCV infekcijos rizikos grupių – lėtine inkstų liga (LIL) sergantys pacientai. Jiems lėtinė HCV infekcija gali nulemti ligos progresavimą į terminalinę LIL, skatinti kepenų ligos progresavimą ir padidinti mirtinumą riziką. Šiuolaikinis lėtinio hepatito C (LHC) gydymas tiesiogiai veikiančiais antivirusiniais vaistais yra efektyvus ir saugus pacientams, sergantiems LIL. Remiantis naujausiomis LHC gydymo gairėmis, LIL ir LHC sergančius pacientus rekomenduojama gydyti nepriklausomai nuo inkstų funkcijos sutrikimo, skiriant pangenotipinius ar nuo genotipo priklausančius vaistų derinius. Šiame straipsnyje aptariamos LHC naujausiomis rekomendacijomis paremtos gydymo gairės pacientams, sergantiems LIL.

**Raktažodžiai:** lėtinis hepatitas C, lėtinė inkstų liga, ekstrahepatinės manifestacijos, gydymas tiesiogiai veikiančiais antivirusiniais vaistais.

## Summary

Hepatitis C virus infection is prevalent in whole world and can damage the liver, manifest with extrahepatic manifestations and progress to liver cirrhosis. This infection is common in specific populations – one of them is patients with chronic kidney disease (CKD). Chronic hepatitis C (CHC) in CKD is associated with accelerated progression to end-stage renal disease, increased liver-related morbidity and mortality rates. Nowadays there is a great treatment for CHC with direct acting antiviral therapy, which is effective and safe for CKD patients. According to the latest guidelines it is recommended to treat all the patients infected with HCV, regardless the CKD stage with pangenotypic or genotype specific regimens. Therefore this article presents an overview of the latest guidelines for treating HCV in CKD patients.

**Keywords:** chronic hepatitis C, chronic kidney disease, extrahepatic manifestations, treatment with direct acting antivirals.

