

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Nesėkmė gydant lėtinį hepatitą C tiesiogiai veikiančiais antivirusiniais vaistais, priežastys, sprendimo būdai: atvejų pristatymas ir literatūros apžvalga

Chronic Hepatitis C Treatment Failure with Directly Acting Antivirals, Causes, Solutions: Case Presentation and Literature Review

Urtė Lisaitė, VI kursas, 7 gr.

Klinikinės medicinos instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika

Darbo vadovas

Prof. dr. Ligita Jančorienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Konsultantas (jei yra)

(pareigos, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Ligita Jančorienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2023-05-04

Studento elektroninio pašto adresas

urte.lisaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA	4
SUMMARY	5
RAKTINIAI ŽODŽIAI	6
LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA	6
ĮVADAS	7
LITERATŪROS APŽVALGA	7
VEIKSNIAI, ĮTAKOJANTYS GYDYMO SĖKMĘ	7
1.1 VEIKSNIAI, SUSIJĘ SU GYDYMU	7
a. Gydymo pradžios laikas	7
b. Gydymo trukmė	8
1.2 VEIKSNIAI, SUSIJĘ SU PACIENTO YPATYBĖMIS	9
a. Kepenų cirozė	9
b. Inkstų funkcijos sutrikimas	9
c. Koinfekcija (ŽIV-HCV, HBV-HCV)	9
d. Amžius	10
f. IFNL4 genotipas	10
1.3 VEIKSNIAI, SUSIJĘ SU VIRUSU	11
a. Viruso genotipas	11
b. Viruso atsparumas	11
c. Pradinis viruso kiekis	15
1.4 KITI VEIKSNIAI	16
a. Gydymo režimo laikymasis	16
b. Vaistų tarpusavio sąveika	16
NESĖKMINGO GYDYMO SPRENDIMO BŪDAI	18
2.1 ATSPARUMĄ LEMIANČIŲ MUTACIJŲ NUSTATYMAS IR PAKARTOTINIS GYDYMAS	18
2.2 NAUJI VAISTAI	20
2.3 PREVENCIJA	21
a. Vakcinos	21

b. Pakartotinio užsikrėtimo prevencija.....	21
KLINIKINIAI ATVEJAI.....	22
1 KLINIKINIS ATVEJIS	22
2 KLINIKINIS ATVEJIS	24
3 KLINIKINIS ATVEJIS	25
4 KLINIKINIS ATVEJIS	26
DARBO PRAKTINIS PRITAIKYMAS	28
IŠVADOS	28
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	29
PRIEDAI	34
1 PRIEDAS. PACIENTŲ CHRAKTERISTIKA PRIEŠ GYDYMĄ.....	34
2 PRIEDAS. PACIENTŲ GYDYMAS IR ATSAKAS Į GYDYMĄ	34
3 PRIEDAS. KLINIKINIŲ ATVEJŲ APRAŠYMUOSE MINĖTŲ LABORATORINIŲ TYRIMŲ NORMOS.....	35
4 PRIEDAS. VULSK LEIDIMAS ATLIKTI KLINIKINIŲ ATVEJŲ APRAŠYMUS.....	36

SANTRAUKA

Darbo pavadinimas: Nesėkmė gydant lėtinį hepatitą C tiesiogiai veikiančiais antivirusiniais vaistais, priežastys, sprendimo būdai: atvejų pristatymas ir literatūros apžvalga

Darbas atliktas Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinikoje bei Vilniaus Universiteto ligoninės Santaros klinikos Infekcinių ligų centre.

Hepatito C viruso infekcija yra susirūpinimą kelianti pasaulinė visuomenės sveikatos problema. Negydomas lėtinis hepatitas C gali palaipsniui progresuoti į kepenų cirozę, lėtinį kepenų funkcijos nepakankamumą ir hepatoceliulinę karcinomą. Gydant naujos antrosios kartos tiesiogiai veikiančiais antivirusiniais vaistais bet kurio hepatito C viruso genotipo sukeltą infekciją pasiekiamas aukštesnis nei 95 proc. stabilaus virusinio atsako rodiklis. Visgi, tam tikrų pacientų grupių gydymas išlieka sudėtingas. Nepakankamo virusologinio atsako priežastys gydant tiesiogiai veikiančiais antivirusiniais vaistais yra įvairios ir apima gydymo schemos parinkimą ir gydymo režimo laikymąsi, vaistų tarpusavio sąveikas, su paciento ir viruso ypatybėmis susijusius veiksnius. Tačiau pagrindinė nesėkmingo gydymo priežastis yra atsparumą lemiančios mutacijos. Atsparios atmainos aptinkamos dar iki gydymo pradžios arba išsivysto gydymo metu. 12 savaitių trukmės gydymas voksilapreviru/velpatasviru/sofosbuviru (glekapreviru/pibrentasviru + sofosbuviru) ± ribavirinu šiuo metu yra standartinis gydymas pacientams, kuriems anksčiau taikyti tiesiogiai veikiančių antivirusinių vaistų deriniai buvo nesėkmingi. Jei ši gydymo schema neprieinama, galimas gydymas pirmos kartos tiesiogiai veikiančiais antivirusiniais vaistais, tačiau jų veiksmingumas yra mažesnis. Tokiais atvejais optimizuojant pakartotinį gydymą naudinga atlikti viruso atsparumą lemiančių mutacijų tyrimą. Kad būtų pasiekta hepatito C viruso infekcijos eliminacija, būtina įveikti ir likusias kliūtis: užtikrinti gydymo prieinamumą visiems pacientams bei skatinti užsikrėtimo prevenciją.

Šiame darbe aprašyti keturi klinikiniai atvejai pacientų, sergančių lėtiniu hepatitu C, jų nesėkmingo gydymo istorijos, bei aptiriamos galimos priežastys, sprendimo būdai.

Raktiniai žodžiai: lėtinis virusinis hepatitas C, tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistai, stabilus virusologinis atsakas, atsparumą lemiančios mutacijos, atsparios atmainos.

SUMMARY

Title: Chronic hepatitis C treatment failure with directly acting antivirals, causes, solutions: case presentation and literature review

The work was carried out at the Infectious Diseases and Dermatovenerology Clinic of the Faculty of Medicine of Vilnius University and at the Infectious Diseases Centre of Vilnius University Hospital, Santaros klinikos.

Hepatitis C virus infection is a global public health concern. If left untreated, chronic hepatitis C can progress gradually to cirrhosis, chronic liver failure and hepatocellular carcinoma. Treatment with new second-generation direct-acting antivirals for infection with any genotype of hepatitis C virus results in a sustained viral response rate of more than 95%. However, the treatment of certain patient groups remains challenging. The reasons for the lack of virological response with direct-acting antivirals are varied and include treatment regimen selection and adherence, drug-drug interactions, and patient- and virus-specific factors. However, the main cause of treatment failure is resistance mutations. Resistant strains are detected before the start of treatment or develop during treatment. Treatment with voxilaprevir/velpatasvir/sofosbuvir (glecaprevir/pibrentasvir + sofosbuvir) ± ribavirin for 12 weeks is currently the standard treatment for patients in whom previous combinations of direct-acting antivirals have failed. If this regimen is not available, treatment with first-generation direct-acting antivirals is available, but their efficacy is lower. In such cases, it is useful to investigate resistance mutations to optimize re-treatment. To achieve elimination of hepatitis C virus infection, it is also necessary to overcome other remaining barriers: to ensure access to treatment for all patients and to promote prevention of infection.

In this work are presented four clinical cases of patients with chronic hepatitis C with treatment failures, and a discussion of possible causes and solutions.

Keywords: chronic hepatitis C, direct-acting antivirals, sustained virological response, resistance-associated substitutions, resistance-associated variants.

RAKTINIAI ŽODŽIAI

HCV – hepatito C virusas;

LHC – lėtinis hepatitas C;

TVA – tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistai (angl. *direct-acting antivirals (DAA)*);

SVA12 – stabilus virusologinis atsakas 12 savaitių po gydymo (angl. *sustained virologic response after 12 weeks post-treatment (SVR12)*);

RAS – atsparumą lemiančios mutacijos (angl. *resistance-associated substitutions (RAS)*);

RAV – atsparios atmainos (angl. *resistance-associated variants*).

LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Naudoti paieškos terminai: *treatment of chronic HCV infection; challenges of HCV therapy; HCV and causes of DAA failure; HCV therapy failure; HCV resistance-associated substitutions; HCV and resistance to DAA; retreatment of chronic HCV infection; HCV vaccine.*

Literatūros ieškota šiose duomenų bazėse: *Google Scholar, PubMed.*

Įtraukimo kriterijai: 2014 m. ar vėliau anglų ir lietuvių kalbomis paskelbtos publikacijos ir kiti leidiniai.

Atmetimo kriterijai: publikacijos ne anglų ir lietuvių kalbomis, paskelbti anksčiau nei 2014 m.

ĮVADAS

Hepatito C viruso (HCV) infekcija yra susirūpinimą kelianti pasaulinė visuomenės sveikatos problema. 2019 m. Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis lėtiniu hepatitu C (LHC) sirgo 58 milijonai žmonių bei kasmet nustatoma 1,5 milijono naujų užsikrėtimo atvejų. LHC yra reikšminga sergamumo ir mirtingumo priežastis, neretai lemianti su kepenimis susijusias komplikacijas, įskaitant kepenų cirozę, kepenų funkcijos nepakankamumą ir hepatoceliulinę karcinomą. (1) Antivirusinio gydymo tikslas - užkirsti kelią šioms komplikacijoms, pasiekiant HCV infekcijos eradikaciją. Stabilus virusologinis atsakas (SVA) apibrėžiamas kaip - HCV ribonukleo rūgštis (RNR) neaptinkama praėjus 12 arba 24 savaitėms po gydymo pabaigos. (2) 2011 m. buvo patvirtinti pirmieji tiesiogiai veikiančių antivirusinių (TVA) vaistų deriniai, o 2014 m. patvirtinti antros kartos TVA leido pasiekti aukštesnę nei 95 proc. stabilaus virusinio atsako rodiklį gydant bet kurio HCV genotipo infekciją. (3) Nepaisant stulbinamos gydymo sėkmės, tam tikrų pacientų grupių gydymas išlieka sudėtingas. (4) Nepakankamo virusologinio atsako priežastys skiriant gydymą TVA yra įvairios ir apima gydymo režimo pasirinkimą ir jo laikymąsi, vaistų tarpusavio sąveikas, su pacientu susijusius veiksnius. Tačiau pagrindinė nesėkmingo TVA skyrimo priežastis yra viruso atsparumą vaistams lemiančios mutacijos (angl. *resistance-associated substitutions (RAS)*). Atsparios hepatito C viruso atmainos gali egzistuoti dar iki gydymo paskyrimo arba išsivysto gydymo metu. (5) Remiantis atliktais tyrimais, kai patiriama gydymo TVA nesėkmė, aptinkamas atsparumą lemiančių mutacijų dažnis yra 50-90 proc. (6) Dėl labai efektyvaus LHC gydymo TVA infekciją galima išgydyti daugiau nei 95 proc. užsikrėtusiųjų, todėl PSO užsibrėžė ambicingą tikslą iki 2030 m. eliminuoti HCV infekciją. (1) Siekiant įgyvendinti šį tikslą, svarbu išsiaiškinti nesėkmingo gydymo TVA priežastis ir rasti potencialius sprendimo būdus.

