

SOUČASNÉ MOŽNOSTI LÉČBY VIROVÝCH HEPATITID

doc. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob, Lékařská fakulta MU a FN, Brno

Virové hepatitidy představují i v současnosti závažný zdravotnický problém, a to zejména v rozvojových zemích. Léčba akutních virových hepatitid je pouze symptomatická. Pro léčbu chronické hepatitidy B máme v České republice k dispozici čtyři účinné preparáty – pegylovaný interferon alfa-2a, konvenční interferon alfa, lamivudin a adenovir dipivoxil. Standardem léčby chronické hepatitidy C je kombinace pegylovaného interferonu alfa a ribavirinu.

Klíčová slova: virová hepatitida, pegylovaný interferon alfa, konvenční interferon alfa, lamivudin, adefovir dipivoxil, ribavirin.

CURRENT TREATMENT OF VIRAL HEPATITIS

Viral hepatitis still represents a serious health problem above all in the developing countries. The treatment of acute viral hepatitis is only symptomatic. For the treatment of chronic hepatitis B four have been licensed in the Czech Republic – pegylated interferon alpha-2a, standard interferon alpha, lamivudine and adefovir dipivoxil. Treatment with pegylated interferon alpha and ribavirin is now the standard of chronic hepatitis C therapy worldwide.

Key words: viral hepatitis, pegylated interferon alpha, standard interferon alpha, lamivudine, adefovir dipivoxil, ribavirin.

Úvod

Virové hepatitidy (VH) pronásledují člověka od nepaměti. **Akutní virové hepatitidy** jsou nejčastějšími jaterními onemocněními v celosvětovém měřítku a vedou k 1–2 milionům úmrtím ročně. U některých typů je možný i chronický průběh – onemocnění trvá déle než půl roku a projevuje se jako **chronická hepatitida, jaterní cirhóza či rakovina jater**. Následkem chronických forem onemocnění umírá ročně dalších několik milionů osob. Neméně důležité jsou i ekonomické ztráty spojené s pracovní neschopností, léčbou i eventuální invalidizací. Virové hepatitidy představují tedy i začátkem 21. století velmi závažný zdravotnický problém, který se týká i naší republiky.

V současnosti je známo 6 virů, které vyvolávají virové hepatitidy. Rozeznáváme proto virovou hepatitidu A, B, C, D, E a G. V České republice se běžně vyskytují pouze virové hepatitidy A, B a C. Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v posledních 10 letech je uveden v **tabulce 1**. Virová hepatitida A nepřechází do chronicity, virové hepatitidy B a C ano, a tak jde o mnohem závažnější onemocnění. Proto se budu v dalším textu věnovat pouze těmto dvěma onemocněním.

Virová hepatitida B

Virová hepatitida B je jedním z nejzávažnějších zdravotnických problémů současnosti, a to především v rozvojových zemích světa. Odhadem se během svého života nakazí více než 2 miliardy osob virem hepatitidy B (HBV) a v současnosti je chronicky infikováno 350–400 milionů lidí (1, 7–9, 12). Na následky chronické infekce HBV, jaterní cirhózy a rakovinu jater, umírá 15–25% chronicky infikovaných osob. V celosvětovém měřítku to představuje ročně půl až jeden milion osob. Proto je hepatitida B celosvětově devátou až desátou nejčastější příčinou smrti.

Podle posledních sérologických přehledů, které proběhly v České republice v roce 2001, byla chronická infekce virem hepatitidy B prokázána u 0,56% našich občanů (10).

Léčba virové hepatitidy B

Léčba akutních virových hepatitid probíhá za hospitalizace na infekčních odděleních a klinikách a neliší se podle typů virových hepatitid. Spočívá ve fyzickém a psychickém zklidnění pacienta, dietě a podávání podpůrných léků, které mají zmírňovat nepříznivé projevy onemocnění, zabránit dalšímu poškození jaterních buněk a přispět k jejich regeneraci. Běžně se podávají infuze glukózy s vitamíny B,

C, eventuálně i K a roztoky aminokyselin. V naší republice je časté podávání různých hepatoprotektivních či hepatotonických látek v rámci léčby akutních i chronických virových hepatitid. Často přitom bývá zdůrazňován i význam pozitivní motivace pacienta ke spolupráci s lékařem prostřednictvím pravidelné podpůrné medikace. Nejčastěji podávaná hepatoprotektiva jsou rostlinného původu a jedná se především o esenciální fosfolipidy a silymarin (3, 5).

Pro léčbu chronické hepatitidy B máme v současnosti k dispozici čtyři účinné preparáty – pegylovaný interferon (IFN) alfa-2a, konvenční interferon alfa, lamivudin a adefovir dipivoxil (6).