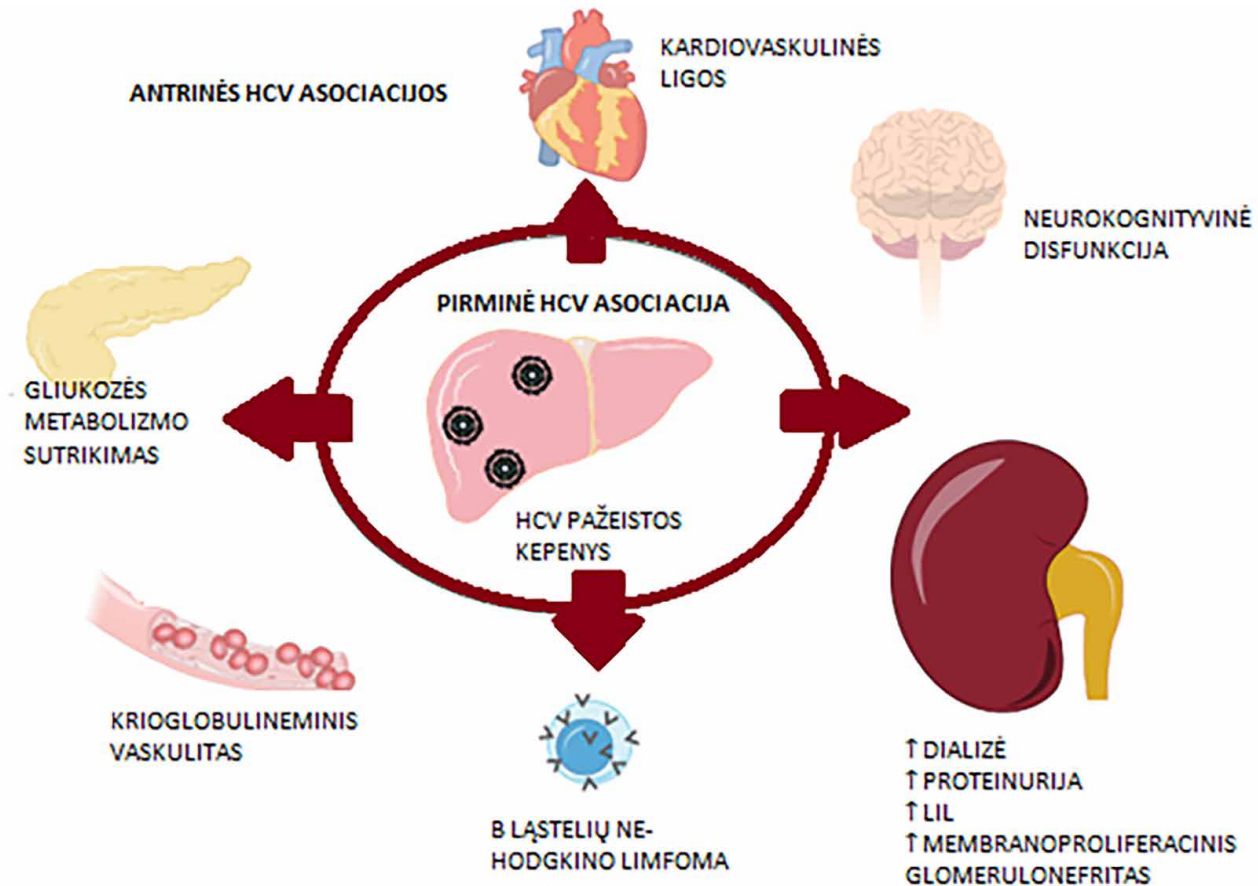
## Įvadas

Hepatito C virusas (HCV) – RNR virusas, priklausantis *Flaviviridae* šeimai ir paplitęs visame pasaulyje. HCV gali sukelti ūminę ir lėtinę infekciją [1]. Ūminis hepatitas C dažniausiai yra besimptomis, tačiau gali pasireikšti geltine ligos forma, labai retai gali išsivystyti žaibinis hepatitas. Apie 15–45 proc. užsikrėtusiųjų HCV per šešis mėnesius pasveiksta spontaniškai. Likusiai daliai užsikrėtusiųjų infekcija pereina į lėtinę ligos formą. Lėtinis hepatitas C (LHC) – tai HCV sukeltas ilgiau nei šešis mėnesius besitęsiantis kepenų uždegimas, galintis pasireikšti besimptomė ligos forma ar nespecifiniais simptomais, pavyzdžiui, persistuojančiu aminotransferazių aktyvumo padidėjimu, histologiniais kepenų pokyčiais, ekstrahepatinėmis mani-

festacijomis, o ligai progresuojant gali išsivystyti kepenų cirozė, susiformuoti kepenų ląstelių karcinoma.

Europoje iš šešių pagrindinių HCV genotipų labiausiai paplitę pirmas bei trečias HCV genotipai [2, 3]. Išsivysčiusiose šalyse dažniausiai nustatoma 1a, 1b, 2a ir 3a HCV genotipo infekcija (dar vadinami epideminiais subtipais, nes siejami su infekcijos perdavimu perpilant kraują ir donoryste). HCV infekcijos paplitimas tarp skirtingų šalių labai varijuoja, bet svyruoja nuo 0,5 proc. iki 1 proc. [1]. Priklausomai nuo geografinio regiono, HCV infekcija gali būti nustatoma skirtingų rizikos grupių asmenims (pavyzdžiui, švirkščiamųjų narkotikų vartotojams, kaliniams, lėtine inkstų liga (LIL) sergantiems pacientams, hemodializuojamiems asmenims ir kt.). Sergamumas HCV infekcija LIL sergančių žmonių

1 pav. Dažniausios ekstrahepatinės HCV infekcijos manifestacijos [8]



populiacijoje svyruoja maždaug nuo 1 proc. iki 20 proc. (remiantis klinikinių tyrimų, atliktų Italijoje, Ispanijoje, Peru, Turkijoje, Taivane, duomenimis) [4, 5]. Hemodializuojamų pacientų sergamumas HCV infekcija svyruoja nuo 2,6 proc. iki 22,9 proc. (remiantis 300 dializės centrų pacientų tyrimais, atliktais Jungtinėse Amerikos Valstijose ir Europoje) [6].

