

Kombinovaná terapie chronické virové hepatitidy B, C a B+C



V. Pantea, C. Spanu, P. Jambei et al.
katedra infekčních chorob lékařské a farmakologické fakulty N. Testemitanu, Moldávie

Virové hepatitidy představují celosvětově významný problém, s nímž se potýkají miliony osob. V nedávné době byly do lékařské praxe zavedeny nové formy terapie, jež jsou však zatíženy kontraindikacemi a častými nežádoucími účinky. Pouze asi 30 až 40 procentům pacientů přináší antivirová léčba užitek.

Cílem prezentované kontrolované klinické studie bylo určit účinnost terapie chronické hepatitidy B (HVBC), chronické hepatitidy C (HVCC) a chronické hepatitidy B + C (HVBC + HVCC) kombinací Citomix + GUNA-Liver + Interferon γ 4CH.

Pacienti a metody

Do studie bylo zařazeno 33 pacientů, kteří byli rozděleni do dvou skupin: skupina A – 17 pacientů, kterým byla podávána kombinace Citomix + GUNA-Liver + Interferon γ 4CH; skupina B – 16 pacientů, jimž nebyla podávána žádná léčba.

Skupinu A (experimentální) tvořilo 9 mužů a 8 žen ve věku mezi 18 a 80 lety. Z nich 8 trpělo HVBC (od 1 do 13 let), u 7 pacientů byla stanovena diagnóza HVCC (od 1 do 9 let) a 2 pacienti měli HVBC + HVCC (první z nich je nemocný jeden rok, druhý trpí HVBC již 28 let a HVCC 2 roky).

Skupinu B (kontrolní) tvořilo 10 mužů a 6 žen ve věku mezi 27 a 72 lety. Z nich 6 trpělo HVBC (od 5 do 17 let), u 8 byla stanovena diagnóza HVCC (od 1 do 2 let), 2 pacienti měli HVBC + HVCC (u jednoho byly diagnostikovány obě dvě formy hepatitidy před 8 lety, druhý trpí HVBC již 10 let a HVCC 12 let).

Klinická a paraklinická vyšetření

U všech pacientů byla odebrána anamnéza a poté byli vyšetřeni poklepem jater a sleziny a poslechem hrudníku a srdce.

Laboratorní vyšetření – sérologické testy (HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc, HVBC anti-HVC, anti-HVC IgM HVCC), biochemické testy (ALT, AST, bilirubin, thymolový test, protrombinový index), klinické testy (krevní obraz) a zjištění stavu imunitního systému – byly provedeny na začátku terapie a po jejím ukončení. Terapie probíhala po dobu tří měsíců.

Způsob podávání léčivých přípravků pacientům ze skupiny A

1. měsíc léčby

1. Interferon γ 4CH: 20 kapek (pod jazyk) 2x denně (ráno a večer), hodinu před jídlem či hodinu po jídle. Léčivý přípravek se podával po dobu šesti následujících dnů v týdnu.

2. GUNA-Liver: 3 pelety (pod jazyk) 2x denně (ráno a večer), hodinu před jídlem či hodinu po jídle. Přípravek by se měl podávat 15 minut po podání Interferonu γ 4CH.

3. Citomix: 10 pelet (pod jazyk) 2x denně (ráno a večer) po dobu prvních pěti dnů, posléze 3 pelety 2x denně po dobu zbývajících 21 dnů (ráno a večer), 15 minut po podání přípravku GUNA-Liver. Tento přípravek se předepisuje na dobu šesti následujících dnů v týdnu.

2. a 3. měsíc léčby

1. Interferon γ 4CH: 20 kapek 2x denně (ráno a večer), po dobu 26 následujících dnů v měsíci. Přípravek by se měl podávat do 15 minut od podání přípravku GUNA-Liver.

2. Guna-Liver: 3 pelety 2x denně (ráno a večer), po dobu 26 následujících dnů v měsíci. Přípravek by se měl podávat do 15 minut od podání přípravku Citomix.