LITERATŪROS APŽVALGA

Veiksniai, įtakojantys gydymo sėkmę

1.1 Veiksniai, susiję su gydymu

a. Gydymo pradžios laikas

PSO rekomenduoja gydyti visus HCV užsikrėtusius pacientus be apribojimų ar prioritetų pagal kepenų fibrozės stadiją, taip sumažinant negydomų infekcijos atvejų skaičių nustačius LHC diagnozę. (7) Negydomas LHC palaipsniui, progresuojant kepenų pažeidimui, sukelia kepenų

fibrozę, cirozę bei kepenų funkcijos nepakankamumą, ir yra viena iš pagrindinių su kepenimis susijusių mirties priežasčių. (8)

Tyrimas, kuriame kiekybiškai įvertintas gydymo atidėjimo poveikis sveikatai, parodė, kad gydymo atidėjimas iki 5 metų turi nedidelį ar vidutinį poveikį tiems pacientams, kuriems nėra fibrozės arba yra ankstyva fibrozės stadija (<FII) visų amžiaus grupių žmonėms. Didelį poveikį sveikatai turi gydymo atidėjimas 3–4 metams užsikrėtusiems 1 HCV genotipo ir 1 metams užsikrėtusiems 3 HCV genotipo infekcija 30 metų amžiaus ir vyresniems pacientams, sergantiems LHC su vidutinio laipsnio fibroze (FII). Kad jauno amžiaus pacientai, kuriems nustatyta didelio laipsnio fibrozė ar cirozė (\geq FIII), nepatirtų sunkių ligos komplikacijų, yra būtina pradėti gydymą nedelsiant, per 1 metus nuo diagnozės nustatymo. Ilgesnis delsimas turi mažesnę poveikį vyresnio amžiaus pacientams. (9)

b. Gydymo trukmė

Universali gydymo TVA vaistais trukmė – nuo 8 iki 12, retais atvejais iki 24 savaičių, priklausomai nuo kepenų fibrozės stadijos ir atsako į ankstesnį gydymą. Taikant gydymą TVA yra stebimas greitas viruso kiekio mažėjimas pirmosiomis gydymo dienomis, o daugumai pacientų jau 2–4 gydymo savaitę neaptinkama HCV RNR. Tai leidžia daryti prielaidą, kad daliai pacientų galėtų būti pakankamas trumpesnis gydymo kursas. Šią hipotezę patvirtina literatūroje pateikiami pranešimai apie pacientus, kuriems nebuvo aptikta viruso nutraukus gydymą anksčiau laiko, ir keli klinikiniai tyrimai, patvirtinantys, kad itin trumpi gydymo kursai (<8 savaičių trukmės) taip pat gali būti sėkmingi. Sutrumpinta gydymo trukmė leistų sumažinti gydymo išlaidas, padaryti gydymą prieinamą žemo ekonominio lygio šalyse, sumažintų patiriamą vaistų nepageidaujamą poveikį ir taip pagerintų gydymo režimo laikymąsi. (10)

c. Originalūs ir generiniai vaistai

Nors generinių TVA galima įsigyti mažesnėmis kainomis, kyla susirūpinimas dėl jų tiekimo grandinės saugumo, patikimumo ir veiksmingumo. Visgi, regioninių ir tarptautinių kohortinių tyrimų rezultatai rodo, kad generiniai vaistai yra veiksmingi, o pasveikimo rodikliai yra panašūs į tuos, kurie buvo pateikti klinikiniuose tyrimuose ir realaus gyvenimo tyrimuose. (11)

1.2 Veiksniai, susiję su paciento ypatybėmis

a. Kepenų cirozė

Tarptautiniame retrospektyviniame kohortiniame tyrime 90 proc. pacientų, sergančių Child-Pugh A kepenų ciroze SVA buvo pasiektas po pirmojo gydymo TVA kurso. Šiame tyrime TVA sukeltas SVA pacientams, sergantiems Child-Pugh A kepenų ciroze, buvo nepriklausomai susijęs su mažesne hepatoceliulinės karcinomos, kepenų funkcijos nepakankamumo ir bendra mirtingumo rizika.

Proteazės inhibitoriai gali turėti hepatotoksišką poveikį pacientams, sergantiems Child-Pugh B/C kepenų ciroze, todėl šiems pacientams patariama jų nevertoti.

Atliktas tarptautinis retrospektyvinis kohortinis tyrimas parodė, kad tarp pacientų, sergančių dekompenzuota kepenų ciroze, SVA rodiklis buvo 81 proc. Šis rezultatas atitinka ir ankstesnių klinikinių tyrimų ir kitų realaus gyvenimo tyrimų rezultatus, tačiau tai buvo vienas pirmųjų tyrimų, kuriame buvo vertinami klinikiniai pacientų, sergančių terminalinės stadijos kepenų liga, rezultatai po sėkmingo gydymo TVA. Svarbu tai, kad, skirtingai nei kompensuotos kepenų cirozės atveju, SVA nebuvo susijęs su mažesniu kepenų nepakankamumo, hepatoceliulinės karcinomos ar mirties atvejų skaičiumi tarp pacientų su dekompenzuota kepenų ciroze. Kadangi šiems pacientams ir toliau reikalinga kepenų transplantacija, antivirusinis gydymas gali sumažinti jų prioritetą kepenų transplantacijos laukiančiųjų sąrašė. (12) (13)

b. Inkstų funkcijos sutrikimas

HCV infekcija paplitusi tarp pacientų, turinčių inkstų funkcijos sutrikimų, įskaitant pacientus, turinčius sunkų inkstų funkcijos sutrikimą (eGFR <30 ml/min/1,73 m²), ir sergančius paskutinės stadijos inkstų liga, kuriems reikalinga hemodializė arba peritoninė dializė. (2) Elbasviras/grazopreviras ir glekapreviras/pibrentasviras yra 2 rekomenduojami antivirusinių vaistų deriniai, skirti sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams, SVA dažnis viršija 90 proc., o tai iš esmės keičia HCV infekcijos eradikacijos galimybes šioje populiacijoje. Pacientai, kurie yra kandidatai inkstų transplantacijai, taip pat gali būti gydomi po transplantacijos, yra keletas tokiam naudojimui patvirtintų gydymo schemų. (14)

c. Koinfekcija (ŽIV-HCV, HBV-HCV)

Beveik 2,3 milijono žmonių visame pasaulyje yra užsikrėtę žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) ir HCV. ŽIV užsikrėtusių žmonių tikimybė užsikrėsti HCV yra šešis kartus didesnė, palyginti su

ŽIV neužsikrėtusiais asmenimis, o didžiausias paplitimas yra tarp švirkščiamųjų narkotikų vartotojų ir vyrų, turinčių lytinių santykių su vyrais. (15) Šiuo metu realaus gyvenimo duomenų apie ŽIV ir HCV koinfekcija sergančių pacientų gydymo rezultatus yra nedaug. JAV atliktame realaus gyvenimo tyrimo duomenimis, TVA terapija yra veiksminga - 94 proc. pacientų pasiekė SVA12, t. y. rodikliai yra tokie patys, kaip ir HCV monoinfekcija sergančių pacientų atveju. (16)

Hepatito B viruso (HBV) ir HCV koinfekcija yra sudėtingas kliniškinis reiškinys, kurio paplitimas pasaulyje yra 1-15 proc.. Dauguma klinikinių tyrimų nustatė, kad HBV ir HCV koinfekcija užsikrėtusiems pacientams liga progresuoja greičiau, lyginant su monoinfekcija sergančiais pacientais. Hepatocelulinės karcinomos išsivystymo dažnis yra didesnis sergantiesiems koinfekcija. Koinfekcija užsikrėtusių pacientų gydymas yra sudėtingas dėl abiejų virusų sąveikos ir viruso reaktyvacijos galimybės taikant antivirusinį gydymą, nukreiptą tik prieš vieną iš virusų. (17)

HBV-HCV koinfekcija sergantys pacientai turėtų būti gydomi tais pačiais HCV infekcijai gydyti skirtais vaistų deriniais kaip ir HCV monoinfekcijos gydymo atveju. Italijos retrospektyvinis tyrimas parodė, kad tarp 45 koinfekcija užsikrėtusių asmenų stabilus virusologinis atsakas siekė 94,2 proc., nors 6 asmenims pasireiškė HBV reaktyvacijos požymių ir reikėjo skirti antivirusinį HBV infekcijos gydymą. Panašus retrospektyvinis tyrimas, atliktas JAV, parodė, kad po gydymo TVA stabilus virusologinis atsakas buvo gerokai mažesnis - 76,7 proc.. Atsako į gydymą TVA skirtumai gali būti susiję su genotipų ir gydymo schemų skirtumais, regioniniais skirtumais arba cirozės dažnumu tarp dalyvių. (17)

d. Amžius

Retrospektyvinis tyrimas parodė, kad TVA leidžia pasiekti aukštus SVA rodiklius net vyriausioje amžiaus grupėje (≥ 75 metų) ir kad vyresnis amžius nėra nepriklausomas neigiamas SVA prognostinis veiksnys. Svarstant senyvų pacientų HCV infekcijos gydymą, reikia atsižvelgti į daugelį kitų veiksnių, įskaitant gretutines ligas, kepenų ligos progresavimo tikimybę ir ilgalaikę HCV infekcijos eradikacijos naudą. (18)

f. IFNL4 genotipas

Genomo asociacijos (angl. *Genome-wide association studies*) ir potencialių genų tyrimuose nustatyta stiprių sąsajų tarp žmogaus vieno nukleotido polimorfizmų ir įvairių HCV infekcijos pasekmių, tokių kaip savaiminis viruso klirensas, atsakas į gydymą ir kepenų pažeidimo

progresavimas. Pavyzdžiui, nustatyta, kad funkcinis dinukleotidinis polimorfizmas, esantis IFNL4 gene (rs368234815 ΔG/TT), yra susijęs su savaiminiu klirensu užsikrėtusiems 1 genotipo HCV infekcija. IFNL4-ΔG alelis sukuria atvirą skaitymo rėmelį, leidžiantį gaminti IFN-λ4 baltymą, kuris nesusidaro asmenims, homozigotiniams IFNL4-TT aleliui. (19)

Jungtinėje Karalystėje atliktas klinikinis tyrimas parodė stiprų ryšį tarp rs368234815 genotipų ir atsako į TVA taip pat ir 3 genotipo HCV infekcija sergantiems pacientams. Tai rodo, kad IFNL4-ΔG alelis taip pat yra stiprus SVA prognozės rodiklis, kai skiriami TVA vaistų deriniai, ir kad šie režimai yra priklausomi nuo pacientams būdingos IFNL4 raiškos. (20)

1.3 Veiksniai, susiję su virusu

a. Virusų genotipas

Pagal Europos Kepenų Tyrimų asociacijos (angl. *The European Association for the Study of the Liver (EASL)*) rekomendacijas net ir pangenotipinių vaistų eroje, jau taikius gydymą ar esant cirozei, HCV genotipo nustatymas vis dar yra naudingas norint pritaikyti tinkamiausią gydymo schemą ir jos trukmę. (2)

1 ir 3 HCV genotipai yra labiausiai paplitę HCV genotipai visame pasaulyje. Apie 46 proc. ir 30 proc. LHC atvejų yra susiję su atitinkamai 1 ir 3 HCV genotipais. Tačiau kai kurie kiti HCV genotipai dominuoja tam tikrose geografinėse vietovėse. (21)

Ilgą laiką HCV 3 genotipas buvo laikomas sunkiai išgydomu lyginant su kitais HCV genotipais. (4) 3 HCV genotipas dažniau nustatomas vartojus švirkščiamuosius narkotikus, su juo susijęs padidėjęs steatozės dažnis, greitesnis ligos progresavimas į kepenų cirozę ir padidėjęs hepatoceliulinės karcinomos išsivystymo dažnis. Tačiau su šiuo metu prieinamomis pangenotipinio gydymo galimybėmis, HCV 3 genotipo infekcija sergantys pacientai nebeturėtų būti laikomi sunkiai išgydomais. (22)

b. Virusų atsparumas

Yra žinoma, kad atsparumo mutacijų atsiradimą lemia nuo HCV RNR priklausomos RNR polimerazės efektyvaus sekos nuskaitymo nepakankamumas, taip pat didelis viruso replikacijos greitis. Dėl šių priežasčių HCV egzistuoja tartum skirtingų rūšių populiacija: sudėtingas genetiškai skirtingų, bet glaudžiai susijusių virusų mišinys, kuris ir yra atsparių padermių atsiradimo rezervuaras. Atsparumas išsivysto, kai replikacija vyksta veikiant vaistų-atrankos spaudimui.