HCV gali lemti ekstrahepatines manifestacijas. Iki 75 proc. užsikrėtusiųjų HCV infekcija nustatomos ekstrahepatinės manifestacijos [7–9], siejamos su įvairių organų sistemų autoimuniniais bei limfoproliferaciniais pokyčiais. Dažniausios ekstrahepatinės HCV infekcijos manifestacijos yra (1 pav.) [8, 9]:

- mišri krioglobulinemija (pasireiškia iki 70–80 proc. užsikrėtusiųjų HCV infekcija, dažniausiai susijusia su imunoglobulino M kapa mišria globulinemija);
- inkstų ligos (būdingiausias pirmo tipo membranoproliferacinis glomerulonefritas; 10–20 proc. užsikrėtusiųjų HCV infekcija išsivysto inkstų pažeidimas);
- B ląstelių limfoproliferacinės ligos (<10 proc. ne Hodgkinio limfomos atvejų yra susijusios su HCV infekcija);
- artralgija (būdinga 40–80 proc. užsikrėtusiųjų HCV infekcija);
- kardiovaskulinės ligos (karotidinių arterijų plokštelių susidarymas, intimos storėjimas);
- atsparumas insulinui ir 2 tipo cukrinis diabetas;
- nuovargis, depresija, kognityviniai sutrikimai (nekorėliuoja su kepenų pažeidimo sunkumu).

HCV infekcija gali sukelti inkstų pažeidimą ir paskatinti LIL progresavimą į terminalinę inkstų ligos stadiją [7, 8]. Taivano mokslininkų duomenimis, HCV infekcijos paplitimas tarp dar nedializuojamų LIL sergančių pacientų yra didesnis negu bendrojoje populiacijoje (atitinkamai 5,46 proc. ir 3,43 proc.) [10]. Inkstų pažeidimas pasireiškia 20–35 proc. pacientų, kuriems nustatyta su HCV infekcija susijusi mišri krioglobulinemija. Per penkerius metus pacientams, sergantiems LIL ir LHC, yra apie 15 proc. didesnė terminalinės inkstų ligos išsivystymo rizika, palyginti su asmenimis, kurie nėra užsikrėtę HCV infekcija [11]. LIL sergantys pacientai HCV infekcija dažniausiai užsikrečia atlikdami dializes, per kontaktą su kitais pacientais, dėl infekcijų kontrolės reikalavimų pažeidimų ar perpilant kraują [12]. HCV infekcija siejama su padidėjusiu dializuojamų pacientų mirtingumu dėl visų ir kardiovaskulinių priežasčių, mažesniu pacientų išgyvenamumu po inkstų transplantacijos [13].

HCV infekcija gali būti pagrindinė LIL priežastis ir komplikacija. LIL gali išsivystyti, dėl su HCV infekcija susijusio diabeto komplikacijų, ekstrahepatinių manifestacijų, ypač mišrios krioglobulinemijos [14]. Dažniausia LIL sukelianti ekstrahepatinė HCV infekcijos manifestacija yra pirmojo tipo membranoproliferacinis glomerulonefritas (MPGN), susijęs su mišria krioglobulinemija. Dėl LIL gydymo gali kilti rizika užsikrėsti HCV infekcija. Dėl šių priežasčių stebimas didesnis HCV infekcijos paplitimas tarp LIL sergančių pacientų, palyginti su bendrąja populiacija.

1 lentelė. LHC gydymui skirtų pangenotipinių ir genotipui specifinių vaistų deriniai

Pangenotipiniai vaistai	Genotipui specifiniai
Glekapreviras / pibrentasviras	Grazopreviras / elbasviras
Sofosbuviras / velpatasviras	Sofosbuviras / ledipasviras
Sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras	Sofosbuviras / daklatasviras
	Ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras + dasabuviras

## Metodai

Straipsnyje aptariamos naujausios HCV infekcijos gydymo gairės (angl. *European Association for the Study of the Liver (EASL)*, *The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*) ir HCV infekcijos gydymas pacientams, kuriems nustatytas inkstų pažeidimas [15–17].

