

Czy parametry laboratoryjne mogą być czynnikami predykcyjnymi skuteczności leczenia chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C

Can laboratory parameters be predictive factors for treatment effectiveness
of patients suffering from viral hepatitis C?

Agnieszka Badora-Rybicka¹, Marek Waluga², Joanna Musialik², Grzegorz Boryczka², Paulina Będkowska³, Marek Hartleb²

¹ Clinical and Experimental Oncology Department, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and
Institute of Oncology, Gliwice

² Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Wydział Lekarski w Katowicach
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

³ Oddział Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej
Szpital Wielospecjalistyczny w Jaworznie

STRESZCZENIE

WSTĘP: Złotym standardem terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (PWZW-C) w naszym kraju jest terapia skojarzona pegylowanym interferonem alfa (PEG-If- α) i rybawiryną.

Celem pracy była ocena różnic w wartościach poszczególnych parametrów morfologii krwi obwodowej oraz wyników badań biochemicznych w toku leczenia chorych z PWZW-C, u których osiągnięto i nie osiągnięto trwałej odpowiedzi wirusologicznej (*sustained virologic response* – SVR).

MATERIAŁ I METODY: 51 chorych (25 kobiet i 26 mężczyzn, średnia wieku $48,7 \pm 12,8$ roku) zakażonych genotypem 1b wirusa HCV podzielono na dwie grupy: pierwszą stanowili chorzy (41,2%) których terapia zakończyła się osiągnięciem SVR [SVR(+)], drugą stanowili pozostali chorzy [SVR(-)].

Przed rozpoczęciem terapii oraz po 12, 24, 48 tygodniach od rozpoczęcia, a następnie po 24 tygodniach od zakończeniu leczenia oceniano: stężenie hemoglobiny, hematokryt, liczbę erytrocytów, leukocytów oraz płytek krwi, aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), fosfatazy alkalicznej (ALP) oraz gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP), stężenie glukozy, bilirubiny, kreatyniny, kwasu moczowego, fT3, fT4, TSH, białka C-reaktywnego (CRP). Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu testów: ANOVA Friedmana, U Manna-Withneya oraz t-Studenta.

WYNIKI: Aktywność AspAT, AlAT w grupie była niższa w grupie SVR(+) od 12 tygodnia aż do 72 tygodnia. Aktywność GGTP była znacząco niższa w grupie SVR(+). Spadek stężenia TSH w 12 tygodniu oraz wzrost stężenia fT4 w 24 tygodniu leczenia był wyraźniejszy u osób SVR(+). Hematokryt osiągnął niższe wartości w grupie SVR(+) w 48 tygodni od włączenia i 24 tygodnie po zakończeniu terapii.

Received: 04.07.2014

Revised: 05.09.2014

Accepted: 18.10.2014

Published online: 01.07.2015

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Marek Waluga, Katedra i Klinika Gastroenterologii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, tel. +48 32 789 44 01, e-mail: mwaluga@sum.edu.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl

WNIOSKI: Chorzy leczeni z powodu PWZW-C rzadziej osiągają SVR w przypadku podwyższonej aktywności GGTP przed rozpoczęciem leczenia i utrzymywania się zwiększonej aktywności aminotransferaz w trakcie terapii. Korzystny wpływ może mieć utajona nadczynność tarczycy.

SŁOWA KLUCZOWE

interferon, SVR, przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby, rybawiryna

ABSTRACT

INTRODUCTION: The combined therapy of pegylated alpha interferon and ribavirin is a gold standard of chronic viral hepatitis C (cvhC) treatment.

AIM: The aim of the study is to evaluate the laboratory test differences between the group of cvhC patients which achieved and did not achieve sustained virologic response (SVR).

MATERIALS AND METHODS: 51 patients (25 women, 26 men, age 48.7 ± 12.8 years) were divided into two groups depending on SVR achievement. SVR was achieved in 41.2% of patients [(SVR(+)]. The concentration of hemoglobin, hematocrite, the number of erythrocytes, leucocytes, platelets, glucose, bilirubin, creatinin, uric acid, fT3, fT4, TSH, C-reactive protein (CRP), the activity of asparaginian and alaninian transaminases, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltranspeptidase, were estimated before the start of treatment and after 12, 24, 48 and 72 weeks after beginning it. Statistic analysis was performed by ANOVA of Friedmann, U Mann-Withney and t-Student tests.

RESULTS: The activity of AspAT, AlAT in the SVR(+) group was lower from the 12th week until the 72nd week of observation. GGTP activity was statistically significant lower in the SVR(+)group. The decrease in TSH concentration in the 12th week and the increase in fT4 concentration in week 24 was clearer in the SVR(+) group. The hematocrite was lower in the SVR(+) group in the 48th week from the beginning of therapy and 24 weeks after the end of it.

CONCLUSIONS: Patients treated with pegylated interferon $\alpha 2a$ and ribavirine due to cvhC rarely achieve SVR if the GGTP activity is higher before the treatment and if the aminotranferases activity is higher during therapy. Latent hyperthyreosis can be a good predictive factor.