Tikimybė, kad gydymo metu bus atrinkta su atsparumu vaistams susijusi mutacija, priklauso nuo vartojamo vaisto stiprumo. Be atsparumą lemiančių mutacijų, atsirandančių po virusologinės gydymo nesėkmės, nustatoma ir mutacijų, kurios natūraliai atsiranda prieš gydymą ir taip pat turi neigiamą poveikį gydymo efektyvumui ir galiausiai gali lemti gydymo neveiksmingumą. Mutacijų atsiradimui įtakos turi daugybė veiksnių, įskaitant gydymo režimą, HCV genotipą ir potipį bei geografinį pasiskirstymą. (23)

Atsparumą lemiančių mutacijų paplitimas yra skirtingas tarp HCV genotipų ir potipių dėl įvairių jų pasipriešinimo barjerų. Pavyzdžiui, dažniausiai aptinkama atsparumą lemianti mutacija yra Y93H būdinga HCV GT3 ir GT1b, tačiau retai nustatyta pacientams, sergantiems HCV GT1a infekcija (*1 Lentelė*). Taip pat, su proteazės inhibitoriumi susijusiai R155K mutacijai NS3 baltyme reikia tik vieno nukleotido pasikeitimo (AGG į AAG) GT1a HCV lyginant su HCV GT1b, kai reikia 2 nukleotidų pasikeitimo (CGG į AAG). Dėl to susidaro aukštesnis atsparumo barjeras. (23)

1 lentelė. Būdingi atsparumo TVA modeliai. (5)

Nesėkmė vartojant	GT1a	GT1b	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6
NS3 inhibitorius							
SMV	R155K D168E	D168V	N/A	N/A	Q80R D168E	N/A	N/A
PTVr	R155K D168E	Y56H D168V	N/A	N/A	Y56H D168V	N/A	N/A
GZR	Q80K A156V/T D168A/E	A156G/T D168A/E/G/V	N/A	N/A	A156T	N/A	N/A
GLE	A156V	Y56F Q80L S122G	Nėra RAS	Y56H Q80R/K A156G Q168L/R	Nėra duomenų	Nėra duomenų	Nėra duomenų
VOX	Q80K	Nėra RAS	Nėra RAS	Nėra RAS	A156S	Nėra RAS	Nėra duomenų
NS5A inhibitorius							

DAC	Q30H/R L31M	L31M Y93H	Nėra duomenų	Y93H	L28M L30R Y93C/H	Nėra duomenų	Nėra duomenų
LDV	Q30H/R L31M	L31M Y93H	N/A	Nėra RAS	L28M Y93C/H	N/A	N/A
OMV	M28T/V Q30R	Y93H	N/A	N/A	I28V L30R M31L/VY 93H	N/A	N/A
EBV	M28T Q30H/R L31M Y93C/H	R30H L31F/M/V Y93H	N/A	N/A	L30R M31L/V	N/A	N/A
VEL	Q30R/H L31M Y93N/H	L31M Y93H	L31M	A30K L31M Y93H	L28M/V L30R M31L/V Y93C/H	Nėra duomenų	T58S
PIB	Q30R L31M H58D Y93N/H	L31M/F P32del Y93H	F28C L31M	M28G A30K/G L31F/M Y93H	Nėra duomenų	Nėra duomenų	Nėra duomenų
nenukleozidinius NS5B polimerazės inhibitorius							
DSV	S556G	S556G	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
nukleozidinius NS5B polimerazės inhibitorius							
SOF	S282T	L159F C316N S282T	Nėra duomenų	L159F S282T	S282T	Nėra duomenų	Nėra duomenų

DAC - daklatasviras; DSV - dasabuviras; EBV - elbasviras; GLE - glekapreviras; GT - genotipas; GZR - grazopreviras; LDV - ledipasviras; OMV - ombitasviras; PIB - pibrentasviras; PTVr - paritapreviras ir ritonaviras; RBV - ribavirinas; SMV - simepreviras; SOF - sofosbuviras; VEL - velpatasviras; VOX – voksilapreviras; N/A – netaikoma.

Atsparumą lemiančios mutacijos prieš pradėdant gydymą

1-6 HCV genotipo infekcija sergančių pacientų, gydytų sofosbuviru/velpatasviru III fazės tyrimuose, virusų atsparumo metaanalizė (n=1778) parodė, jog NS5A klasės atsparumą lemiančios mutacijos gydymo pradžioje neturėjo įtakos SVA12 rodikliui pacientams, užsikrėtusiems GT1A, 1b, 2, 4, 5 arba 6 infekcija; SVA rodiklis buvo 97-100 proc. nepriklausomai nuo NS5A klasės atsparumą lemiančių mutacijų buvimo. Tačiau šiek tiek mažesnis SVA dažnis buvo stebimas HCV GT3A infekcija užsikrėtusiems pacientams, kurių gydymo pradžioje buvo nustatyta NS5A atsparumą lemianti mutacija Y93H (2 Lentelė). Dauguma iš nedaugelio pacientų, kuriems nepavyko pasiekti virusologinio atsako po 12 savaičių gydymo sofosbuviru/velpatasviru, turėjo vienos klasės atsparumą NS5A inhibitoriui velpatasvirui, bet ne NS5B inhibitoriui sofosbuvirui, todėl galimos pakartotinio gydymo schemos, kurių sudėtyje yra sofosbuviro. (24)

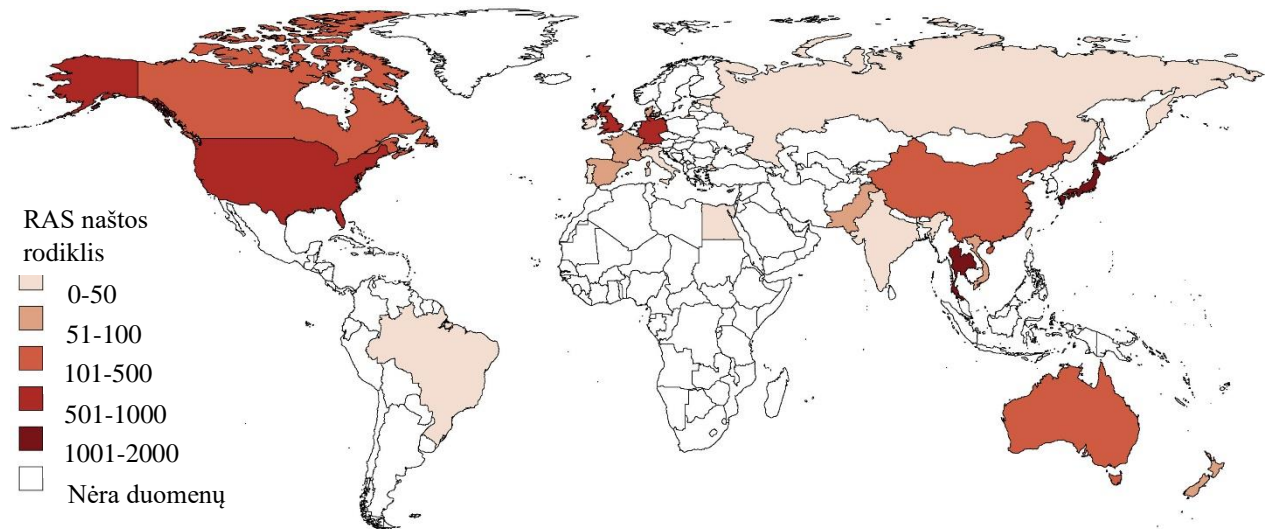
2 lentelė. Paplitimas ir SVA12 rodikliai pagal pradines NS5A klasės atsparumą lemiančias mutacijas (15 proc. sekoskaitos tyrimo riba). (24)

	GT1a	GT1b	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6	GT1-6
Su NS5A klasės RAS (paplitimas %)	11.0	16.6	61.4	12.0	60.2	8.8	51.7	27.8
Su NS5A klasės RAS ir SVA12 (%)	100	97.1	100	93.0	100	100	100	98.8
Be NS5A klasės RAS (paplitimas %)	89	83.4	38.6	88.2	39.8	91.2	48.3	72.2
Be NS5A klasės RAS ir SVA12 (%)	98.8	100	100	98.0	98.7	100	100	98.9

Atsparumą lemiančių mutacijų gydymo pradžioje paplitimas pasaulyje

Japonijoje, Jungtinėse Amerikos Valstijose, Vokietijoje, Tailande ir Jungtinėje Karalystėje atsparumą lemiančių mutacijų paplitimas ir mutacijų skaičius buvo didelis, Rusijoje, Brazilijoje,

Egipte ir Indijoje - mažas, o Kinijoje, Kanadoje, Australijoje, Ispanijoje ir Prancūzijoje - vidutinis.
(1. Pav.) (25)



1 pav. Atsparumą lemiančių mutacijų naštos rodiklis pasaulyje. (25)

Atsparumą lemiančių mutacijų dažnis Europoje po nesėkmingo gydymo TVA

Tarp dažniausiai pasitaikančių genotipų 82 proc. pacientų, kuriems gydymas TVA buvo nesėkmingas, turėjo bent vieną atsparumą lemiančią mutaciją (RAS). Atitinkamai, tik 18 proc. pacientų, kuriems gydymas buvo nesėkmingas, nebuvo nustatyta RAS. Daugiau nei trečdaliui pacientų (36 proc.) nustatytas viena RAS, 22 proc. - dvi, o beveik ketvirtadaliui (24 proc.) nesėkmingai gydytų pacientų bet kuriame iš tikslinių genų buvo trys ar daugiau RAS. (26)

c. Pradinis viruso kiekis

Didelė pradinė viruso koncentracija gali būti siejama su potencialia gydymo nesėkme. Randomizuoto kontroliuojamo EGALITE tyrimo metu, palyginus sutrumpinto 8 savaičių elbasviro/grazopreviro gydymo kurso veiksmingumą su standartinė 12 savaičių elbasviro/grazopreviro gydymo schema HCV-1b užsikrėtusiems pacientams, kuriems nustatyta nedidelio laipsnio kepenų fibrozė, nustatyta, kad didelis pradinis HCV kiekis (>1 500 000 TV/ml) gali prisidėti prie nepasiekto virusologinio atsako gydant TVA. (27)

1.4 Kiti veiksniai

a. Gydomo režimo laikymasis

LHC gydymo TVA tyrimai rodo, kad yra labai svarbus griežtas vaistų vartojimo režimo laikymasis norint pasiekti ilgalaikį virusologinį atsaką ir sumažinti atsparumo vaistams vystymąsi. (28) Tačiau JAV atliktame tyrime buvo atskleista, kad net 22 proc. pacientų arba nutraukė gydymą, arba negrįžo virusologinio atsako įvertinimui po gydymo. (29)

Su pacientu susiję neigiamą įtaką gydymo režimo laikymuisi turintys veiksniai: priklausomybė, buvęs vaistų vartojimo režimo ar apsilankymų pas gydytoją grafiko nesilaikymas, psichikos sveikatos sutrikimai, benamystė, susirūpinimas dėl šalutinio vaistų poveikio, gretutinės lydinčios ligos, bendro gydymo svarbos suvokimo trūkumas. Su medicinos sistema susijusios kliūtys: aukšta vaistų kaina, transporto problemos, tablečių vartojimo našta, ribavirino įtraukimas į gydymo schemas.