## Dėstymas

Pasveikimas nuo LHC skatina kepenų fibrozės mažėjimą ar net jos išnykimą, kepenų funkcijos atsikūrimą. Pasveikus nuo HCV infekcijos, regresuoja ekstrahepatinės manifestacijos, tampa lengviau kontroliuoti gretutines ligas, mažėja, bet neišnyksta rizika susirgti hepatoceliuline karcinoma, hepatinės dekompensacijos rizika, su kepenų pažeidimu bei kitomis ekstrahepatinėmis manifestacijomis susijusios mirties rizika bei kepenų transplantacijos poreikis [7, 8, 12].

LHC gydymo tikslas yra visiška HCV infekcijos eradikacija, tai yra norima pasiekti stabilų virusologinį atsaką (SVA) po 12 ar 24 savaičių (SVA12 ar SVA24), prilygstantį pasveikimui po buvusio LHC. LHC infekcijos eradikacija patvirtinama po gydymo pakartotinai tiriant ir neaptikus HCV RNR.

Pradedant gydyti LHC, svarbu:

- aptikti HCV RNR bei nustatyti HCV genotipą;
- nustatyti kepenų fibrozės stadiją, įvertinti ankstesnio gydymo rezultatus, įvertinti indikacijas inkstų transplantacijai;
- parinkti tinkamiausią antivirusinių vaistų derinį, gydymo schemą, įvertinti galimas preparatų tarpusavio sąveikas;
- stebėti pacientą gydomuoju laikotarpiu, po gydymo įvertinti HCV RNR po 12 ar 24 savaites.

Nustačius HCV infekciją, svarbu aptikti viremiją (HCV RNR). Tai būtina atliekant tolesnę stebėseną ir vertinant gydymo efektyvumą. Taip pat nustatomas HCV genotipas, kuris svarbus skiriant nepangenotipinius tiesiogiai veikiančius antivirusinius vaistus.

Parentant gydymą, svarbi ir kepenų fibrozės stadija. Nustatyta kepenų cirozė nulemia gydymo trukmę ir medikamentų pasirinkimą. Kepenų fibrozė gali būti įvertinama neinvaziniais metodais (kepenų elastografija, *Fibrotest*) ar atliekant kepenų biopsiją. Prieš paskiriant gydymą, svarbu išsiaiškinti, ar pacientui anksčiau buvo skirtas antivirusinis LHC gydymas. Gydymui buvus neefektyviam, rekomenduotina keisti jo schemą. Reikėtų nuspręsti, kada geriausia pacientams, sergantiems terminaline LIL, atlikti inkstų transplantaciją (jei yra indikacijų ją atlikti). Dėl transplantacijos indikacijų

sprendžiama individualiai, tačiau yra rekomendacijų, siūlančių sprendimą priimti atsižvelgiant į kepenų ligos sunkumą. Jei pacientui indikuotina inksto transplantacija, bet jo kepenų funkcija gera, rekomenduojama pirma išgydyti HCV infekciją. Esant pažengusiai kepenų ligai, rekomenduojama pirma atlikti inksto transplantaciją [13]. KDIGO rekomendacijose siūloma atsižvelgti į donoro tipą (gyvo ar mirusio donoro), laukimo laiką iki numatomos transplantacijos, specifinius nacionalinius reikalavimus dėl HCV infekcija užsikrėtusių donorų inkstų naudojimo. Esant ilgai laukimo eilei, rekomenduojama skirti LHC gydymą. Laukiant iki 12 savaičių, rekomenduojama pirma atlikti inksto transplantaciją. Išsivysčius dekompensuotai kepenų cirozei, rekomenduojama atlikti kepenų ir inksto simultaniinę transplantaciją. Yra sukaupta pakankamai įrodymų, kad tiesiogiai veikiančios antivirusinės vaistai (TVAV) yra efektyvūs ir saugūs pacientams po transplantacijos. Išgydžius HCV infekciją, sumažėja transplantato atmetimo rizika, pagerėja pacientų išgyvenamumo rodikliai.

