

# METODICKÝ LIST RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

34.

## LIEČBA CHRONICKEJ VÍRUSOVEJ HEPATITÍDY C

### 1. Úvod

Chronická vírusová hepatitída (CHC) je zápalové ochorenie pečene spôsobené vírusom hepatitídy C (HCV). Ide o závažný medicínsky, ekonomický, sociálny aj etický problém, ktorého význam vyplýva z epidemiológie HCV (šírenie a nárast výskytu v rizikových skupinách osôb, napr. narkomani, osoby s promiskuitným spôsobom života, niektoré povolania - vrátane pracovníkov v zdravotníctve), ne-existence špecifickej prevencie (vakcíny) a z chronického priebehu CHC spojeného s vývojom závažných následkov a komplikácií vo významnom podiele pacientov infikovaných HCV. Ukazuje sa, že odkladanie adekvátnych verejno-

zdravotníckych opatrení, vrátane nedostatočnej alebo oneskorenej liečby pacientov s CHC, vedie k nárastu zdravotných, ale aj ekonomických škôd a nákladov, nehovoriac o etických aspektoch takéhoto postupu. Na druhej strane, aplikácia nanovších poznatkov o vývoji a ovplyvnení infekcie HCV umožňuje zlepšiť racionálnu indikáciu aktívnej liečby CHC a vyhnúť sa zbytočnej alebo včas ukončiť preukázateľne neúspešnú liečbu (úspora finančných prostriedkov, ale aj zníženie záťaže a rizika nežiaducich účinkov liečby pre pacienta). Liečba CHC, vzhľadom na jej odbornú (diagnostika, monitoring) aj ekonomickú náročnosť bola už v minulosti predmetom odborného usmernenia

Tab 1. Diagnostika chronickej hepatitídy C\*

| CHC                   | Skríning | Rozhodnutie o liečbe a počas liečby  | Monitorovanie dispenzarizovaných         | Sledovanie             |
|-----------------------|----------|--|--|------------------------|
| Sérologické parametre | anti-HCV | -  | -  | (anti-HCV)             |
| Stanovenie HCV RNA    | -        | PCR - kvalitatívne, PCR - kvantitatívne, genotypizácia HCV (genotypy 1, 2, 3, 4, 5, 6) | PCR - kvantitatívne (PCR - kvalitatívne) | - (PCR - kvalitatívne) |
| Biochemické parametre | ALT      | ALT  | ALT                                      | ALT                    |
| Biopsia pečene        | -        | odporúča sa**  | -***                                     | -***                   |

\* Uvedené sú len základné vyšetrenia. Ďalšie potrebné vyšetrenia v rámci diferenciálnej diagnostiky (napr. biochemické, imunologické, hematologické, morfológické ai.), stanovenia aktivity a štádia CHC indikuje príslušný odborník.

\*\* Relatívne kontraindikácie, resp. prípadný nesúhlas pacienta sa posudzujú individuálne.

\*\*\* V individuálnych prípadoch.

**Legenda:** HCV - vírus hepatitídy C, anti-HCV - protilátka proti HCV, HCV RNA - ribonukleová kyselina HCV, PCR - polymerázová reťazová reakcia, ALT - alanínaminotransferáza.

formou metodických listov Ústrednej komisie pre racionálnu farmakoterapiu a liekovú politiku MZ SR. V uplynulom období sa však objavili viaceré nové poznatky, ktoré viedli k zmenám názorov na optimalizáciu diagnostických a liečebných postupov CHC. Ide najmä o spresnenie etiologickej diagnostiky CHC (predovšetkým využitie PCR, vrátane možnosti rutinného kvantitatívneho stanovenia nukleovej kyseliny HCV (HCV RNA) a vyšetrenia genotypu HCV); zavedenie interferónov s dlhým biologickým polčasom (interferóny viazané na molekulu polyetylén glykolu - tzv. pegylované interferóny); nové, perspektívne liečivá zo skupiny virostatík (nateraz ešte v predklinickom a vo včasných fázach klinického skúšania) a nahromadenie výsledkov a skúseností získaných realizáciou veľkých klinických štúdií vykonaných v súlade s požiadavkami správnej klinickej praxe a medicíny založenej na dôkazoch (angl. EBM - evidence-based medicine). Uvedené skutočnosti podmienili určité prehodnotenie indikačných kritérií liečby a požiadaviek na jej monitorovanie. Odrazili sa aj v nových, konsenzných terapeutických odporúčaniach, vypracovaných v európskom resp. v zámořskom kontexte. Tieto postupy garantuje odborník s príslušnou špecializáciou (hepatológ, gastroenterológ). Uvedené zmeny si vyžadujú zohľadnenie a racionálne zavedenie do praxe aj v našich podmienkach (vrátane zodpovedného zváženia farmako-ekonomických vzťahov), čo bolo príčinou vypracovania inovácie predchádzajúceho metodického usmernenia.