Teigiamą poveikį gydymo režimo laikymuisi turintys su pacientu susiję veiksniai: gydymosi režimo laikymasis praeityje, sužinojimas apie LHC gydymo galimybę iš žiniasklaidos ar savo paties iniciatyva gydytis, noras pasveikti nuo virusinės infekcijos, aktyvus gydymo siekimas; medicinos sistemos veiksniai: paciento edukacija, palaikymas, skambučiai ir elektroniniai laiškai, konsultacijos dėl priklausomybės, nukreipimas specialistui, minimalūs vaistų šalutiniai poveikiai. (30)

b. Vaistų tarpusavio sąveika

Dauguma TVA yra kitų vaistų pernešėjų ir CYP fermentų substratai ir inhibitoriai, todėl gali pasireikšti vaistų tarpusavio sąveikos, įtakojančios gydymo efektyvumą.

Kardiovaskulinę sistemą veikiančios vaistai

Statinai yra kelių vaistų pernešėjų, tokių kaip P-gp, BCRP, OATP1B1 ir CYP fermentų, substratai. Statinus vartojant kartu su TVA, padidėja statinų ekspozicija plazmoje (angl. *area under the curve (AUC)*), todėl padidėja toksiškumo, pavyzdžiui, miopatijos, rizika. Būtina koreguoti bei atidžiai stebėti statinų nepageidaujamą poveikį. (31)

Antiaritminis preparatas amiodoronas sukelia kliniškai reikšmingų vaistų tarpusavio sąveikų su sofosbuviru turinčiais TVA deriniais: kartu vartojant amiodoroną ir sofosbuvirą pasitaiko sunkios bradikardijos atvejų. (31)

Kadangi visi naujieji geriamieji antikoagulantai yra P-gp substratai, o apiksabanas ir rivaroksabanas taip pat yra BCRP ir CYP3A substratai, gali padidėti toksiškumo rizika, kai šie vaistai derinami su TVA. Tai gali sukelti kraujavimą. Šios klasės vaistai neturėtų būti vartojami kartu su TVA arba turėtų būti vartojami atsargiai ir atidžiai stebint, kai nėra galimybės naudoti kito antikoagulianto. (31)

Vaistai nuo tuberkuliozės

Visos dabartinės HCV infekcijos gydymo schemas yra kontraindikuotinos skirti kartu su rifampicinu, rifabutinu ir rifapentinu, nes visi šie vaistai yra stiprūs CYP3A4 induktoriai. Pavyzdžiui, tiek sofosbuviro, tiek velpatasviro AUC buvo sumažintos 72 proc. ir 82 proc., o didžiausia vaisto koncentracija serume – 77 proc. ir 71 proc. Vartojant kartu su rifampicinu 600 mg vieną kartą per parą. Paciento, sergančio LHC ir tuberkulioze gydymas yra sudėtingas, kadangi rifampicinas yra dabartinio tuberkuliozės gydymo pagrindas. (32)

Prieštraukuliniai vaistai

Pirmosios kartos prieštraukuliniai vaistai (pvz., karbamazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis) yra stiprūs CYP3A4 ir P-gp induktoriai. Šie vaistai gerokai sumažina TVA poveikį juos vartojant kartu, todėl gali sumažėti virusologinis veiksmingumas. Dėl šios priežasties šie vaistai nerekomenduojami arba kontraindikuotini su visais HCV infekcijai skirtais TVA deriniais. (2) Jei nėra galimybės skirti kito antiepilepsinio gydymo, optimaliausias HCV infekcijos gydymas yra sofosbuviras su padidinta daklatasviro doze. (33)

Rūgštingumą mažinantys vaistai

Rūgštingumą mažinantys vaistai, tokie kaip protonų siurblio inhibitoriai ir histamino H₂ receptorių antagonistai, yra skrandžio pH veikiantys vaistai. Tiek ledipasviro, tiek velpatasviro absorbcija priklauso nuo pH. Velpatasviro yra silpna bazė, kuri netirpsta vandenyje (pH 7), o tirpumas padidėja esant pH 2. Ledipasviro tirpumas taip pat priklauso nuo pH, jis šiek tiek tirpsta esant pH 2,3, bet praktiškai netirpsta esant pH 4-7,5. (32)

Antiretrovirusiniai vaistai

Antiretrovirusiniai vaistai turi didelį vaistų tarpusavio sąveikos potencialą dėl CYP3A ir vaistų pernešėjų indukcijos arba slopinimo. Nenukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai turi

indukcinį poveikį, daugiausia CYP3A4. Sustiprinti proteazės inhibitoriai yra CYP3A, OATP ir P-gp inhibitoriai. Sofosbuvirą/velpatasvirą galima vartoti kartu su bet koku antiretrovirusinių vaistų deriniu, įskaitant sustiprintus proteazės inhibitorius atazanavirą, darunavirą ir lopinavirą (stiprintą ritonaviru arba kobicistatu), nekeičiant dozės, nes kliniškai reikšmingų sofosbuviro/velpatasviro farmakokinetikos skirtumų nepastebėta. (32)

Imunosupresantai

Imunosupresantas ciklosporinas sukelia vaistų tarpusavio sąveiką, kadangi yra stiprus OATP1B1 inhibitorius. Buvo nustatyta, kad grazopreviro, glekapreviro ir voksilapreviro AUC reikšmingai padidėjo, kai buvo vartojami kartu su ciklosporinu. Kad būtų išvengta šių vaistų tarpusavio sąveikos pasekmių, galima taikyti terapinę vaistų stebėseną, kai nėra kitų gydymo TVA galimybių. (32)

Takrolimuzas yra CYP3A4 substratas, todėl jo AUC padidėjo po bendro vartojimo su elbasviru/grazopreviru ir glekapreviru/pibrentasviru dėl CYP3A4 slopinimo. Gali prireikti papildomo stebėjimo arba dozės keitimo, kadangi takrolimuzo terapinis intervalas yra siauras. Reikšmingų farmakokinetinių sąveikų su sofosbuviru/daklatasviru, sofosbuviru/ledipasviru, sofosbuviru/velpatasviru ir sofosbuviru/velpatasviru/voksilapreviru neturėtų kilti, nes jie neturi įtakos CYP3A4 ir takrolimuzui. (32)

Nesėkmingo gydymo sprendimo būdai

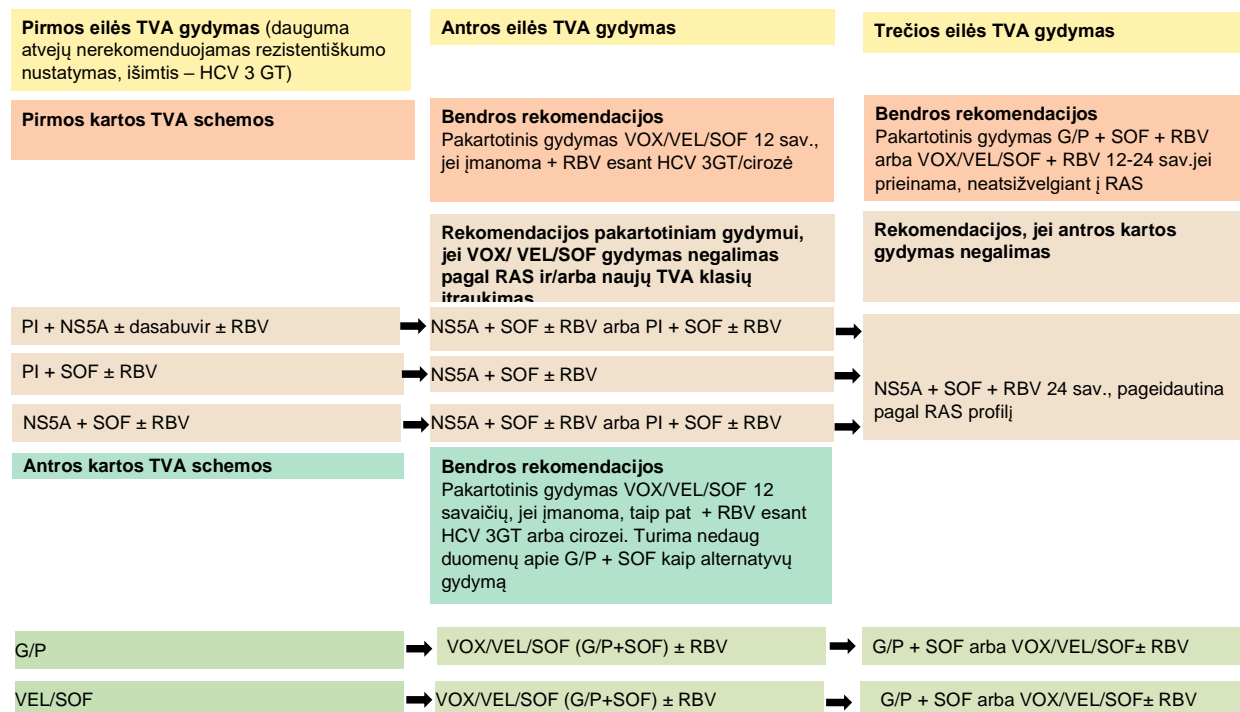
2.1 Atsparumą lemiančių mutacijų nustatymas ir pakartotinis gydymas

Antrosios kartos gydymo strategijos turėtų apimti TVA derinius, nukreiptus į skirtingus viruso baltymus bei su skirtingais atsparumo profiliais. Dėl pangenotipinio aktyvumo ir aukšto barjero viruso atsparumo vystymuisi sofosbuviras tapo daugelio rekomenduojamų gydymo schemų pagrindu pacientams, kuriems pirminis gydymas TVA buvo neveiksmingas. (2 pav.) Šis nukleozidinis NS5B polimerazės inhibitorius yra veiksmingas daugumai pacientų, nepaisant gydymo istorijos, išskyrus pacientus, užsikrėtusius HCV padermėmis, kurios įgyja sofosbuvirui atsparumą lemiančią mutaciją S282T.