3. Citomix: 3 pelety 2x denně (hodinu před jídlem či hodinu po jídle), po dobu 26 následujících dnů v měsíci.

Výsledky

V tabulce 1 je uveden nízký výskyt symptomů, s výjimkou bolesti v pravém podžebří, astenie, hepatomegalie a splenomegalie. Velké množství klinických symptomů se objevovalo na začátku léčby u paci-



entů trpících HVBC, u nichž pozorujeme širší škálu příznaků v porovnání s pacienty s HVCC a HVBC + HVCC. Ke zmírnění symptomů došlo po třech měsících terapie.

Přehled symptomů u pacientů ze skupiny B (tabulka 2) vykazuje pouze nevýrazná zlepšení.

Analýza výsledků biochemických testů pacientů ze skupiny A (tabulka 3) vede k následujícím závěrům:

- hodnoty ALT se normalizovaly pouze u malého počtu pacientů;
- ke změnám hodnot bilirubinu došlo u pacientů trpících Gilbertovým syndromem (30 μmol/l a 24 μmol/l);
- ukazatele thymolového testu se nezměnily;
- protrombinový index byl u většiny pacientů zapojených do studie normální, snížil se o 70–80 % pouze u jednoho pacienta trpícího HVBC a dvou pacientů s HVCC.

V tabulce 4 jsou shrnuty referenční hodnoty pacientů ze skupiny B.

Tabulka 5 ukazuje, že hodnota HBeAg je u téhož pacienta vysoká na začátku i na konci terapie a nedošlo k sérokonverzi HBe-anti-HBe. Anti-HBs byl po ukončení terapie prokázán u dvou pacientů s HVBC a u jednoho pacienta s HVBC + HVCC. To naznačuje léčivé působení kombinace Citomix + GUNA-Liver + Interferon γ 4CH, což jsou léčivé přípravky, které zřejmě mají antivirový účinek. Hodnota anti-HVC IgM se při ukončení terapie nezměnila.

Data zahrnutá v **tabulce 6** ukazují nepřítomnost HBeAg u pacientů ze skupiny B. Údaje v tabulce 6 ukazují na imunosupresi T-buněk na začátku léčby pacientů trpících HVBC: III. stupeň 37,5 %, II. stupeň 50 %, doprovázený nárůstem B-lymfocytózy v 75 % případů.

U 37,5 % pacientů jsme pozorovali postupné zmírnění imunosuprese T-buněk, vedoucí až k dosažení normálních hodnot v okamžiku ukončení léčby. K B-lymfocytóze došlo v různé míře u 87,5 % pacientů. Imunosupresi III. řádu jsme zjistili u 14,3 % pacientů, II. řádu u 71,4 % pacientů, B-lymfocytóza byla II. řádu u 57,1 % pacientů. U 28,5 % pacientů s diagnózou HVCC došlo ke zvýšení hladiny CIC.

Ústupu imunosuprese až k dosažení normálních hodnot se podařilo dosáhnout

Symptom	Zahájení léčby			Ukončení léčby		
	HVBC n=8	HVCC n=7	HVBC+ HVCC n=2	HVBC n=8	HVCC n=7	HVBC+ HVCC n=2
Astenie	3 (37,5%)	-	1	1 (12,5%)	-	-
Bolest v pravém podžebří	5 (62,5%)	2 (28,5%)	-	1 (12,5%)	-	-
Závratě	2 (25%)	-	-	-	-	-
Myalgie	1 (12,5%)	2 (28,5%)	1	-	-	-
Artralgie	1 (12,5%)	2 (28,5%)	-	-	-	-
Nauzea	2 (25%)	-	1	-	-	-
Celková slabost	2 (25%)	-	-	-	-	-
Pruritus	1 (12,5%)	-	-	-	-	-
Hepatomegalie	6 (75%)	5 (71,7%)	2	2 (25%)	3 (43%)	1
Splenomegalie	5 (62,5%)	3 (43%)	1	1 (12,5%)	1 (14,3%)	1

Tabulka 1. Klinické symptomy a vývoj u pacientů ze skupiny A před zahájením terapie a po jejím skončení