## 2. Diagnostické princípy

Diagnostika CHC je komplexná. Zahŕňa klinický obraz (anamnéza, fyzikálne vyšetrenie), laboratórne, prípadne morfológické vyšetrenia. Cieľom je: 1. potvrdenie etiológie CHC (dôkaz HCV RNA, genotypu HCV (genotypy 1 - 6)), stanovenie jej 2. aktivity (miera nekro-inflamačného procesu) a 3. štádia (miera fibrózy, prípadne štruktúrnych zmien parenchýmu pečene v zmysle počínajúcej alebo rôzne pokročilej cirhózy). Novšie sa pre racionálnu indikáciu liečebného postupu vyžaduje aj stanovenie miery replikácie HCV (tzv. „nálož vírusu“, angl. „viral load“, definovaná počtom vírusových častíc v jednotke objemu krvi, resp. séra a vyjadrená v medzinárodných jednotkách). Indikácia biopsie pečene u pacientov s CHC je

výsledkom posúdenia celkového stavu pacienta (s rešpektovaním prípadných kontraindikácií) a nevyhnutnosti vyšetrenia pre upresnenie diagnózy a klasifikácie CHC. Jednotlivé diagnostické postupy sa v prípade CHC využívajú v rámci skríningu (napr. darcovia krvi, rizikové skupiny osôb, pacienti s chorobou pečene), vstupného vyšetrenia pred rozhodnutím o liečbe, v rámci monitorovania liečby a ďalšieho sledovania dispenzarizovaných pacientov (viď tab. 1). Okrem diagnostických postupov uvedených v tabuľke sa v konkrétnom prípade vykonávajú aj ďalšie potrebné vyšetrenia v rámci diferenciálnej diagnostiky a bližšieho určenia aktivity a štádia CHC (napr. biochemické, imunologické, hematologické, morfológické (napr. ultrasonografia, počítačová tomografia), ai.).

**Presná diagnostika a jej zabezpečenie je základným a nenahradiateľným predpokladom pre racionálnu indikáciu liečebného postupu.**

Miesto jednotlivých základných vyšetrení v rámci algoritmu indikácie a monitorovania liečby CHC je uvedené v schéme 1.

## 3. Terapia

### 3.1 Aktuálne liečivá v liečbe CHC

Uvádžeme liečivá, ktoré sa v liečbe CHC odporúčajú, resp. sú pre ňu v Slovenskej republike v súčasnosti registrované. Ďalšie perspektívne liečivé látky, najmä liečivá zo skupiny virostatík, ako aj iné experimentálne liečebné postupy sú v rôznych štádiách predklinického alebo klinického skúšania. Ich použitie je nateraz limitované na vysoko špecializované pracoviská a splnenie podmienok klinického skúšania.

*Interferón  $\alpha$ -2a, resp. interferón  $\alpha$ -2b* (ďalej len „interferón“). Ide o liečivá s dokumentovanou účinnosťou v prípade CHC. Mechanizmus účinku je komplexný. Výhodou je možnosť navodenia úplnej virologickej odpovede u časti pacientov, skutočnosť, že nevzniká rezistencia HCV, antifibrotický účinok a účinok na zníženie rizika vzniku hepatocelulárneho karcinómu. Nevýhodou je pomerne častý výskyt nežiaducich účinkov, z ktorých viaceré môžu byť závažné, a nevyhnutnosť parentálneho podávania. Medzi najvýznamnejšie nežiaduce účinky interferónov patria: „chrípkový“ syndróm, neutropénia, trombocytopénia, depresia, hypo- alebo hypertyreóza, zvýšená psychická