Pasirenkant LHC gydymui skirtą TVAV derinį, įvertinamos galimos vaistų tarpusavio sąveikos. Skiriant LHC gydymą, gali tekti nutraukti kai kurių vaistų vartojimą, juos keisti kitais, o negalint to padaryti, būtina koreguoti dozes.

TVAV gali būti skiriami pagal HCV genotipą. Taip pat yra preparatų derinių, kurie efektyvūs gydant bet kurio HCV genotipo infekciją (pangenotipiniai deriniai) (1 lentelė). Lietuvoje kompensuojamas vienas pangenotipinis TVAV derinys (glekapreviras / pibrentasviras), tinkamas ir pacientams, sergantiems LIL. Kitu Lietuvoje kompensuojamu TVAV deriniu (grazopreviras / elbasviras) galima gydyti 1a, 1b, 4 genotipų sukeltą HCV infekciją. Dauguma TVAV yra metabolizuojami citochromo P450 fermentų sistemos ir yra šalinami su tulžimi, todėl jie yra saugūs sergantiems LIL pacientams. Vienintelis antivirusinis vaistas sofosbuviras yra šalinamas per inkstus, todėl juos LIL sergantiems pacientams rekomenduojama vartoti atsargiai. Pateikiama vis daugiau įrodymų, kad deriniai su šiuo vaistu yra saugūs ir efektyvūs terminaline LIL sergantiems ir hemodializuojamiems pacientams [18, 19].

Išskiriamos dvi gydymo taktikos:

- supaprastinta (nereikalingas genotipo nustatymas) pangenotipinė;
- nuo genotipo priklausanti.

Visi Lietuvoje kompensuojami TVAV preparatai yra tinkami gydyti pacientus, sergančius LIL. Skiriant pangenotipinį gydymą, parenkamas glekapreviras / pibrentasviras. Taikant nuo genotipo priklausantį gydymą, tam tikru genotipu užsikrėtusiems pacientams gali būti skiriamas grazopreviras / elbasviras. Gydymo trukmė priklauso nuo ankstesnių gydymo rezultatų ir kepenų funkcijos (2 lentelė).

2 lentelė. HCV infekcijos gydymo rekomendacijos

Gydymo tipas	Genotipas	Cirozės statusas	Gydymo statusas	Glekapreviras / pibrentasviras	Grazopreviras / elbasviras		
Pangenotipinis	Visi genotipai	Nėra cirozės	Anksčiau negydytas Gydymas skirtas	8 savaitės	Netinkamas vaistas		
		Kompensuota cirozė (Childo-Pugho A)	Anksčiau negydytas Gydymas skirtas			12 savaičių	
Priklausantis nuo genotipo	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	Nėra cirozės	Anksčiau negydytas Gydymas skirtas	8 savaitės	12 savaičių (tik 1b)		
		Kompensuota cirozė (Childo-Pugho A)	Anksčiau negydytas Gydymas skirtas			12 savaičių	
		3	Nėra cirozės	Anksčiau negydytas Gydymas skirtas		8 savaitės 12 savaičių	Ne
			Kompensuota cirozė (Childo-Pugho A)	Anksčiau negydytas Gydymas skirtas		8–12 savaičių 12 savaičių	
	Subtipai: 1I, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v + kiti subtipai, natūraliai nešiojantys su atsparumu susijusias mutacijas	Nėra cirozės	Anksčiau negydytas Gydymas skirtas	Nežinoma			
		Kompensuota cirozė (Childo-Pugho A)	Anksčiau negydytas Gydymas skirtas				

### Gydymo rekomendacijos

- Pacientai, sergantys LHC ir LIL (bet kurios stadijos), turėtų būti gydomi pagal bendrąsias rekomendacijas. Vaisių dozių mažinti nereikia.
- Pacientai, sergantys LHC ir sunkia LIL, kai glomerulų filtracijos greitis <30 ml/min., turėtų būti gydomi multidisciplininės komandos, skiriant glekapreviro / pibrentasviro derinį, užsikrėtusiems 1b HCV genotipo infekcija – grazopreviro / elbasviro derinį.