Symptom	Zahájení léčby			Ukončení léčby		
	HVBC n=6	HVCC n=8	HVBC+ HVCC n=2	HVBC n=6	HVCC n=8	HVBC+ HVCC n=2
Astenie	5 (83%)	2 (25%)	-	4 (66,6%)	1 (12,5%)	-
Bolest v pravém podžebří	3 (50%)	5 (62%)	1	3 (50%)	2 (25%)	-
Závratě	-	1 (12,5%)	-	-	1 (12,5%)	-
Myalgie	1 (16,6%)	-	-	-	-	-
Artralgie	1 (16,6%)	2 (25%)	-	-	2 (25%)	-
Nauzea	1 (16,6%)	1 (12,5%)	-	1 (16,6%)	1 (12,5%)	-
Celková slabost	3 (50%)	2 (25%)	-	3 (50%)	1 (12,5%)	-
Pruritus	-	-	-	-	-	-
Hepatomegalie	5 (83%)	7 (87,5%)	1	5 (83%)	(87,5%)	1
Splenomegalie	5 (83%)	4 (50%)	2	5 (83%)	4 (50%)	2

Tabulka 2. Klinické symptomy a vývoj u pacientů ze skupiny B před zahájením terapie a po jejím skončení

Symptom	Zahájení léčby			Ukončení léčby		
	HVBC n=8	HVCC n=7	HVBC+ HVCC n=2	HVBC n=6	HVCC n=8	HVBC+ HVCC n=2
ALT(zvýšená hodnota)	7	6	2	5	2	1
AST(zvýšená hodnota)	5	4	1	5	4	1
Bilirubin (zvýšená hodnota)	1 <i>Gilbertův syndrom</i>	2 <i>Gilbertův syndrom</i>	-	2 <i>Gilbertův syndrom</i>	1 <i>Gilbertův syndrom</i>	-
Thymolový test (zvýšená hodnota)	4	5	1	4	5	1
Protrombinový index (hodnota snížena až o 70%)	1	2	1	1	1	1

Tabulka 3. Hodnoty biochemického vyšetření u pacientů ze skupiny A před zahájením terapie a po jejím skončení

Symptom	Zahájení léčby			Ukončení léčby		
	HVBC n=8	HVCC n=7	HVBC+ HVCC n=2	HVBC n=6	HVCC n=8	HVBC+ HVCC n=2
ALT(zvýšená hodnota)	4	5	1	4	4	1
AST(zvýšená hodnota)	4	4	-	4	5	1
Bilirubin (zvýšená hodnota)	3	1	-	3	-	-
Thymolový test (zvýšená hodnota)	3	1	2	1	2	-
Protrombinový index (hodnota snížena až o 70%)	2	3	2	2	2	-

Tabulka 4. Klinické symptomy a vývoj u pacientů ze skupiny B před zahájením terapie a po jejím skončení

Markery	Zahájení léčby			Ukončení léčby		
	HVBC n=8	HVCC n=7	HVBC+ HVCC n=2	HVBC n=6	HVCC n=8	HVBC+ HVCC n=2
HBeAG	1	-	-	1	-	-
Anti-HBe	7	-	2	7	-	2
Anti-HBs	-	-	-	2	-	1
Anti-HVC IgM	-	7	2	-	7	2

Tabulka 5. Markery (sérologické hodnoty) u pacientů ze skupiny A před zahájením terapie a po jejím skončení.

Markery	Zahájení léčby			Ukončení léčby		
	HVBC n=8	HVCC n=7	HVBC+ HVCC n=2	HVBC n=6	HVCC n=8	HVBC+ HVCC n=2
HBeAG	-	-	-	-	-	-
Anti-HBe	6	-	1	6	-	1
Anti-HBs	0	-	-	0	-	-
Anti-HVC IgM	-	6	1	-	6	1

Tabulka 6. Markery (sérologické hodnoty) u pacientů ze skupiny B před zahájením terapie a po jejím skončení.