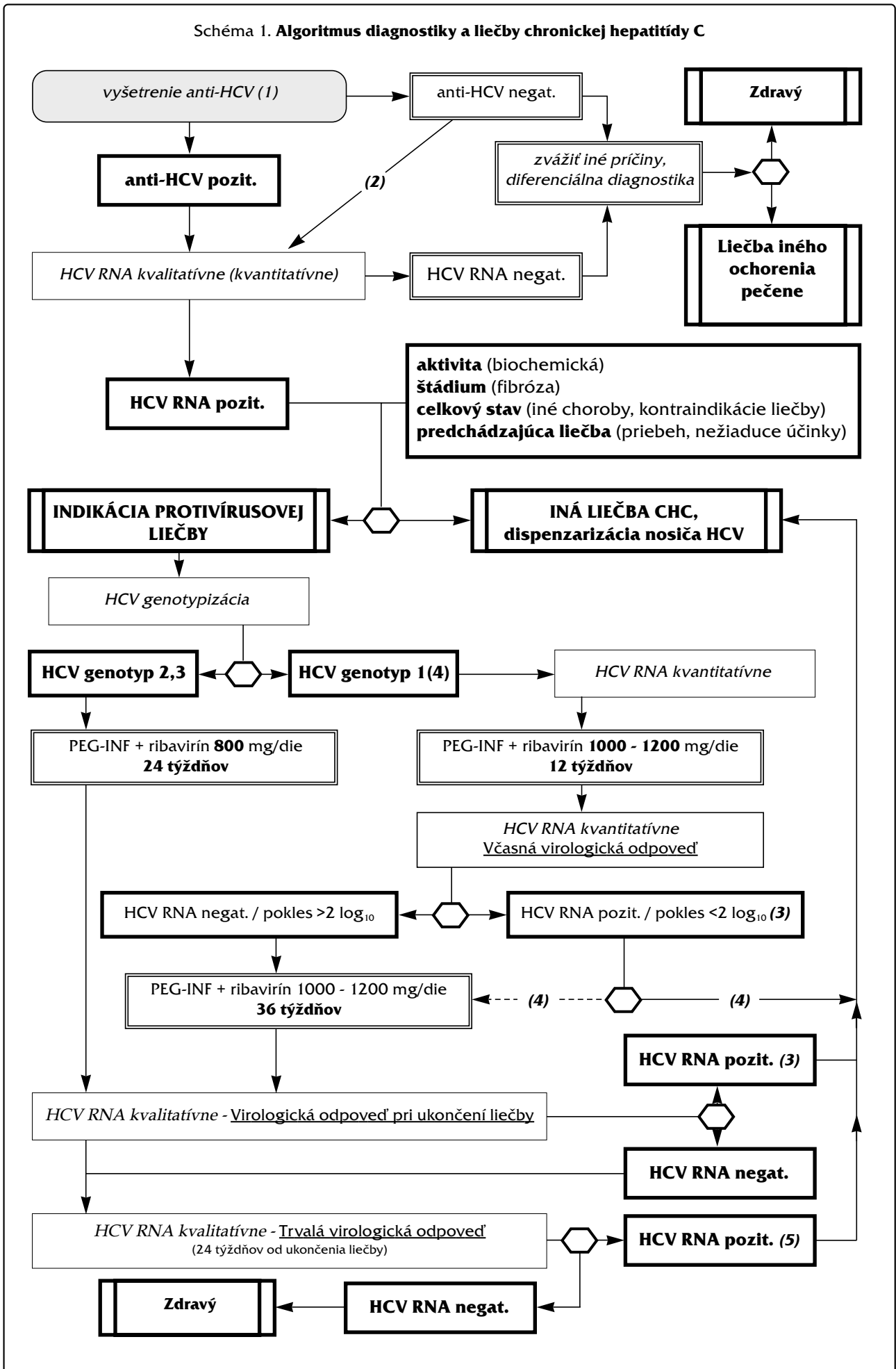
Legenda k schéme 1:

- (1) Indikácie na vyšetrenie anti-HCV: a) akútna hepatitída, b) chronická hepatitída, c) podozrenie na extrahepatálne manifestácie infekcie HCV (podrobnosti - viď. text), d) pozitívna epidemiológická anamnéza (príslušnosť k rizikovej skupine osôb, kontakt s infekciou HCV, apod.).
- (2) Podozrenie na infekciu HCV trvá (falošná negativita anti-HCV).
- (3) Non-responder, parciálny responder.
- (4) Ukončenie (pacient - non-responder) alebo individuálne zváženie pokračovania liečby (bližšie vysvetlenie v texte).
- (5) Pravdepodobný relaps CHC.

 - rozhodovací uzol algoritmu

 - výstup algoritmu

Schéma 1. Algoritmus diagnostiky a liečby chronickej hepatitídy C



dráždivosť, poruchy koncentrácie a pamäti, zrakové poruchy, únava, bolesti svalov, nauzea a vracanie, podráždenie kože, teploty až horúčka, chudnutie, nespavosť, poruchy sluchu, tinnitus, intersticiálna fibróza, vypadávanie vlasov.

*Pegylovaný interferón  $\alpha$ -2a, resp. pegylovaný interferón  $\alpha$ -2b* (ďalej len „pegylovaný interferón“). Ide o liečivá, ktoré vznikli naviazaním molekuly príslušného interferónu na makromolekulový nosič, čím sa podstatným spôsobom zmenila farmakokinetika interferónu v organizme (predĺženie biologického polčasu s možnosťou podávania 1 raz týždenne) a zvýšila sa jeho terapeutická účinnosť. Výskyt nežiaducich účinkov je podobný ako v prípade „klasických“ interferónov.

*Konsenzný interferón.* Svojimi vlastnosťami sa blíži klasickým interferénom. Jeho použitie v prípade pacientov, ktorí neodpovedali na štandardnú liečbu (u tzv. non-responderov), sa zvažuje individuálne.

*Ribavirín.* Ide o liečivo zo skupiny virostatík. Mechanizmus účinku spočíva v inhibícii reverznej transkriptázy HCV. Používa sa zásadne v kombinácii s interferénom, resp. pegylovaným interferénom. Výhodou liečiva je jeho dokumentovaná účinnosť, nevýhodou možnosť vzniku závažných nežiaducich účinkov. Medzi najčastejšie patria: hemolytická anémia, únava, svrbenie, erytém (rash), sinusitída, dna, poškodenie plodu (z tohto dôvodu je v priebehu liečby a v období cca 6 mesiacov po jej ukončení potrebné vyhnúť sa počatiu).