Pegylovaný IFN alfa-2a (Pegasys) se podává v dávce 180 µg jednou týdně podkožně. Doba léčby je 48 týdnů u pacientů HBeAg pozitivních i negativních. Je neúčinnějším lékem ve smyslu pravděpodobnosti dosažení sérokonverze HBeAg/anti-HBe či setrvalého poklesu hladiny HBV DNA v séru pod hranici detekovatelnosti (u HBeAg negativní formy).

Doporučená dávka konvenčního IFN alfa (Roferon-A, Introna) je 5–10 milionů mezinárodních jednotek (MU) třikrát týdně subkutánně po dobu 4–6 měsíců, nebo denně po dobu 4 měsíců u HBeAg-pozitivních nemocných. U infekce HBeAg-mínus mutantním virem je doporučována delší doba léčby, zpravidla 12 měsíců.

Při léčbě lamivudinem (Zeffix) u dospělých, s kreatininovou clearancí > 50 ml/min, se denně podává 100 mg přípravku v jedné dávce. Doba podávání lamivudinu nebyla zatím jednoznačně stanovena. Většinou se udává, že by měla u infekce virem, který tvoří HBeAg, trvat do sérokonverze HBeAg/anti-HBe, ale nej-

Tabulka 1. Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v letech 1995–2004 (dle Epidatu)

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
VH A	1098	2083	1195	904	933	614	325	127	114	70
VH B	604	680	564	575	636	604	457	413	370	392
akutní VH C	209	262	225	319	329	319	276	213	182	197
chronická VH C	7	17	48	129	305	318	522	645	664	671

Legenda: VH = virová hepatitida

méně 1 rok. Pro snížení nebezpečí obnovení virové replikace po skončení léčby je vhodné podávat lamivudin ještě 3-6 měsíců po dosažení sérokonverze HBeAg/anti-HBe. U infekce HBeAg-mínus mutantním virem se obecně doporučuje léčba dlouhodobá, ve většině případů trvalá. Po vysazení léčby dochází velmi často k relapsu onemocnění, i když je v době léčby HBV DNA v séru opakovaně negativní při použití polymerázové řetězové reakce.

Doporučená dávka adefoviru dipivoxilu (Hepsera) je 10 mg denně. Tento lék je v České republice indikován pouze pro léčbu nemocných, u kterých se vyvinula v průběhu léčby mutanta viru rezistentní na lamivudin. Pro délku léčby adefovirem platí stejná doporučení jako pro léčbu lamivudinem. Jeho výhodou je účinnost i u mutací viru rezistentních na lamivudin a nízká frekvence vzniku rezistentních mutací na adefovir i při dlouhodobé léčbě.

Léčba nemocných s chronickou hepatitidou B antivirovými léky probíhá v jaterních poradnách infekčních, gastroenterologických nebo interních oddělení a klinik a je v naprosté většině případů ambulantní. Doporučená doba léčby se liší u pacientů, u kterých lze nebo nelze prokázat v krvi zvláštní projev infekce virem hepatitidy B – antigen HBeAg – **tabulka 2** (12).

Virová hepatitida C

Virová hepatitida C představuje v celosvětovém měřítku závažný zdravotnický problém.

Tabulka 2. Doporučená délka léčby chronické hepatitidy B (1)

	HBeAg pozitivní	HBeAg negativní
IFN alfa	4–6 měsíců	? nejméně 12 měsíců
Lamivudin	do sérokonverze HBeAg/anti-HBe nejméně 12 měsíců	? pravděpodobně déle než 12 měsíců
Adefovir dipivoxil	? asi jako lamivudin	? asi jako lamivudin

Podle kvalifikovaných odhadů jsou asi 3 % světové populace chronicky infikována virem hepatitidy C (HCV). V absolutních číslech to je více než 180 milionů nemocných, přičemž zhruba 4 miliony žijí v USA, 5 milionů v západní Evropě a 2 miliony v Japonsku. Infekce je nejčastější v Africe, Jižní Americe a jihovýchodní Asii, kde je pravděpodobně infikováno 10-20 % populace, místy (v Egyptě) i více. Vzhledem k tomu, že dosud nelze předcházet infekci HCV očkováním, je chronická hepatitida C problémem nejen rozvojových, ale i rozvinutých zemí světa.

Počet hlášených případů akutních a nově zjištěných chronických hepatitid C v České republice rok od roku narůstá, od 158 případů nově diagnostikovaných infekcí HCV v roce 1993 až po 868 případů v roce 2004. Skutečná čísla však budou výrazně vyšší, protože naprostá většina onemocnění probíhá bezpříznakově, a proto uniká pozornosti. Česká republika přesto patří mezi státy s relativně nízkým výskytem infekce HCV. Podle výsledků sérologických přehledů z roku 2001 jsou chronicky infikováni jen 0,2 % naší populace, tedy kaž-

dý 500. občan naší republiky. Lze však předpokládat, že sérologické přehledy tohoto typu nejsou schopny přesně posoudit výskyt onemocnění, které se vyskytuje výrazně častěji v určitých rizikových skupinách obyvatelstva než v běžné populaci, protože většina osob z těchto rizikových skupin není vyšetřena (10).