Remiantis realaus pasaulio duomenimis naudojant voksilaprevirą/velpatasvirą/sofosbuvirą su ribavirinu ir be jo, įvairių šalių kohortose po pakartotinio gydymo SVA rodikliai siekė 91-96 proc. Nors skirtinguose tyrimuose HCV genotipų pasiskirstymas ir pacientų, sergančių kepenų ciroze,

skaičius labai nevienodas, remiantis tyrimais su didesniu pacientų skaičiumi, galima manyti, kad HCV 3A genotipas ir kepenų cirozė yra silpni neigiami atsako prognozės veiksniai - SVA rodikliai atitinkamai 81-92 proc. ir 81-90 proc. (3 Lentelė). Taip pat buvo įrodyta, kad pacientams, sergantiems paskutinės stadijos inkstų liga, taip pat sergantiems dekompensuota kepenų ciroze, sofosbuviro ir voksilapreviro vartojimas buvo saugus. (5)

Atsparumo mutacijų nustatymas po nesėkmingos tiesioginės antivirusinės terapijos galėtų būti naudingas pacientams, kurie dėl ribotų galimybių negali būti gydomi vienos tabletės trigubu režimu. (2)



2 pav. Bendrosios rekomendacijos dėl pakartotinio gydymo pacientams, kuriems nepavyko pasiekti virusologinio atsako gydant TVA deriniais be interferono. Rekomendacijos pagal išankstinį gydymą pirmos ar antros kartos TVA preparatais ir pagal pirmos ar antros kartos TVA preparatų prieinamumą. G/P - glekapreviras/pibrentasviras; RBV - ribavirinas; SOF - sofosbuviras; VEL - velpatasviras; VOX - voksilapreviras. (5)

3 Lentelė. SVA rodikliai po gydymo VOX/VEL/SOF ± RBV po buvusios gydymo TVA nesėkmės. (5)

Tyrimas	Pakartotinas gydymas	Pacientai, n	Cirozė (%)	SVA visi (%)	SVA cirozė (%)	SVA HCV GT3a (%)	SVA VEL/SOF nesėkmė (%)
<i>Bourliere et al.</i>	VOX/VEL/SOF	263	46	96	93	95	Nėra duomenų
<i>Degasperi et al.</i>	VOX/VEL/SOF ±R	169	44	96	91	92	94
<i>Llaneras et al.</i>	VOX/VEL/SOF	135	34	95	89	80	Nėra duomenų
<i>Belperio et al.</i>	VOX/VEL/SOF	551	35	91	90	91	83
<i>Papaluca et al.</i>	VOX/VEL/SOF	91	78	90	90	89	90
<i>Vermehren et al.</i>	VOX/VEL/SOF ±R	102	27	98	100	100	100
<i>Smith et al.</i>	VOX/VEL/SOF	144	40	91	81	81	74
<i>Janjua et al.</i>	VOX/VEL/SOF ±R	191	15	95	88	92	89
<i>Flamm et al.</i>	VOX/VEL/SOF	176	79	94	Nėra duomenų	Nėra duomenų	95

SOF - sofosbuviras; VEL - velpatasviras; VOX – voksilapreviras, R – ribavirinas; GT – genotipas.

2.2 Nauji vaistai

Aprašomieji realaus pasaulio tyrimai rodo, kad daugiau nei 90 proc. pacientų, sergančių lėtine HCV infekcija, yra išgydomi TVA deriniais. Nepaisant to, keletas iššūkių išlieka. Turbūt svarbiausias iš jų yra ribota prieiga prie gydymo žemo ekonominio lygio šalyse bei tam tikrų grupių pacientams, turintiems ribotą sveikatos draudimą ar piktnaudžiaujantiems švirkščiamaisiais narkotikais, aukšto ekonominio lygio šalyse. Viena iš ribotos prieigos priežasčių yra didelės vaistų kainos. Taigi,

nepaisant TVA sėkmės, kuriami nauji vaistai, kurie galėtų pagerinti pacientų priežiūrą ir prisidėti prie globalios infekcijos eradikacijos. Be tiesiogiai veikiančių antivirusinių vaistų, mokslininkai kuria preparatus, skirtus stimuliuoti priešvirusinį imuninį atsaką. Pavyzdžiui, terapinės vakcinos gali būti naudojamos siekiant sustiprinti T-ląstelių atsaką į virusą, o neutralizuojantys antivirusiniai antikūnai išvengti transplantatų HCV infekcijos. Klinikinių tyrimų metu terapinės vakcinos pasižymėjo ribotu efektyvumu. Plačiai neutralizuojantys monokloniniai antikūnai buvo sėkmingi užkertant kelią HCV infekcijai – buvo įrodyta, kad monokloniniai antikūnai prieš HCV apvalkalo glikoproteiną E2 apsaugo nuo kepenų transplantato infekcijos atskirai arba kartu su TVA.

Kiti kuriami preparatai yra nukreipti į žmogaus organizmo veiksnius, reikalingus virusinei infekcijai. HCV infekcijos modelių tyrimai padėjo suprasti viruso gyvavimo ciklą ir leido atrasti junginius, nukreiptus į hepatocitus, reikalingus HCV gyvavimo ciklui, vadinamus į šeimininką nukreiptais veiksniais (angl. *Host-targeting agents (HTA)*). Ląstelių ir gyvūnų modelių tyrimai rodo, kad į šeimininką nukreipti veiksniai pasižymi plačiu antivirusiniu aktyvumu ir genetiniu barjeru atsparumui vaistams, galimai dėl mažo mutacijų greičio žmogaus ląstelėse. Į šeimininką nukreipti veiksniai turi sinergistinį poveikį su TVA ir yra veiksmingi prieš jiems atsparias HCV padermes. Keletas jų yra toliau tiriami ir vertinami atliekant 2 ir 3 fazės tyrimus. (11)

2.3 Prevencija

a. Vakcinos

Vakcinos prieš HCV sukūrimas vis dar lieka iššūkiu. Tai ypač svarbu norint sumažinti sergamumą LHC tarp vartojančių švirksčiamuosius narkotikus, kadangi jų gydymo prieinamumas ir gydymo režimo laikymasis yra riboti. (34) Viena iš pagrindinių kliūčių kuriant vakciną yra genetinis HCV kintamumas kiekviename šeimininke, dėl kurio susidaro subrūšys, prieš kurias po vakcinacijos susidarę antikūnai yra neveiksmingi. Neseniai atliktame II fazės tyrime, kuriame dalyvavo 548 asmenys, turintys didelę HCV infekcijos riziką, buvo įvertintas 2 rekombinantinių vakcinų, koduojančių HCV nestruktūrinius baltymus, veiksmingumas. Nors buvo išmatuotas T-ląstelių atsakas prieš koduotus nestruktūrinius baltymus, nebuvo užkirstas kelias lėtinei HCV infekcijai. (35)

b. Pakartotinio užsikrėtimo prevencija

Sisteminė apžvalga parodė, kad HCV pakartotinio užsikrėtimo dažnis praėjus 5 metams po HCV eradikavimo buvo 0,95 proc. mažos rizikos populiacijoje, 10,7 proc. didelės rizikos grupėje (tarp

kalinių ir asmenų, kurie vartoja švirkščiamuosius narkotikus) ir iki 15,0 proc. pacientų, kurie turi HCV ir ŽIV koinfekciją. (36) Akivaizdu, kad didelės rizikos grupėms reikėtų taikyti multidisciplininius metodus. Gydytas kaip prevencija, po kurio sumažėja HCV rezervuaras populiacijos lygmeniu, yra svarbiausia gydymo strategijos kryptis, kurią reikėtų taikyti. (4)

HCV reinfekcijos dažnio mažinimo metodai:

- Žalos sumažinimas:
 - Adatų ir švirkštų keitimo programa
 - Pakaitinė opioidų terapija
- Integruota pagalba:
 - Psichinės sveikatos vertinimas
- Edukacija:
 - Konsultavimas
 - Tarpusavio pagalba
- Stebėjimas po gydymo:
 - Reguliarus pakartotinio užsikrėtimo riziką turinčiųjų HCV RNR testavimas
- Pakartotinis reinfekcijos gydymas (37)

KLINIKINIAI ATVEJAI

1 klinikinis atvejis

Pacientas yra 46 m. vyras. Pirmą kartą anti-HCV (+) aptikti 2013 m. 19 metų amžiaus sirgo gelta, tuo metu vartojo švirkščiamuosius narkotikus, buvo įkalinimo įstaigoje. Neoperuotas, vartojo antidepresantus Flunaxol. 2013 m. diagnozuotas LHC, nustatyta 3A HCV genotipo infekcija. Atlikta kepenų biopsija: HAI-4 balai, F-II (pagal Metavir), patvirtintas lėtinis hepatitas C su II stadijos kepenų fibroze. 2014 m. skirtas 24 sav. trukmės LHC gydymas PEG-IFN α -2a/RBV. Kadangi virusologinio atsako nepasiekta, 2015 m. skirtas antras 48 sav. trukmės gydymo kursas PEG-IFN α -2a/RBV. Virusologinio atsako vėl nepasiekta. 2018 m. 16 sav. gydytas Maviret (Glekapreviras 100 mg/Pibrentasviras 40 mg), kuris taip pat buvo neefektyvus. 2021 m. skirtas dar vienas 12 sav. trukmės gydymo kursas Velpanat (Sofosbuviras 400 mg/Velpatasviras 100 mg). Po kiekvieno gydymo po 1-2 mėn. vėl buvo aptinkama HCV-RNR, stebimas kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas.

Pacientui 2021 m. atliktuose tyrimuose nustatyti aktyvaus LHC požymiai: ALT - 288 U/L, AST - 135 U/L, GGT - 85 U/L, bendras bilirubinas - 12.6 μ mol/l, AFP - 2.52 kU/l, ŽIV (-), HBsAg (-), anti-HBcor (-), anti-HBs (+), titras - 22.92 mTV/ml, anti-HCV (+), HCV-RNR (+), nustatyta 3A HCV genotipo infekcija su nedidele viremija - 90 100 TV/ml. Atliktas pilvo ultragarsinis tyrimas, elastografija: Fibroscan: 8,8 kPa (IQR/med. 20proc.), lėtinio kepenų pakenkimo (steatozė/fibrozę) sonovaizdas.

Kadangi pacientui nustatyta 3A HCV genotipo infekcija ir F-II-III fibrozė (pagal Metavir), anksčiau keturis kartus nesėkmingai gydytas įvairiais antivirusinių vaistų deriniais, 2022.01.05 dar kartą paskirtas antivirusinis LHC gydymas Maviret (Glekapreviras 100 mg/Pibrentasviras 40 mg) po 3 tab. x 1 k./d. ir Sofosbuviru po 400 mg po 1 tab. x 1 k/d deriniu. Gydymas pradėtas 2022.01.06 ir tęstas 12 sav. Gydymo pabaigoje pasiekta virusologinė LHC remisija: ALT - 26 U/L, AST - 30 U/L, GGT - 21 U/L, HCV-RNR (-).

Po 3 mėn. nuo gydymo Maviret ir Sofosbuviro deriniu pabaigos nustatyta, kad pacientas pasveiko po buvusio LHC: ALT - 19 U/L, AST - 27 U/L, GGT - 45 U/L, HCV RNR (-).