### 3.2 Indikácie liečby CHC

Výsledky jednotlivých diagnostických postupov umožňujú rozdeliť pacientov s CHC do podskupín, ktoré sa odlišujú z hľadiska indikácie konkrétneho liečebného postupu. Rozhodnutie o indikácii liečby musí v každom jednotlivom prípade zväžiť:

- výsledky virologického vyšetrenia:** dôkaz HCV RNA (kvalitatívne - metódou PCR), genotyp (1 - 6), miera replikácie vírusu („nálož vírusu“ - metódou PCR, kvantitatívne) (tab. 2),
- aktivitu CHC,** t.j. mieru nekroinflamačného procesu v pečeni, odhadovanú pomocou vyšetrenia biochemických parametrov v sére (ALT ai.) alebo zisťovanú histomorfologickým vyšetrením punktátu pečene (hodnotenie napr. podľa modifikovanej klasifikácie HAI - tab. 3),
- štádium CHC** určené histomorfologickým vyšetrením punktátu pečene (hodnotenie napr. podľa modifikovanej klasifikácie podľa Ishaka - tab. 3).

Okrem toho musí indikujúci lekár zväžiť aj ďalšie faktory, ktoré sú významné z hľadiska racionálneho terapeutického rozhodnutia, najmä celkový zdravotný stav pacienta (napr. pridružené ochorenia), výsledky doterajšej liečby, prítomnosť kontra-indikácií a pod. Prvým krokom je rozhodnutie o liečbe, na ktoré nadväzuje rozhodnutie o výbere príslušného liečiva, liečebnej schémy -

vrátane dávkovania a predpokladaného trvania liečby, ako aj o pláne vyšetrení v rámci jej monitorovania a hodnotenia jej priebehu (účinnosti a bezpečnosti pre liečeného pacienta).

Hodnotenie priebehu liečby umožňuje včas diagnostikovať významné zmeny (tab. 2), ktoré podmieňujú rozhodnutie o jej ďalšom pokračovaní, úprave (dávkovanie, zmena podávaného liečiva apod.); prípadne rozhodnutie o prerušení alebo ukončení liečby. Vyšetrenie pacienta pri ukončení liečby a kontrolné vyšetrenia v rámci jeho ďalšieho sledovania (dispensarizácia) majú za cieľ vyhodnotiť úspešnosť liečby a odhaliť možné neskoré komplikácie CHC (relaps, vznik karcinómu).

### 3.3 Liečba CHC

**Ciele liečby.** Primárnym cieľom je eliminácia, resp. supresia replikácie HCV (vymiznutie resp. zníženie koncentrácie HCV RNA v sére) so znížením aktivity CHC (pokles/normalizácia hodnôt ALT; prípadne zlepšenie histologického obrazu) a spomalením alebo zastavením jej progresie (v individuálnych prípadoch potvrdené histomorfologicky). Sekundárne ciele sú: spomalenie progresie fibrózy, prevencia vývoja cirhózy pečene a vzniku karcinómu, zlepšenie symptómov CHC, liečba u pacientov s ochoreniami, ktoré sú asociované s infekciou HCV (napr. glomerulonefritída, esenciálna zmiešaná kryoglobulinémia, apod.).

**Algoritmus diagnostiky a liečby** je prehľadne uvedený v schéme č. 1.

• **Pacienti s infekciou HCV - genotyp 1** (prípadne genotyp 4). Odporúča sa kombinovaná liečba pegylovaným interferénom  $\alpha$  a ribavirínom v trvaní 48 týždňov (lieková kombinácia prvej voľby). Dávkovanie v prípade pegylovaného interferónu  $\alpha$ -2a je 180  $\mu$ g subkutánne raz týždenne, v prípade pegylovaného interferónu  $\alpha$ -2b sa riadi hmotnosťou pacienta (1.5  $\mu$ g/kg telesnej hmotnosti subkutánne raz týždenne). Dávkovanie ribavirínu u pacientov s hmotnosťou < 75 kg je 1000 mg/deň, u pacientov s hmotnosťou > 75 kg je 1200 mg/deň. Kvantitatívne stanovenie HCV RNA pred liečbou a v 12 týždni liečby sa odporúča na hodnotenie včasnej virologickej odpovede (angl. early virological response - EVR). U pacientov, kde sa EVR v 12 týždni liečby nedosiahne, možno individuálne zväžiť ukončenie liečby (príslušný odborník musí zhodnotiť závažnosť prítomného ochorenia pečene, predchádzajúcu liečbu, doterajšiu znášanlivosť liečby, prítomnosť čiastočnej biochemickej alebo virologickej odpovede a pod.).

Liečba vyžaduje starostlivé monitorovanie pacienta (včasné podchytenie a riešenie nežiaducich účinkov). Kvalitatívne stanovenie HCV RNA pri ukončení liečby je potrebné na hodnotenie odpovede pri ukončení liečby (angl. end of treatment response - ETR). V prípade negativity HCV RNA pri ukončení liečby je jej stanovenie o 24 týždňov od ukončenia liečby potrebné na hodnotenie trvalej virologickej odpovede

(angl. sustained virological response - SVR). Pozn. O liečbe pacientov s infekciou HCV - genotyp 4 nie je zatiaľ dostatok klinických údajov, predpokladá sa použitie rovnakého postupu ako v prípade infekcie genotypom 1.