Léčba virové hepatitidy C

Virová hepatitida C je rozpoznána v akutním stadiu jen velmi zřídka. **Léčba akutní hepatitidy C** se nijak neliší od léčby jiných akutních virových hepatitid a je popsána v kapitole o akutní hepatitidě B.

Úspěšnost **léčby chronické hepatitidy C** se hodnotí podle trvalého vymizení viru z krve. Během uplynulého desetiletí vzrostla účinnost léčby z původních 5 % na současných 50–60 % u nemocných infikovaných typem 1 viru a 70–80 % u pacientů nakažených typy 2 nebo 3. Tohoto výborného léčebného úspěchu je dosahováno při použití **kombinace pegylovaného interferonu (Pegasys, Peginteron)**, který se podává jednou týdně formou podkožní injekce, a **ribavirinu**, který je

ve formě tablet nebo kapslí. Délky léčby je 48 týdnů při infekci typem viru 1, který v naší populaci jednoznačně převládá (zhruba 90% případů). Pokud je pacient infikován relativně příznivými typy viru 2 nebo 3, postačuje jen 24 týdnů léčby. Léčba je ambulantní a je většinou pacientů snášena uspokojivě, i když některé nežádoucí projevy léčby se objevují relativně často a mohou být někdy nepříjemné. Bezvadná spolupráce pacienta s lékařem je během léčby nezbytná a týká se zejména nutnosti pravidelných kontrol u lékaře specializovaného na léčbu jaterních chorob – hepatologa. Pacient musí brát oba léky v dávkách a intervalech, které mu tento lékař stanoví. Při splnění těchto podmínek jde o léčbu velmi účinnou a bezpečnou (2, 11).

Závěr

Bez nadsázky lze říci, že pacienti s virovými hepatitidami B a C jsou v České republice léčeni nejmodernějšími dostupnými prostředky. Léčba u nás se nijak neliší od léčebných postupů používaných v nejvyspělejších státech světa

a podobné jsou i její výsledky. Léčba je dostupná pro všechny pacienty, které ji potřebují a které je možné tímto způsobem léčit, a je plně hrazena zdravotními pojišťovnami. **Hlavním úkolem současnosti je aktivní vyhledávání**

a léčba nemocných s chronickými hepatitidami B a C dříve, než se u nich onemocnění dostane do pokročilých stádií, kdy je již kvalita a délka jejich života výrazně ovlivněna a léčebné možnosti omezené (4).

Literatura

1. Conjeevaram HS, Lok ASF. Management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2003; 38 (Suppl. 1): S90–S103.
2. Galský J, Husa P, Kūmpel P, Němeček V, Plišek S, Šperl J, Urbánek P, Volfová M (abecedně). Diagnostika a léčba chronické virové hepatitidy C (HCV). Doporučený postup České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství z roku 2002. Klin mikrobiol inf lék 2003; 9: 54–56.
3. Husa P, Husová L. Chronické virové hepatitidy v ordinaci praktického lékaře. Spolupráce praktika a hepatologa. 1. vyd. Praha: Triton 2002; 28s.
4. Husa P, Husová L. Hepatitida C. Diagnostické možnosti praktického lékaře z pohledu infektologa. Practicus 2004; 3: 258–260.
5. Husa P, Husová L. Virové hepatitidy. 1. vyd. Praha: Galén 2005, 247 s.
6. Husa P, Plišek S, Šperl J, Urbánek P (koordinátoři), Galský J, Hůlek P, Kūmpel P, Němeček V, Volfová M (abecedně). Diagnostika a léčba chronické virové hepatitidy B. Doporučený postup České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství – aktualizace červen 2005. Dostupné na <http://www.ceska-hepatologie.cz>.
7. Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1997; 337: 1733–1745.
8. Lok ASF, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000 – Summary of a workshop. Gastroenterology 2000; 120: 1828–1853.
9. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. AASLD Practice Guideline. Hepatology 2004; 39: 857–861.
10. Němeček V. Sérologický přehled ČR v roce 2001 – virová hepatitida A, B, C. Zprávy CEM 2003; 12: 55–61.
11. Strader DFB, Wright T, Thomas DL, Seeff L. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. AASLD Practice Guideline. Hepatology 2004; 39: 1147–1171.
12. The EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B, 13-14 September, 2002, Geneva, Switzerland. Consensus Statement (Long version). J Hepatol 2003; 39 (Suppl.1): S3–S25.