Tolimesnis ambulatorinis infektologo stebėjimas nutrauktas.

Atvejo aptarimas

Pacientui būdingi HCV infekcijos rizikos veiksniai: yra kalėjęs įkalinimo įstaigoje, vartojęs švirkščiamuosius narkotikus. Pacientui po nesėkmingo gydymo PEG-IFN α -2a/RBV skirtas pirmos eilės gydymas proteazės ir NS5A inhibitoriais (Glekapreviru 100 mg/Pibrentasviru 40 mg) 16 sav. (pagal EASL rekomendacijas – 12 sav.) taip pat buvo neveiksmingas. Parinktas antros eilės gydymas 12 sav. kitu NS5A inhibitoriumi ir kitos klasės vaistu, NS5B inhibitoriumi (Velpastasviru 100 mg/Sofosbuviru 400 mg). Virusologinio atsako taip pat pasiekti nepavyko. Galiausiai buvo skiriamas gydymas 3 klasių TVA 12 sav. Glekapreviru 100 mg/Pibrentasviru 40 mg ir Sofosbuviru 400 mg. Pasiektas stabilus virusologinis atsakas, prilygstantis pasveikimui po buvusio LHC. Jei išliktų rizikos veiksnių, lemiančių pakartotinio užsikrėtimo HCV riziką, pacientas turėtų būti periodiškai testuojamas (atliekant HCV RNR tyrimą) dėl pakartotinio užsikrėtimo galimybės įvertinimo.

2 klinikinis atvejis

Pacientas yra 48 m. vyras. 2017 m. diagnozuotas LHC, nustatyta didelė viremija: 331 275 000 TV/ml, 3A HCV genotipo infekcija. Gelta nesirgo. Pacientui taip pat diagnozuotas ankilozuojantis spondilitas. Pacientą vargino kaklinės ir juosmeninės stuburo dalies skausmai, rytinis sustingimas, funkcijos sumažėjimas.

2021 m. konsultuotas gastroenterologo, išliko didelė viremija: HCV-RNR - 15 000 000 TV/ml. Atlikta kepenų elastografija (Fibroscan), nustatyta F-II (pagal Metavir). Paskirtas antivirusinis LHC gydymas Maviret (Glekapreviru 100 mg/Pibrentasviru 40 mg), gydymas tęstas 8 sav. 2022.08.03 konstatuota, kad virusologinio atsako nepasiekta: ALT - 47 U/L, AST - 35 U/L, CRB - 48.41 mg/l, leukoc. - $10.73 \times 10^9/l$, Hb - 141 g/l, tromb. - $300 \times 10^9/l$, aptikta HCV-RNR (+). Atsiųstas infektologo konsultacijai dėl pakartotinio gydymo po nesėkmingos antivirusinės terapijos. 2022.10.07 atlikta kepenų elastografija (Fibroscan): 8.9 kPa, F-III (pagal Metavir). Pacientui atliktuose tyrimuose nustatyti aktyvaus LHC požymiai: ALT - 43 U/L, AST - 33 U/L, GGT - 21 U/L, bendras bilirubinas - 3,0 $\mu\text{mol/l}$, AFP - 1,45 kU/l, ŽIV (-), HBsAg (-), anti-HBcor (-), anti-HBs (-), HCV-RNR 12700000 TV/ml.

Pacientas buvo gydomas Medroliu, Meloksikamu, Etorikoksibu, Perindopriiliu, Tolperizonu, kurių suderinamumas su Sofosbuviro/Velpatasviro deriniu geras. Kadangi pacientui nustatyta 3A HCV genotipo infekcija ir F-III fibrozė pagal Metavir, anksčiau nesėkmingai gydytas Maviret (Glekapreviras 100 mg/Pibrentasviras 40 mg), 2022.10.07 paskirtas antivirusinis LHC gydymas Velpanat (Sofosbuviras 400 mg/Velpatasviras 100 mg) po 1 tab. x 1 k./d. Gydymas pradėtas 2022.11.04 ir tęstas 12 sav. Gydymo pabaigoje (2023.02) pasiekta virusologinė LHC remisija: ALT - 23 U/L, AST - 23 U/L, HCV-RNR (-). Stabilus virusologinis atsakas bus įvertintas po 3 mėn. (2023.05).

Atvejo aptarimas

Pacientui pirmos eilės gydymas proteazių ir NS5A inhibitoriais (Glekapreviru 100 mg/Pibrentasviru 40 mg) buvo neveiksmingas. Po gydymo nesėkmės pacientui parinktas antros eilės gydymas kitu NS5A inhibitoriumi ir kitos klasės vaistu, NS5B inhibitoriumi (Velpatasviru 100 mg/Sofosbuviru 400 mg), po kurio pasiekta virusologinė remisija.

3 klinikinis atvejis

Pacientas yra 67 m. vyras. 2020 m. diagnozuotas LHC. 2020.07.28 atlikta kepenų biopsija, išvada: lėtinis aktyvus virusinis hepatitas: HAI = 7 (Pagal Ishak), F-III (pagal Metavir). 2020 m. skirtas 8 sav. trukmės gydymo kursas Maviret (Glekaprevir 100 mg/Pibrentasvir 40 mg). Gydymo pabaigoje viremijos neaptikta: 2020.11.26 HCV-RNR (-), buvo laikoma, kad pacientas pasveiko nuo buvusio LHC. 2021.10.15 kontrolinio tyrimo metu nustatyta HCV RNR (+) su didele viremija 8 630 000 TV/ml, todėl konstatuotas LHC recidyvas.

Pacientui nustatyta mišrios etiologijos (virusinės C ir metabolinės kilmės) kepenų cirozė, kepenų funkcijos nepakankamumas - A laipsnio pagal Child-Pugh skalę. Pacientas teigė, kad paskutinius 5 metus alkoholio nebevartojo. Atlikta cholecistektomija.

2021 m. atliktuose tyrimuose nustatyti lėtinio aktyvaus C hepatito požymiai: ALT - 34 U/L, AST - 33 U/L, GGT - 18 U/L, albuminas - 43 g/l, bendras bilirubinas - 14,1 μmol/l, AFP - 2,38 kU/l, ŽIV (-), anti-HBcor (-), HCV-RNR - 9 250 000 TV/ml, nustatyta 2A/C HCV genotipo infekcija. Pilvo organų echoskopijos išvada: lėtinio kepenų pakenkimo (fibrozė/cirozė) sonovaizdas. Fibroscan: 11,8 kPa (IQR/med.14proc.).

Po nesėkmingo pirmojo 8 sav. trukmės gydymo kurso Glekaprevir 100 mg/Pibrentasvir 40 mg deriniu, pacientui paskirtas pakartotinis 12 sav. trukmės gydymas: Maviret (Glekapreviras 100 mg /Pibrentasviras 40 mg) po 3 tab. 1 k/d. kartu su Sofosbuviru 400 mg po 1 tab. 1 k/d.

Pabaigus gydymo kursą ir po 12 sav. stebėjimo HCV-RNR neaptikta, konstatuota, kad pasiekta stabili virusologinė LHC remisija, prilygstanti pasveikimui po buvusio LHC: 2022.03.17 HCV-RNR (-), 2022.06.23 HCV-RNR (-).

Atvejo aptarimas

Pacientui diagnozuota kepenų cirozė, kepenų funkcijos nepakankamumas A laipsnio pagal Child-Pugh skalę. Prieš TVA erą tai būtų neigiamą įtaką gydymo sėkmei turėjęs veiksnys, tačiau pacientams užsikrėtusiems HCV ir kuriems nustatyta kepenų cirozė vartojant TVA, pavyksta pasiekti aukštą SVA rodiklį, tai yra pasveikti po buvusios infekcijos.

Pacientui gydymas proteazių ir NS5A inhibitoriais buvo neveiksmingas. Galimai gydymas buvo taikytas per trumpą laiką. Pacientas buvo gydytas 8 savaites. Pagal EASL rekomendacijas iki šiol negydytiems pacientams, užsikrėtusiems 2 genotipo HCV ir sergantiems kompensuota (Child-

Pugh A) kepenų ciroze, turėtų būti skiriamas glekapreviro ir pibrentasviro derinys 12 savaitių. Po gydymo nesėkmės pacientui parinktas pakartotinis gydymas, pridodant naujos klasės vaistą – NS5B inhibitorių (Sofosbuvirą), po pakartotinio gydymo kurso pasiektas virusologinis atsakas.

4 klinikinis atvejis

Pacientas yra 40 m. vyras. HCV infekcija buvo diagnozuota dar moksleiviui 2001 m. Tuomet sonoskopiškai nustatyta hepatomegalija ir hepatosteatozė. Tyrimuose aptikti buvusio kontakto su HBV ir HCV infekcija serologiniai žymenys: anti-HBc (+), anti-HBs (+), anti-HCV (+). Vaikystėje patyrė rankos traumą, operuotas, ilgai gydytas stacionare. Švirkščiamųjų narkotikų nevartojo, alkoholiu nepiktnaudžiauja, nerūko, augina keturis vaikus. Kraujo donoru nebuvo. Nežinoma, ar gavo kraujo perpylimą vaikystėje. Tėvas sirgo gelta.

2001.07.03 buvo atlikta punkcinė kepenų biopsija: HAI-4, F-II (pagal Ishak). Dėl minimalių histologinių pokyčių antivirusinis gydymas neskirtas. 2007 m. konsultuotas infektologo, tuomet skundėsi silpnumu, pračiuoptos padidėjusios kepenys. Tyrimuose nustatyti LHC požymiai: ALT – 123 U/L, AST – 53 U/L, ŠF – 95 U/L, protrombino laikas 139%, anti-HAV (-), anti-HBc (+), anti-HCV (+), HCV-RNR – 4 380 000 TV/ml -> 453 000 TV/ml, 3A HCV genotipo infekcija. 2008 m. sonoskopiškai nustatyta hepatosplenomegalija ir hepatosteatozė. Bandyta pakartotinai atlikti punkcinę kepenų biopsiją, bet dėl procedūros komplikacijų, biopsija nepaimta. 2012 m. konsultuotas hematologo dėl leukemoidinės reakcijos, ŽIV (-), hematologinio susirgimo nedidino. Nuo 2008 iki 2018 m. infektologo konsultacijoms nesilankė.

2018 m. pacientas skundėsi silpnumu ir nuovargiu. Tyrimuose išliko aktyvaus LHC požymiai: ALT - 50.78 U/L, AST - 27.86 U/L, GGT - 31.17 U/L, bendras bilirubinas - 28.41 μmol/l, kreatininas - 84.77 μmol/l, ŽIV (-), anti-HAV (-), anti-HBs (+), titras > 1000 mTV/ml, HCV-RNR (+), 3A HCV genotipo infekcija su didele viremija - 3 660 000 TV/ml. 2018.03.07 atlikta kepenų elastografija (Fibroscan): 8.1 kPa. Paskiepytas nuo HAV infekcijos. 2019.09.17 sonoskopiškai nustatyta kepenų hemangioma. 2019.09.17 atliktuose tyrimuose išliko aktyvaus LHC požymiai: ALT - 56.86 U/L, AST - 37.34 U/L, CRB - 0.69 mg/l, Hb - 161 g/l, leukoc. - 6.38 x 10⁹/l, tromb. - 205 x 10⁹/l. 2019.09.17 atlikta kepenų elastografija (Fibroscan): 5.4 kPa.