• **Pacienti s infekciou HCV - genotyp 2 a 3** (prípadne aj 5 a 6). Odporúča sa kombinovaná liečba pegylovaným interferénom  $\alpha$  a ribavirínom v trvaní 24 týždňov (lieková kombinácia prvej voľby). Dávkovanie v prípade pegylovaného interferónu  $\alpha$ -2a je 180  $\mu$ g subkutánne raz týždenne, v prípade pegylovaného interferónu  $\alpha$ -2b sa riadi hmotnosťou pacienta (1.5  $\mu$ g/kg telesnej hmotnosti subkutánne raz týždenne). Dávkovanie ribavirínu je 800 mg/deň.

HCV RNA sa stanovuje kvalitatívne pred liečbou, pri jej ukončení a 24 týždňov od ukončenia liečby (hodnotenie odpovede pri ukončení liečby (ETR),

resp. trvalej virologickej odpovede (SVR)). Kvantitatívne stanovenie HCV RNA nie je potrebné na sledovanie liečby. Vyšetrenie pred začatím liečby však môže pomôcť pri zaradení pacienta do skupiny s potrebou individualizovanej liečby (angl. difficult to treat patients - napr. cirhóza v histologickej vzorke a vysoká nálož vírusu) a zvažuje sa individuálne.

Monitorovanie pacienta ako pri liečbe infekcie HCV genotyp 1.

Pozn. O liečbe pacientov s infekciou HCV - genotyp 5 a 6 nie je zatiaľ dostatok klinických údajov, predpokladá sa použitie rovnakého postupu ako v prípade infekcie genotypom 2 a 3.

• **Pacienti, ktorí neodpovedali na liečbu** (tzv. non-responderi). V prípade, že pacienti neodpovedali na liečbu „klasickým“ interferénom v monoterapii, alebo na kombinovanú liečbu „klasickým“

Tab 2. Charakteristika infekcie vírusom hepatitídy C

| CHC  | Stanovenie prítomnosti vírusu <sup>(1)</sup> | Stanovenie genotypu                | Miera replikácie vírusu <sup>(2)</sup><br>(počet častíc vírusu v 1 ml séra)                            |
|--|--|------------------------------------|--|
| Aktívna replikácia HCV   | HCV RNA+                                     | Genotyp 1 (4)                      | nízka <10 <sup>6</sup><br>vysoká >10 <sup>6</sup>  |
|  |  | Genotyp 2, 3 (5, 6)                | nízka <10 <sup>6</sup><br>vysoká >10 <sup>6</sup>  |
| Bez aktívnej replikácie HCV*   | HCV RNA-*<br>(anti-HCV)                      | -                                  | -  |
| Včasná virologická odpoveď (po 12 týždňoch liečby)                   | HCV RNA-*/+<br>ALT pokles,<br>normalizácia   | -<br>(hodnotí sa u genotypu 1 (4)) | pokles >2 log <sub>10</sub><br>alebo potlačenie replikácie HCV   |
| Virologická odpoveď pri ukončení liečby                              | HCV RNA-*/+                                  | -**                                | replikácia HCV neprítomná <sup>(3)</sup><br>/prítomná <sup>(4)</sup>                                   |
| Trvalá virologická odpoveď (24 týždňov od ukončenia liečby)          | HCV RNA-*/+<br>ALT pokles<br>normalizácia    | -**                                | replikácia HCV neprítomná <sup>(3)</sup><br>/prítomná <sup>(4)</sup>                                   |
| Vznik rezistencie HCV na liečbu v jej priebehu (angl. break through) | HCV RNA+<br><br>ALT vzostup                  | -**                                | zvýšená po predchádzajúcom potlačení alebo významnom poklese v priebehu liečby                         |
| Relaps CHC (vzplanutie CHC po ukončení liečby)                       | HCV RNA+<br><br>ALT vzostup                  | -**                                | prítomná resp. zvýšená po predchádzajúcom potlačení alebo významnom poklese v priebehu úspešnej liečby |

\* HCV RNA negat. resp. počet častíc HCV pod detekčným limitom použitej metódy (PCR).

\*\* Hodnotí sa u všetkých genotypov.

<sup>(1)</sup>PCR - kvalitatívne, <sup>(2)</sup>PCR - kvantitatívne, <sup>(3)</sup>liečba úspešná, <sup>(4)</sup>liečba neúspešná, resp. relaps CHC.