Gydymo efektyvumui įvertinti, tiriamas HCV RNR po 12 ar 24 savaičių pasibaigus gydymui. Gali būti tiriami ir tarpiniai HCV RNR rezultatai. Gydymo saugumui užtikrinti pacientai stebimi dėl nepageidaujamų reiškinių. Stebima dėl galimų vaistų tarpusavio sąveikų, kurios kartais gali išryškėti gydomuoju laikotarpiu. Pavyzdžiui, pacientams po transplantacijos periodiškai tiriama imunosupresinių vaistų koncentracija kraujyje. Baigus gydymą, nustatoma gydymo išeitis. Pacientui pasiekus SVA12 ar SVA24, konstatuojamas pasveikimas. Esant neefektyviam gydymui, individualiai sprendžiama dėl tolesnės gydymo taktikos.

### Diskusija

2016 metais Pasaulio sveikatos asamblėja paskelbė Pasaulinio sveikatos sektoriaus strategiją dėl virusinių hepatitų pašalinimo. Remiantis šios strategijos tikslais, siekiama išnaujinėti virusinius hepatitus kaip visuomenės sveikatos problemą – norima iki 2030 metų sumažinti naujų HCV infekcijos atvejų skaičių iki 90 proc., o mirštamumą nuo HCV infekcijos – per 65 proc. LIL sergantys pacientai, užsikrėtę HCV, turi būti gydomi, siekiant eradikuoti HCV infekciją, ypač kai HCV infekcija gali būti LIL priežastis bei padarinys.

Kiekvienam pacientui gydymo taktika yra individualizuojama pagal HCV genotipą, inkstų bei kepenų būklę, o gydymo metu pacientas yra stebimas dėl nepageidaujamų reakcijų,

vaistų tarpusavio sąveikų. Pacientas laikomas pasveikusi, kai pasiekiamas SVA12 arba SVA24. Daugelio tyrimų duomenimis, šios pacientų grupės LHC gydymas TVAV yra toks pats efektyvus bei saugus kaip ir pacientams, kurių inkstų funkcija yra normali. Ogawa su kolegomis [20] tyrė pirmojo HCV genotipo infekcija užsikrėtusius pacientus, sergančius trečia–penkta LIL stadija. 282 pacientams buvo skirtas gydymas standartinėmis elbasviro / grazopreviro derinio dozėmis 12 savaičių. Net 98 proc. pacientų pasiekė SVA. Vis dėlto šeši pacientai nutraukė gydymą: penki – dėl ALT, AST koncentracijos padidėjimo, vienas – dėl su gydymu nesusijusių priežasčių. Trečios fazės klinikiniame tyrime EXPEDITION-4 [21] dalyvavo 104 pacientai, kurie buvo gydyti glekapreviro / pibrentasviro deriniu. 98 proc. asmenų, gydytų minėtu deriniu, pasiekė SVA. EXPEDITION-5 tyrime [22] dalyvavo 101 pacientas, gydytas glekapreviro / pibrentasviro deriniu. SVA pasiekė 97 proc. tiriamųjų. Pol su kolegomis [23] tyrė daugiau nei 2 000 pacientų, sergančių įvairiomis LIL stadijomis, bei palygino SVA pasiekimo bei nepageidaujamų reiškinių skirtumus tarp grupių. Visi pacientai buvo gydyti glekapreviro / pibrentasviro deriniu. Visose grupėse, kuriose gydymas skirtas aštuonias savaites, pasiektas SVA per 94 proc., o 12 savaičių gydytų pacientų SVA siekė per 98 proc. Nepageidaujamų reiškinių dažnis didėjo gilėjant inkstų pažeidimui. Lengvos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasitaikė daugiau nei 10 proc. pacientų, buvo galvos skausmas ir nuovargis. Sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo sietos su gretutine patologija, o ne gydymu.

### Išvados

Pasiekus SVA skiriant šiuolaikinį LHC gydymą užkertamas kelias LIL vystymuisi, sergantiems LIL ir HCV infekcija leidžiama išvengti HCV sukeliamų komplikacijų, o sergantiems galutine LIL stadija – laukti donorinio inksto, esant išgydytai HCV infekcijai.

*Straipsnis recenzuotas  
Literatūros sąrašas 43 p.*