Sledované údaje	Normální hodnoty	Zahájení léčby			Ukončení léčby		
		HVBC n=8	HVCC n=7	HVBC+ HVCC n=2	HVBC n=6	HVCC n=8	HVBC+ HVCC n=2
Leukocyty(10 ⁹ /l)	4,5-8,0	7,625±0,851	5,828±0,459	5,05±0,45	7,162±1,08	6,614±0,914	5,0±0,6
Lymfocyty(%)	22-38	31,625±2,499	32,142±3,261	40±4	35,125±3,286	33,428±3,379	35,5±0,5
Lymfocyty(10 ⁹ /l)	1,2-2,4	2,395±0,309	1,775±0,182	2,06±0,36	2,393±0,277	2,085±0,219	1,8±0,3
Lymfocyty Ta(%)	20-34	21,5±2,352	19±3,199	19,5±8,5	19,375±2,583	18,428±1,95	20,5±3,5
Lymfocyty Ta (10 ⁹ /l)	0,3-0,7	0,517±0,103	0,364±0,072	0,45±0,25	0,505±0,108	0,402±0,062	0,4±0,1
Lymfocyty Ttot (%)	55-75	45,625±3,035	40,857±2,364	40,5±1,5	45±4,246	45,285±4,892	53,5±19,5
Lymfocyty Ttot (10 ⁹ /l)	0,9-1,5	1,072±0,197	0,755±0,112	0,86±0,16	1,178±0,222	0,985±0,166	0,91±0,19
Lymfocyty Tterm (%)	0-5	4,75±2,335	4,571±1,862	6±4	0	0	0
Lymfocyty Tterm (10 ⁹ /l)	0-0,09	0,126±0,072	0,085	0,135±0,105	0	0	0
Lymfocyty TFR-E-RFC (%)	38-58	28,875±2,286	26,428±2,457	25±2	28,625±2,764	31,428±3,329	37,5±11,5
Lymfocyty TFR-E-RFC (10 ⁹ /l)	0,7-1,1	0,71±0,128	0,491±0,096	0,52±0,13	0,756±0,114	0,677±0,122	0,67±0,07
Lymfocyty TFS (%)	12-28	16,75±1,997	14,428±1,659	15,5±0,5	16,875±2,191	13,428±2,021	16±8
Lymfocyty TFS (10 ⁹ /l)	0,23-0,43	0,406±0,077	0,252±0,032	0,315±0,045	0,448±0,103	0,275±0,041	0,265±0,095
Lymfocyty EAC-RFC (%)	9-18	31±3,835	26,428±2,715	25,5±1,5	33,75±4,934	25,285±3,727	35,5±4,5
Lymfocyty EAC-RFC (10 ⁹ /l)	0,18-0,32	0,753±0,156	0,481±0,0850	0,525±0,125	0,873±0,178	0,482±0,053	0,655±0,185
CIC (U.E.)	≤ 60	42,625±8,635	72±29,125	67±22	41±9,924	51,166±34,821	33,5±26,5
LTL	4-7	7,78±0,718	8,422±1,080	5,95±0,55	6,756±0,753	7,171±0,722	5,85±1,85
T/B	2,0-5,0	1,632±0,204	1,628±0,124	1,6	1,512±0,182	2,028±0,395	1,625±0,775
TFR/TFS	2,0-4,0	1,992±0,370	2,0±0,303	1,6±0,2	1,862±0,265	2,442±0,218	2,675±0,5751

Tabulka 7. Imunologické laboratorní vyšetření u pacientů ze skupiny A před zahájením terapie a po jejím skončení

u 42,8 % pacientů, normalizace B-lymfocytózy při ukončení léčby u 57,1 % pacientů. U 42,8 % pacientů byla zjištěna tendence k nárůstu B-lymfocytózy I. řádu jako důsledek humorální reaktivity. Hodnota CIC se normalizovala v 85,7% případů a pouze u jednoho pacienta zůstala vysoká. Po ukončení léčby nebyly zjištěny žádné významné rozdíly u pacientů trpících HVBC + HVCC. Tento výsledek byl pravděpodobně ovlivněn nízkým počtem zúčastněných pacientů.

Tabulka 8 ukazuje, že u všech pacientů ze skupiny B přetrvává imunodeprese T-buněk II. a III. řádu (celkem 81,3 %) a B-lymfocytóza II. řádu v 68,7 % případů. Velké rozmezí hodnot CIC pozorujeme u 18,75 % pacientů na počátku léčby, s tendencí k nárůstu hodnoty v průběhu léčby u 43,7 % pacientů. Tato data potvrzují nutnost imunomodulační léčby.