**Legenda:** HCV - vírus hepatitídy C, anti-HCV - protilátka proti HCV, HCV RNA - ribonukleová kyselina HCV, PCR - polymerázová reťazová reakcia, „+“ pozitívny výsledok, „-“ negatívny výsledok.

interferónom a ribavirínom, možno u nich zväziť kombinovanú liečbu pegylovaným interferónom a ribavirínom. V prípade, že sa u pacienta nedosiahla odpoveď na kombinovanú liečbu daným pegylovaným interferónom a ribavirínom, opätovná (kombinovaná) liečba s použitím iného prípravku pegylovaného interferónu sa neodporúča, nakoľko dosiahnutie odpovede je v takomto prípade nepravdepodobné. (Pozn. Pre možnosť tzv. „udržiavacej liečby“ u pacientov non-responderov (s cieľom spomalenia progresie CHC a prevencie vzniku karcinómu) zatiaľ chýbajú dostatočné klinické údaje a táto nepatrí medzi štandardné liečebné postupy u pacientov s CHC.)

• **Pacienti s relapsom CHC po ukončení liečby.**

V prípade relapsu CHC u pacientov, ktorí odpovedali na predchádzajúcu liečbu „klasickým“ interferónom v monoterapii alebo na kombinovanú liečbu „klasickým“ interferónom a ribavirínom, pričom ide o pacientov so závažnou aktivitou a/alebo progresiou CHC (závažná fibróza alebo cirhóza), možno zväziť kombinovanú liečbu pegylovaným interferónom a ribavirínom.

• **Liečba pacientov s infekciou HCV a normálnymi hodnotami ALT.** V prípade bioptického dôkazu aktivity a/alebo progresie CHC, prípadne u vysoko motivovaného pacienta s virologicky aktívnou infekciou HCV možno liečbu zväziť individuálne (z dôvodu ovplyvnenia progresie CHC a s cieľom eradikácie infekcie HCV), nakoľko virologická odpoveď (úspešnosť liečby) je podľa dostupných klinických údajov v týchto prípadoch podobná ako pri CHC s dokumentovanou biochemickou aktivitou.

• **Pacienti s cirhózou pečene.** Možnosť liečby závisí od stavu kompenzácie cirhózy a prítomnosti komplikácií resp. kontraindikácií u daného pacienta (napr. leukopénia, trombocytopénia, anémia, apod.). Jedným z dôvodov indikácie liečby je úsilie o eradikáciu infekcie HCV pred plánovanou transplantáciou pečene. Vzhľadom k zvýšenému riziku závažných nežiaducich účinkov podávaných liečiv (interferón, pegylovaný interferón, prípadne v kombinácii s ribavirínom) sa všetky liečivá na začiatku liečby podávajú v nižšom dávkovaní, dávky sa zvyšujú podľa tolerancie pacienta. Táto liečba patrí do rúk príslušného odborníka, resp. špecializovaného pracoviska (napr. možnosť využitia rastových faktorov v liečbe niektorých nežiaducich účinkov podávaných liečiv).

• **Liečba CHC u detí.** Liečba CHC u detí mladších ako 3 roky sa neodporúča. U detí vo veku 3 - 17 rokov je v indikovaných prípadoch liečba možná, vyhradená príslušným špecializovaným pracoviskám. Odporúča sa kombinovaná liečba pegylovaným interferónom  $\alpha$ -2b (možnosť dávkovania podľa telesnej hmotnosti dieťaťa) a ribavirínom. Jej úspešnosť je približne rovnaká, alebo o niečo lepšia ako u dospelých pacientov s CHC.

• **Liečba CHC u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, resp. u dialyzovaných pacientov.** Zvažuje sa individuálne (vrátane

biopsie pečene), i vzhľadom na kontraindikácie prítomné u daného pacienta a tiež vzhľadom na prípadnú budúcu transplantáciu obličky. Je spojená so zvýšeným rizikom výskytu nežiaducich účinkov. Podáva sa klasický interferón v monoterapii, prípadne pegylovaný interferón, ktorého použitie je dosiaľ predmetom klinického skúšania (u dialyzovaných pacientov je odporúčaná dávka pegylovaného interferónu  $\alpha$ -2a 135  $\mu$ g/týždeň subkutánne). Podávanie ribavirínu sa neodporúča vzhľadom na riziko závažných nežiaducich účinkov. Po transplantácii obličky liečba interferónom zvyšuje frekvenciu rejekecií a neodporúča sa, resp. zvažuje sa individuálne na špecializovaných pracoviskách.

• **Liečba CHC u pacientov po transplantácii pečene.** Indikačné kritériá a postup liečby sú podobné ako u iných imunosuprimovaných pacientov. Liečba je spojená so zvýšeným rizikom nežiaducich účinkov a nižšou účinnosťou.

• **Pacienti so súčasnou infekciou HCV a HIV.** Liečba musí byť individualizovaná podľa stavu pacienta, infekcie HIV resp. HCV a aktivity/štádia CHC. Je zaťažena vyšším rizikom výskytu nežiaducich účinkov. Patrí do rúk príslušného odborníka, resp. starostlivosti špecializovaného pracoviska.

• **Liečba pacientov so závislosťou na intravenózne podávaných omamných látkach.** Podmienkou liečby je zabezpečenie trvalej abstinencie (dokumentovanej príslušným odborníkom najmenej 6 mesiacov pred začatím liečby, prípadne úspešnou participáciou pacienta v methadonovom alebo inom podobnom programe) a primeranej spolupráce zo strany pacienta, najlepšie v spolupráci s oddelením pre liečbu drogových závislostí, resp. príslušným lekárom - psychiatrom.