Kadangi pacientui nustatyta 3A HCV genotipo infekcija ir F-II fibrozė pagal Metavir, anksčiau negydytas, 2019.09.17 paskirtas antivirusinis LHC gydymas Maviret (Glekapreviras 100 mg/Pibrentasviras 40 mg) po 3 tab. x 1 k/d. Gydymas pradėtas 2019.09.18 ir tęstas 8 sav. Gydymo

pabaigoje pasiekta virusologinė LHC remisija: ALT - 17.13 U/L, HCV-RNR (-). 2019.11.15 atlikta kepenų elastografija (Fibroscan): 4.6 kPa. Po 3 mėn. stebėjimo konstatuotas LHC recidyvas: ALT - 37.6 U/L, HCV-RNR - 1 790 000 TV/ml.

2020.12.08 atlikta kepenų elastografija (Fibroscan): 9.8 kPa (atitinka F-III pagal Metavir). Pacientui 2020.12.08 atliktuose tyrimuose išliko aktyvaus LHC požymiai: ALT - 61 U/L, AST - 35 U/L, GGT - 22 U/L, bendras bilirubinas - 19.29 μ mol/l, kreatininas - 81 μ mol/l, AFP - 2.44 kU/L, cholesterolis - 2.42 mmol/l, ŽIV (-), HCV-RNR - 12 300 000 TV/ml.

2021.01.28 atliktuose laboratoriniuose tyrimuose kepenų uždegimo požymiai išliko: ALT – 71 U/L, AST – 36 U/L, GGT – 30 U/L, bendras bilirubinas – 17,74 μ mol/l. Kadangi pacientui nustatyta 3A HCV genotipo infekcija ir F-II-III fibrozė (pagal Metavir), anksčiau nesėkmingai gydytas Maviret, 2021.01.28 paskirtas antivirusinis LHC gydymas Sofosbuvir 400 mg/Velpatasvir 100 mg deriniu po 1 tab. x 1 k/d. Vaistus pacientas įsigijo pats iš Indijos. Gydymas tęstas 3 mėn. Gydymo pabaigoje (2021.02) pasiektas virusologinis atsakas: HCV-RNR (-), tačiau po 12 sav. stebėjimo (2021.07) konstatuotas virusologinis recidyvas: ALT - 90 U/L, AST - 50 U/L, HCV-RNR - 20 600 000 TV/ml.

2021 m. atliktas pilvo ultragarsinis tyrimas, elastografija: kepenų kontūras lygus, kampai aštrūs, audinys tolygus, echogeniškumas padidėjęs, echolaidumas nepakitęs. FibroScan 9,5 kPa (IQR/med 28 proc.) Išvada: Neženkli hepatomegalija. Lėtinės kepenų ligos sonoskopiniai požymiai.

Tęsimas ambulatorinis infektologo stebėjimas ir hepatoprotekcinis gydymas Silimarinu po 280 mg/d. Planuojamas antivirusinis LHC gydymo kursas Sofosbuviro ir Maviret deriniu.

Atvejo aptarimas

Pacientui pirmos eilės gydymas proteazių ir NS5A inhibitoriais (Glekapreviru 100 mg/Pibrentasviru 40 mg) buvo neveiksmingas. Po nesėkmingo gydymo pacientui paskirtas pakartotinis gydymas kitu NS5A inhibitoriumi ir kitos klasės vaistu, NS5B inhibitoriumi (Velpatasviru 100 mg/Sofosbuviru 400 mg). Visgi, ir po šio gydymo nebuvo pasiektas virusologinis atsakas. Kaip trečios eilės gydymas pacientui būtų rekomenduojamas gydymas Glekapreviras/Pibrentasviras + Sofosbuviras arba Voksilapreviras/Velpatasviras/Sofosbuviras \pm Ribavirinas. (5) Jei šis gydymas neprieinamas, pakartotinį šio paciento gydymą tokiu atveju būtų galima optimizuoti remiantis atsparumą lemiančių mutacijų tyrimais. (38)

Taip pat svarbu įvertinti tai, kad šis pacientas yra turėjęs kontaktą su HBV, HCV infekcijos gydymo metu galima HBV reaktyvacija. HBsAg (-), anti-HBc (+) pacientams, gydomiems TVA, todėl rekomenduojama gydant TVA kas mėnesį tikrinti ALT ir, jei ALT padidėja, skiriami HBV infekcijos tyrimai HBsAg ir HBV DNR. (2)

DARBO PRAKTINIS PRITAIKYMAS

Medicina sparčiai vystosi gydymo personalizavimo kryptimi. Ne išimtis ir LHC gydymas: per du dešimtmečius LHC gydymas keitėsi nuo vienos visiems pacientams skiriamos gydymo schemos iki sudėtingo individualiai pritaikyto gydymo. Standartinis gydymas voksilapreviru/velpatasviru/sofosbuviru, skiriamas anksčiau gydymo TVA nesėkmę patyrusiems pacientams, šiandien vis dar yra labai brangus ir daugeliui pacientų sunkiai prieinamas. Nesėkmingas pakartotinis gydymas kitomis ne tokiomis veiksmingomis gydymo schemomis – finansinė našta valstybei ir žala paciento sveikatai. Norint to išvengti, galima optimizuoti nesėkmę gydant patyrusių pacientų gydymą, įdiegiant viruso atsparumo mutacijų tyrimus į kasdienę praktiką. Remiantis viruso atsparumo mutacijų tyrimais būtų galima individualiai kiekvienam pacientui parinkti tinkamą gydymo schemą, net ir turint ribotas gydymo galimybes.

IŠVADOS

Tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistai yra labai veiksmingas LHC gydymas, stabilus virusologinis atsakas pasiekiamas daugiau nei 95 proc. gydytų pacientų, net ir anksčiau laikytose sunkiai išgydomų pacientų grupėse. Visgi, apie 5 proc. pacientų patiria gydymo nesėkmę. Atsparumą lemiančios mutacijos yra pagrindinė gydymo TVA nesėkmės priežastis. 12 savaičių trukmės gydymas voksilapreviru/velpatasviru/sofosbuviru (glekapreviru/pibrentasviru + sofosbuviru) ± ribavirinu šiuo metu yra standartinis gydymas pacientams, kuriems ankstesnis gydymas TVA deriniais buvo nesėkmingas. Galima tikėtis, kad net ir šiuo atveju SVA rodiklis bus apie 90 proc. Pacientams, kuriems pirmasis kursas TVA buvo nesėkmingas, gali būti atliekami genetiniai tyrimai nustatant mutacijų, susijusių su atsparumu, buvimą ir tipą. Tai gali padėti pasirinkti optimalią pakartotinio gydymo schemą, ypač jei gydymas voksilapreviru/velpatasviru/sofosbuviru (glekapreviru/pibrentasviru + sofosbuviru) ± ribavirinu nėra prieinamas. Taip pat būtina įvertinti individualius paciento veiksnius, įtakančius natūralią ligos eigą ir atsaką į gydymą, kaip genetika, gretutinės ligos ir vartojami vaistai, ir pabrėžti gydymo režimo laikymosi svarbą. Būtina ir toliau tyrinėti hepatito C virusą ir jo sukeltos infekcijos eigą –

taip bus galima pasiekti dar didesnio gydymo individualizavimo, ir sukurti naujas veiksmingas gydymo ir prevencijos priemones. Šiuolaikiniai inovatyvūs vaistai pasižymi itin aukštu veiksmingumu, todėl norint pasiekti visišką HCV infekcijos eradikaciją dabar labai svarbu išaiškinti užsikrėtusius asmenis ir juos nedelsiant integruoti į gydymą, o nesėkmę patyrusių pacientų pakartotinis gydymas turėtų būti individualizuotas.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Hepatitis C [Internet]. [cited 2022 Aug 3]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018 Aug 1;69(2):461–511.
3. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med.* 2017 Jun;376(22):2134–46.
4. Huang CF, Yu ML. Unmet needs of chronic hepatitis C in the era of direct-acting antiviral therapy. *Clin Mol Hepatol.* 2020 Jul;26(3):251–60.
5. Sarrazin C. Treatment failure with DAA therapy: Importance of resistance. *J Hepatol.* 2021 Jun 1;74(6):1472–82.
6. Dietz J, Müllhaupt B, Buggisch P, Graf C, Peiffer KH, Matschenz K, et al. Long-term persistence of HCV resistance-associated substitutions after DAA treatment failure. *J Hepatol.* 2022 Aug;S0168827822030161.
7. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection [Internet]. [cited 2022 Sep 15]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241550345>
8. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet.* 2016 Sep 10;388(10049):1081–8.

9. Erman A, Wong WWL, Feld JJ, Grootendorst P, Krahn MD. The health impact of delaying direct-acting antiviral treatment for chronic hepatitis C: A decision-analytic approach. *Liver Int.* 2020;40(1):51–9.
10. Etzion O, Dahari H, Yardeni D, Issachar A, Nevo-Shor A, Cohen-Naftaly M, et al. Response guided therapy for reducing duration of direct acting antivirals in chronic hepatitis C infected patients: a Pilot study. *Sci Rep.* 2020 Oct 20;10(1):17820.
11. Baumert TF, Berg T, Lim JK, Nelson DR. Status of Direct-acting Antiviral Therapy for HCV Infection and Remaining Challenges. *Gastroenterology.* 2019 Jan;156(2):431–45.
12. Verna EC, Morelli G, Terrault NA, Lok AS, Lim JK, Di Bisceglie AM, et al. DAA therapy and long-term hepatic function in advanced/decompensated cirrhosis: Real-world experience from HCV-TARGET cohort. *J Hepatol.* 2020 Sep 1;73(3):540–8.
13. Krassenburg LAP, Maan R, Ramji A, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Clinical outcomes following DAA therapy in patients with HCV-related cirrhosis depend on disease severity. *J Hepatol.* 2021 May 1;74(5):1053–63.
14. Corson M, Moch A, Saab S. Hepatitis C Virus Treatment in Patients With Chronic Kidney Disease and in Kidney Transplant Recipients. *Gastroenterol Hepatol.* 2018 May;14(5):280–5.
15. Gobran ST, Ancuta P, Shoukry NH. A Tale of Two Viruses: Immunological Insights Into HCV/HIV Coinfection. *Front Immunol.* 2021 Aug 12;12:726419.
16. Patel SV, Jayaweera DT, Althoff KN, Eron JJ, Radtchenko J, Mills A, et al. Real-world efficacy of direct acting antiviral therapies in patients with HIV/HCV. *PLoS ONE.* 2020 Feb 13;15(2):e0228847.
17. Mavilia MG, Wu GY. HBV-HCV Coinfection: Viral Interactions, Management, and Viral Reactivation. *J Clin Transl Hepatol.* 2018 Sep 28;6(3):296–305.
18. Mohammed Abdul MK, Snyder HS, Chunduru M, Lee SMK, Satapathy SK. Hepatitis C Virus in the Elderly in the Direct-Acting Antiviral Era: from Diagnosis to Cure. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2020;12(3):296–309.