Závěry

Kombinovaná terapie léčivými přípravky Citomix + Guna-Liver + Interferon γ 4CH přispívá:

1. ke zmírnění klinických symptomů u pacientů s diagnózou HVBC, HVCC a HVBC + HVCC;
2. ke zmenšení jater a sleziny;
3. k mírnému snížení hladiny ALT a AST;
4. k sérokonverzi HBsAg u dvou pacientů s diagnózou HVBC z osmi a jednoho pacienta s diagnózou HVBC + HVCC ze dvou;
5. k vytváření anti-HBs (ochranné protilátky) s HBsAg, což naznačuje možný antivirový účinek léčivých přípravků použitých v klinické studii.

U pacientů trpících HVCC bylo zjištěno anti HVC IgM se stejnou četností na začátku jako na konci léčby.

Bylo zjištěno zlepšení stavu imunitního systému, které bylo zřetelnější u pacientů s diagnózou HVCC.

Sledované údaje	Normální hodnoty	Zahájení léčby			Ukončení léčby		
		HVBC n=8	HVCC n=7	HVBC+ HVCC n=2	HVBC n=6	HVCC n=8	HVBC+ HVCC n=2
Leukocyty(10 ⁹ /l)	4,5-8,0	5,6±0,700	5,775±0,480	5,55±1,15	5,5±0,705	4,937±0,546	5,15±0,85
Lymfocyty(%)	22-38	34,333±2,333	35,625±2,87	40±7	39,333±4,247	36,125±2,247	34,5±4,5
Lymfocyty(10 ⁹ /l)	1,2-2,4	1,961±0,230	2,081±0,254	2,13±0,07	2,205±0,405	1,812±0,245	1,75±0,05
Lymfocyty Ta(%)	20-34	15,333±2,788	17,25±1,655	15,5±3,5	13,166±2,056	14,75±1,760	18,5±8,5
Lymfocyty Ta (10 ⁹ /l)	0,3-0,7	0,288±0,036	0,366±0,060	0,345±0,045	0,338±0,089	0,272±0,042	0,35±0,15
Lymfocyty Ttot (%)	55-75	42,666±4,038	37,125±1,949	41±2	34,666±3,938	34,875±3,943	39,5±9,5
Lymfocyty Ttot (10 ⁹ /l)	0,9-1,5	0,873±0,147	0,781±0,101	0,85±0,05	0,823±0,197	0,687±0,125	0,7±0,2
Lymfocyty Tterm (%)	0-5	0,666±0,494	0,5±0,5	1±1	0,166±0,372	0	0
Lymfocyty Tterm (10 ⁹ /l)	0-0,09	0,013±0,011	0,015±0,015	0,02±0,02	0,001±0,001	0	0
Lymfocyty TFR-E-RFC (%)	38-58	30,166±2,676	26,125±2,614	26,5±0,5	24,833±2,903	22,25±2,403	30±9
Lymfocyty TFR-E-RFC (10 ⁹ /l)	0,7-1,1	0,595±0,092	0,551±0,088	0,575±0,025	0,586±0,132	0,433±0,085	0,55±0,15
Lymfocyty TFS (%)	12-28	12,5±1,979	11,25±1,221	14,5±2,5	9,833±1,777	12,625±2,419	9,5±0,5
Lymfocyty TFS (10 ⁹ /l)	0,23-0,43	0,255±0,052	0,226±0,041	0,305±0,065	0,231±0,062	0,238±0,059	0,165±0,015
Lymfocyty EAC-RFC (%)	9-18	21,666±2,333	22,25±2,160	24,5±4,5	16,166±3,070	18,375±4,597	24,5±0,5
Lymfocyty EAC-RFC (10 ⁹ /l)	0,18-0,32	0,43±0,074	0,456±0,060	0,525±0,115	0,356±0,076	0,361±0,107	0,43±0,02
CIC (U.E.)	≤ 60	46,333±2,564	54,125±12,99	80±15	55,666±14,061	90,375±27,56	38,5±31,5
LTL	4-7	7,066±0,828	8,168±0,99	6,5±1	7,8±0,977	8,125±0,909	7,65±0,95
T/B	2,0-5,0	2,191±0,442	1,768±0,171	1,725±0,225	2,483±0,406	2,731±0,539	1,605±0,355
TFR/TFS	2,0-4,0	2,988±1,336	2,668±0,538	1,875±0,375	3,058±0,858	2,017±0,302	3,1±0,8

Tabulka 8. Imunologické laboratorní vyšetření u pacientů ze skupiny B před zahájením terapie a po jejím skončení