• **Liečba pri extrahepatálnych prejavoch infekcie HCV** sa zvažuje individuálne. Prichádza do úvahy najmä u pacientov s ochoreniami obličiek s predpokladaným vzťahom k infekcii HCV (glomerulonefritída, najmä pri esenciálnej zmiešanej kryoglobulinémii), a to aj pri chýbaní príznakov CHC, ktoré by spĺňali vyššie uvedené kritériá. Pri iných extrahepatálnych prejavoch indikácia liečby nie je nateraz jednoznačne prijatá.

• **Pacienti, u ktorých je kontraindikovaná liečba ribavirínom:** individuálne sa zvažuje indikácia liečby pegylovaným interferónom v monoterapii. V týchto prípadoch je odporúčané dávkovanie pegylovaného interferónu  $\alpha$ -2b 0,5 alebo 1,0  $\mu$ g/kg hmotnosti raz týždenne, pegylovaného interferónu  $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g/kg hmotnosti raz týždenne.

• **Pacienti, u ktorých je kontraindikovaná liečba interferónom, alebo u ktorých bola aktívna liečba neúspešná** (non-responderi). V prípade pretrvávajúcej aktivity CHC možno u týchto pacientov podávať látky zo skupiny hepatík s preukázaným antifibrotickým a protizápalovým (napr. silymarín, fosfatidylcholín), resp. anti-cholestatickým účinkom (kyselina ursodeoxycholová). Niektoré látky z tejto skupiny sú nateraz predmetom klinického skúšania (napr. glycirrhizín). Ich zavedenie do štandardnej liečby chronickej hepatitídy C

v našich podmienkach sa v najbližšom období neočakáva.

#### 4) Algoritmus postupu

Algoritmus liečby CHC je uvedený v schéme č. 1. Uvedená schéma predstavuje prehľadné usporiadanie odporúčaných postupov diagnostiky, rozhodovania o indikácii, monitorovaní, priebežnom a následnom hodnotení a ukončení liečby. Je potrebné ju rozumieť a interpretovať v spojitosti s podrobnejšími údajmi, vysvetleniami, princípmi a kritériami hodnotenia a rozhodovania, ktoré sú uvedené v tabuľkách a na príslušných miestach textu tohoto metodického listu.

**Poznámka k farmakoekonomike.** V súčasnosti nie sú dostupné farmakoekonomické štúdie liečby CHC, ktoré by zohľadňovali aktuálne ekonomické podmienky v Slovenskej republike. Farmakoekonomické štúdie, ktoré sa vykonali v niektorých európskych krajinách, dokumentovali ekonomickú výhodnosť liečby, a to najmä vzhľadom na jej

účinkov na spomalenie, resp. zastavenie progresie CHC a vzniku závažných komplikácií a následkov ochorenia (cirhóza, dekompenzácia cirhózy, karcinóm pečene), ktorých liečba je ekonomicky mimoriadne náročná. Pri porovnaní nákladov na získaný rok života (QALY) bola liečba CHC mnohonásobne lacnejšia ako napr. liečba hypolipidemikami, liečba osteoporózy, či liečba hypertenzie.

#### 5) Záver

V tomto metodickom liste sme sa v spolupráci s odborníkmi, ktorí sú priamo zainteresovaní v rozhodovaní o diagnostike a liečbe pacientov s CHC, ako aj v rozhodovaní o podmienkach jej organizačného a finančného zabezpečenia, rozhodli priniesť aktualizované a konsenzuálne odporúčania pre štandardný postup racionálnej farmakoterapie. Sú určené pre všetkých, ktorí sa v našich podmienkach podieľajú na starostlivosti o pacientov s týmto závažným ochorením a na jej komplexnom zabezpečení.

| Tab 3. Hodnotenie aktivity a štádia chronickej hepatitídy C - výsledok histomorfologického vyšetrenia punktátu pečene |               |
|---|---------------|
| <b>Hodnotenie aktivity (angl. grading) chronickej vírusovej hepatitídy*</b>   |               |
| Nález   | Možné skóre   |
| periportálna alebo periseptálna vmedzerená hepatitída, molovitá (angl. piecemeal) nekróza                             | <b>0 - 3</b>  |
| splývajúca nekróza  | <b>0 - 6</b>  |
| fokálna (angl. spotty) lytická nekróza, apoptóza a fokálny zápalový infiltrát   | <b>0 - 4</b>  |
| portálny zápalový infiltrát   | <b>0 - 4</b>  |
| celkové skóre (súčet jednotlivých čiastkových skóre)  | <b>0 - 17</b> |
| *Modifikovaná schéma HAI (angl. Hepatitis Activity Index). Podrobnosti pozri v odporúčanej literatúre.                |               |
| <b>Hodnotenie štádia (angl. staging) chronickej vírusovej hepatitídy**</b>  |               |
| Nález   | Skóre         |
| bez fibrózy   | <b>0</b>      |
| fibróza niekoľkých portobiliárnych polí, s/bez krátkych fibrózných sept   | <b>1</b>      |
| fibróza väčšiny portobiliárnych polí, s/bez krátkych fibrózných sept  | <b>2</b>      |
| fibróza väčšiny portobiliárnych polí, miestami premostenie fibróznymi septami (porto-portálne, porto-centrálne)       | <b>3</b>      |
| fibróza portobiliárnych polí, s výraznými premosteniami fibróznymi septami (porto-portálne, porto-centrálne)          | <b>4</b>      |
| výrazné premostenia fibróznymi septami (porto-portálne, porto-centrálne) so zriedkavými nodulmi (inkompletná cirhóza) | <b>5</b>      |
| cirhóza pečene pravdepodobná alebo definitívna  | <b>6</b>      |
| **Modifikovaná schéma podľa Ishaka. Podrobnosti pozri v odporúčanej literatúre.                                       |               |