19. Backus LI, Shahoumian TA, Belperio PS, Winters M, Prokunina-Olsson L, O'Brien TR, et al. Impact of IFNL4-ΔG genotype on sustained virologic response in hepatitis C genotype 1 patients treated with direct-acting antivirals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018 Sep;92(1):34–6.
20. Pedergrana V, Irving WL, Barnes E, McLauchlan J, Spencer CCA. Impact of IFNL4 Genetic Variants on Sustained Virologic Response and Viremia in Hepatitis C Virus Genotype 3 Patients. *J Interferon Cytokine Res*. 2019 Oct 1;39(10):642–9.
21. Keikha M, Eslami M, Yousefi B, Ali-Hassanzadeh M, Kamali A, Yousefi M, et al. HCV genotypes and their determinative role in hepatitis C treatment. *VirusDisease*. 2020 Sep 1;31(3):235–40.
22. Shahnazarian V, Ramai D, Reddy M, Mohanty S. Hepatitis C virus genotype 3: clinical features, current and emerging viral inhibitors, future challenges. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(5):541–51.
23. Zeng H, Li L, Hou Z, Zhang Y, Tang Z, Liu S. Direct-acting Antiviral in the Treatment of Chronic Hepatitis C: Bonuses and Challenges. *Int J Med Sci*. 2020 Mar 15;17(7):892–902.
24. Hezode C, Reau N, Svarovskaia ES, Doehle BP, Shanmugam R, Dvory-Sobol H, et al. Resistance analysis in patients with genotype 1–6 HCV infection treated with sofosbuvir/velpatasvir in the phase III studies. *J Hepatol*. 2018 May 1;68(5):895–903.
25. Liu Z, Mao X, Wu J, Yu K, Yang Q, Suo C, et al. World-wide Prevalence of Substitutions in HCV Genome Associated With Resistance to Direct-Acting Antiviral Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2021 Sep;19(9):1906-1914.e25.
26. Popping S, Cento V, Seguin-Devaux C, Boucher CAB, de Salazar A, Heger E, et al. The European Prevalence of Resistance Associated Substitutions among Direct Acting Antiviral Failures. *Viruses*. 2021 Dec 22;14(1):16.
27. Huang CF, Hung CH, Cheng PN, Bair MJ, Huang YH, Kao JH, et al. An Open-Label, Randomized, Active-Controlled Trial of 8 Versus 12 Weeks of Elbasvir/Grazoprevir for

Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1b Infection and Mild Fibrosis (EGALITE Study): Impact of Baseline Viral Loads and NS5A Resistance-Associated Substitutions. *J Infect Dis.* 2019 Jul 19;220(4):557–66.

28. Côco LT, Silva GF, Romeiro FG, Cerqueira AT de AR. Factors associated with hepatitis C treatment adherence: an integrative review. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2022 Apr 22;27:1359–76.
29. Marshall MC, Herrera JL. Lack of Patient Compliance in Real-World Practice Negatively Affects Sustained Viral Response Rates to Direct Acting Agent Therapy for Hepatitis C. *Dig Dis Sci.* 2018 Dec 1;63(12):3228–32.
30. Rogal SS, McCarthy R, Reid A, Rodriguez KL, Calgaro L, Patel K, et al. Primary Care and Hepatology Provider-Perceived Barriers to and Facilitators of Hepatitis C Treatment Candidacy and Adherence. *Dig Dis Sci.* 2017 Aug 1;62(8):1933–43.
31. Smolders EJ, ter Horst PJG, Wolters S, Burger DM. Cardiovascular Risk Management and Hepatitis C: Combining Drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2019 May 1;58(5):565–92.
32. Smolders EJ, Jansen AME, ter Horst PGJ, Rockstroh J, Back DJ, Burger DM. Viral Hepatitis C Therapy: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations: A 2019 Update. *Clin Pharmacokinet.* 2019 Oct 1;58(10):1237–63.
33. van Seyen M, Smolders EJ, van Wijngaarden P, Drenth JPH, Wouthuyzen-Bakker M, de Knegt RJ, et al. Successful HCV treatment of patients on contraindicated anti-epileptic drugs: Role of drug level monitoring. *J Hepatol.* 2019 Mar;70(3):552–4.
34. Liang TJ, Ward JW. Hepatitis C in Injection-Drug Users — A Hidden Danger of the Opioid Epidemic. *N Engl J Med.* 2018 Mar 29;378(13):1169–71.
35. Page K, Melia MT, Veenhuis RT, Winter M, Rousseau KE, Massaccesi G, et al. Randomized Trial of a Vaccine Regimen to Prevent Chronic HCV Infection. *N Engl J Med.* 2021 Feb 11;384(6):541–9.

36. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016 Mar 15;62(6):683–94.
37. Martinello M, Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ, Matthews GV. Management of acute HCV infection in the era of direct-acting antiviral therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul;15(7):412–24.
38. Vermehren J, Susser S, Dietz J, von Hahn T, Petersen J, Hinrichsen H, et al. PS103 - Retreatment of Patients who Failed Daa-Combination Therapies: Real-World Experience from a Large Hepatitis C Resistance Database. *J Hepatol*. 2016 Jan 1;64(2, Supplement):S188.
39. tyrimu-vertinimas-ir-ju-pamatiniai-biologiniu-verciu-intervalai-2021-08-02_2597.pdf [Internet]. [cited 2023 Feb 25]. Available from: https://www.santa.lt/uploads/ECB/content_1627902502/tyrimu-vertinimas-ir-ju-pamatiniai-biologiniu-verciu-intervalai-2021-08-02_2597.pdf

PRIEDAI

1 priedas. Pacientų charakteristika prieš gydymą

Paciento nr.	Amžius	Lytis	Pirmą kartą aptikta anti-HCV (+)	HCV genotipas	ŽIV/HBV statusas	Kepenų fibrozė	Gyvenimo anamnezė	Vartojami vaistai
1	46 m.	Vyras	2013 m.	3A	ŽIV (-) HBsAg (-), anti-HBcor (-), anti-HBs (+)	2013 m. HAI-4, F-II	19 m. sirgo gelta, vartojo švirkščiamuosius narkotikus, buvo įkalinimo įstaigoje.	Flunaxol
2	48 m.	Vyras	2017 m.	3A	ŽIV (-) HBsAg (-), anti-HBcor (-), anti-HBs (-)	2021 m. Fibroscan: F-II	Diagnozuotas ankilozuojantis spondilitas, gelta nesirgo.	Medrolis, Meloksicamas, Etorikoksibas, Perindoprilis, Tolperizonas
3	67 m.	Vyras	2020 m.	2A/C	ŽIV (-) HBsAg (-), anti-HBcor (-), anti-HBs (+)	2020 m. HAI - 7, FIII	Kepenų cirozė mišri (c virusinė ir metabolinė); KFN- A laipsnio, alkoholio nevirtoja 5 metus.	Livosil, Essentiale Forte, Prostatol Uno
4	40 m.	Vyras	2001 m.	3A	ŽIV (-), HbsAg (-), anti-HBc (+), anti-HBs (+)	2001 m. HAI-4, F-II 2018 m. FII	Vaikystėje patyrė rankos traumą, operuotas, ilgai gydytas stacionare. Švirkščiamųjų narkotikų nevirtoja, alkoholiu nepiktnaudžiauja, nerūko, kraujo donoru nebuvo, nežino, ar gavo kraujo perpylimą vaikystėje, tėvas sirgo gelta.	-

2 priedas. Pacientų gydymas ir atsakas į gydymą

Paciento nr. / Gydymas	1	2	3	4
Gydymas PEG-IFN α -2a/RBV	2014 m. 24 sav.	-	-	-

	PEG-IFN α -2a/RBV 2015 m. 48 sav. PEG-IFN α -2a/RBV			
Atsakas į gydymą	HCV-RNR (+)	-	-	-
Pirmos eilės TVA gydymas	2018 m. 16 sav. GLE 100 mg/PIB 40 mg	2021 m. 8 sav. GLE100 mg/PIB 40 mg	2020 m. 8 sav. GLE 100 mg/PIB 40 mg	2019 m. 8 sav. GLE 100 mg/PIB 40 mg
Atsakas į gydymą	HCV-RNR (+)	HCV-RNR (+)	2020.11.26 HCV-RNR (-); 2021.10.15 HCV-RNR (+)	2019.11 HCV-RNR (-) 2020.02 HCV-RNR (+)
Antros eilės TVA gydymas	2021 m. 12 sav. SOF 400 mg/VEL 100 mg	2022 m. 12 sav. SOF 400 mg/VEL 100 mg	2021 m. 12 sav. GLE/PIB 100 mg/40 mg + SOF 400 mg	2021 m. 12 sav. SOF 400 mg/VEL 100 mg
Atsakas į gydymą	HCV-RNR (+)	HCV-RNR (-) x 1 k. Kontrolė po 12 sav.	HCV-RNR (-) x 2 k.	2021.02 HCV-RNR (-) 2021.07 HCV-RNR (+)
Trečios eilės TVA gydymas	2022 m. 12 sav. GLE 100 mg/PIB 40 mg + SOF 400 mg			Planuojamas gydymo kursas GLE 100 mg/PIB 40 mg + SOF 400 mg
Atsakas į gydymą	HCV-RNR (-) x 2 k.			

3 priedas. Klinikinių atvejų aprašymuose minėtų laboratorinių tyrimų normos (39)

Laboratoriniai rodiklis	Norma
Bendras kraujo tyrimas	
Leukocitai (LEU)	4,0-9,8 x10 ⁹ /l
Trombocitai (PLT)	140-450 x10 ⁹ /l
Hemoglobinas (Hb)	V. 128-160 g/l
	M. 117-145 g/l
Biocheminiai tyrimai	
Protrombino laikas	70 – 140 proc.
Alaninaminotransferazė (ALAT)	≤40 U/l
Aspartataminotransferazė (ASAT)	≤40 U/l
γ-glutamiltansferazė (GGT)	≤36 U/l
Bilirubinas, bendras	<21 μmol/l
Šarminė fosfatazė (ŠF)	40-150 U/l
α-Fetoproteinas (AFP)	0–10 kU/ml
Albuminas	35 – 52 g/l
Cholesterolis	< 5,2 mmol/l
Kreatininas	V. 64 – 104 μmol/l
	M. 49 – 90 μmol/l
C reaktyvus baltymas (CRB)	≤ 5 mg/l

4 priedas. VULSK leidimas atlikti klinikinių atvejų aprašymus



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. A. Utkui
mf@mf.vu.lt

2022-10-25 Nr. SR- 5938
| 2022-10-05 Nr. GR-8560

urte.lisaite@mf.stud.vu.lt

DEL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Urtė Lisaite** rengdama mokslinį darbą „Nesėkmė gydant lėtinį hepatitą C tiesiogiai veikiančiais antivirusiniais vaistais, priežastys, sprendimo būdai: atvejų pristatymas ir literatūros apžvalga“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė L. Jančorienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktoriaus valdymui pavaduotoja
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

G. Burneikaitė greta.burneikaite@santa.lt

Santaros klinika, 2,
L. J. 01006 Vilnius

Tel. (+370) 236 5000
Faksas (+370) 236 5111

Įsakymeto svetainė: santa.lt
El. p. info@santa.lt

Daugumėnų kaimiškoji ir šilgėnų žemišė mokyklų įrengimo
kodas 124364561, PVM mokėtojo kodas LT243645610