## LITERATÚRA

- 1 Bielik, J., Glasa, J.: *Is it time for assessment the quality of life? In: Nové zdravotníctvo, štátna lieková politika a farmakoekonomika ako efektívny nástroj v praxi. Medzinárodná konferencia, WHO, 9. – 10. 11. 2004, Bratislava, súhrny.*
- 2 Galbavý, Š.: *Histopatologická klasifikácia hepatitíd. V: In: Ďuriš, I., Hulín, I., Bernadič, M. (Eds.): Princípy internej medicíny 2. Slovak Academic Press –Subsidium, Bratislava, 2001, s. 1072 – 1074.*
- 3 Glasa, J., Schréter, I., Hrušovský, Š.: *Liečba chronickej vírusovej hepatitídy B a C. Metodický list racionálnej farmakoterapie, 5, 2001, č. 5, 1 – 4.*
- 4 Holomáň, J., Oltman, M., Kováčová, M.: *Liečba chronickej hepatitídy B, D a C. ML č. 3/1998 ÚKRFaLP MZ SR, In: Liekový bulletin, 7, 1998, č. 3, s. 1 – 4.*
- 5 Holomáň, J., Foltán, V., Bielik, J. a kol.: *Základy farmakoekonomiky. Kancelária WHO v SR, Tising, 2004.*
- 6 Hoofnagle, J. H.: *Course and outcome of hepatitis C. Hepatology, 36 (Suppl. 1), 2002, S21 – S29.*
- 7 Marcellin, P., Asselah, T., Boyer, N.: *Fibrosis and disease progression in hepatitis C. Hepatology, 36 (Suppl. 1), 2002, S47 – S56.*
- 8 Oltman, M., Gürtler, L., Holomáň, J.: *Farmakoterapia problémových skupín pacientov s chronickou hepatitídou B, C a D. ML 1999 ÚKRFaLP MZ SR, In: Liekový bulletin, 8, 2000, č. 3, s. 1 – 4.*
- 9 Pawlotsky, J. M.: *Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. Hepatology, 36 (Suppl. 1), 2002, S65 – S73.*
- 10 Salomon, J. A., Weinstein, M. C., Hammit, J. K., Goldie, S. J.: *Cost – effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. JAMA, 290, 2003, s. 228 – 237.*
- 11 Strader, B. D., Wright, T., Thomas, D. L., Seeff, B. L.: *Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. AASLD Practice Guideline. Hepatology, 39, č. 4, 2004, 1147 – 1171.*

**A u t o r i :**

- Doc. MUDr. J. Glasa, CSc., Katedra klinickej farmakológie FŠSZ SZU, Bratislava,
- MUDr. L. Skladaný, PhD., Interné oddelenie NsP FDR, Banská Bystrica
- Prof. MUDr. J. Holomáň, CSc., Katedra klinickej farmakológie FŠSZ SZU, Bratislava

**O p o n e n t i :**

- Prof. MUDr. I. Schréter, CSc., Infekčná klinika FN, Košice
- Doc. MUDr. Š. Hrušovský, PhD., DrSVS, 1. interná klinika FN sP ak. L. Déreza a SZU, Bratislava
- Doc. MUDr. Ľ. Jurgoš, PhD., Gastroenterologická ambulancia, FN sP ak. L. Déreza, Bratislava
- Prof. MUDr. R. Dzúrik, DrSc., ÚPKM VVZ SZU, Bratislava
- MUDr. J. Letkovský, CHZP Apollo, Bratislava
- MUDr. J. Kochan, VŠZP, Bratislava

### Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

---

**Redakčná rada ML:** Ján Bielik, Peter Findo, Viliam Foltán, Rastislav Dzúrik, Jozef Hal'ko, Jozef Holomáň – **vedúci redaktor**, Ján Gajdošík, Jozef Glasa, Milan Kriška – **predseda**, Milan Pavlovič, Lívia Magulová, Ján Šipeky  
**SZU**, Limbová 12, 833 03 Bratislava, **Tel: 02/5936 9557, 5936 9505, Fax: 02/5477 3739**  
**e-mail: katedra.kf@szu.sk**  
**Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA s.r.o., Tel./Fax: 02/5477 6683**