KEY WORDS

interferon, SVR, chronic viral hepatitis, ribavirin

WSTĘP

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (PWZW-C) należy do głównych przyczyn postępującego uszkodzenia jej mięszu, a w konsekwencji jest jednym z najczęstszych wskazań do przeszczepienia tego narządu. Obecnie na przewlekłe PWZW-C choruje około 200 mln ludzi na całym świecie [1,2].

Terapia skojarzona pegylovanym interferonem alfa (PEG-If α) i rybawiryną jest nadal przyjętym standardem leczenia w naszym kraju [3,4,5,6,7]. Trwałą odpowiedź wirusologiczną (*sustained virologic response* – SVR) udaje się uzyskać u około 50% chorych zakażonych genotypami 1 lub 4 oraz u około 80% zakażonych genotypami 2 lub 3. Leczenie jest długotrwałe i może prowadzić do poważnych działań niepożądanych, które są przyczyną obniżenia jakości życia chorych, redukcji dawek leków bądź odstąpienia od terapii.

Problem zmian parametrów biochemicznych u chorych leczonych z powodu PWZW-C jest szeroko dyskutowany w literaturze, jednak uzyskane dotychczas wyniki nie są jednoznaczne. Temat ten wydaje się ważny wobec wprowadzania nowych metod terapii. Istotne jest przewidywanie powodzenia terapii u cho-

rego [8,9,10,11,12,13,14,15,16]. Znanyymi czynnikami pogarszającymi rokowanie są: zaawansowanie choroby wątroby, zakażenie genotypem 1 i 4 HCV (*Hepatitis cytomegalo-virus*), wysoka wiremia przed leczeniem, starszy wiek, płeć męska oraz otyłość i zespół metaboliczny.

Podstawą oceny skuteczności terapii i decyzje o jej kontynuacji jest obecnie wyłącznie odpowiedź wirusologiczna w trakcie trwania terapii. Mimo spełnienia kryteriów dobrej odpowiedzi, u części chorych po zakończeniu terapii dochodzi do nawrotu choroby. Dlatego też stale poszukuje się dodatkowych wskaźników pozwalających lepiej ocenić skuteczność prowadzonego leczenia. Łączna ocena wyników badań wirusologicznych oraz taniach, łatwo powtarzalnych i dostępnych wyników badań laboratoryjnych pozwoliłaby na korzystniejszą modyfikację terapii lub nawet jej przerwanie, aby uniknąć niepotrzebnego narażenia chorego na działania uboczne w toku nieefektywnego leczenia.

Celem pracy była ocena zmian parametrów hematologicznych oraz biochemicznych krwi obwodowej w grupie chorych na PWZW-C, leczonych pegylovanym interferonem $\alpha 2a$ (PEG-If $\alpha 2a$) oraz wykazanie potencjalnych różnic pomiędzy grupami chorych wyodrębnionymi na podstawie osiągniętego SVR.

MATERIAŁ I METODY

Do badania zakwalifikowano 51 chorych (25 kobiet i 26 mężczyzn) z potwierdzonym w biomolekularnym badaniu wirusologicznym (PCR – *polymerase chain reaction*) zakażeniem genotypem 1b HCV. Średni wiek chorych wynosił $48,7 \pm 12,8$ roku, a BMI $25,8 \pm 4,2$ kg/m².

Chorych podzielono na dwie grupy: SVR(+) i SVR(-), w zależności od osiągnięcia SVR, czyli braku obecności genomu wirusa w surowicy krwi po 24 tygodniach od zakończenia leczenia (72 tygodnie od rozpoczęcia terapii). Do grupy SVR(+) włączono 21 chorych (41,2%), do grupy SVR(-) 30 chorych (48,8%).

Z badania wykluczono chorych, u których stwierdzono oprócz PWZW-C inne choroby (metaboliczne, w tym cukrzycę, endokrynologiczne, infekcyjne, zapalne, układu krążenia) oraz chorych stosujących dodatkowo inne niż wymienione wcześniej leki. Wykluczono też chorych z PWZW-C z genotypem innym niż 1b oraz pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu nietolerancji leków lub nieosiągnięcia EVR (*early virologic response*).

Leczenie PEG-Ifa2a (*Pegasys, Roche, Switzerland*) 1 raz w tygodniu dawką wyjściową 180 µg oraz rybawiryną (*Copegus, Roche, Switzerland*) w dawce wyjściowej 800–1200 mg/dobę w zależności od masy ciała lub PEG-Ifa2b (*Pegintron, Schering Plough, USA*) w dawce wyjściowej 1,5 µg/kg/masy ciała oraz rybawiryną (*Rebetol, Schering Plough, USA*) w dawce wyjściowej 800–1200 mg/dobę w zależności od masy ciała prowadzono przez 48 tygodni. Redukcji dawek leków lub czasowego przerwania terapii dokonywano w zależności od wyników morfologii krwi obwodowej, zgodnie z charakterystyką producentów stosowanych leków.

Przed leczeniem oraz w czasie jego trwania (12, 24, 48 tydzień terapii oraz 24 tygodnie po zakończeniu) oceniano następujące parametry krwi obwodowej:

stężenie hemoglobiny, hematokryt, liczbę erytrocytów, leukocytów oraz płytek krwi, stężenie glukozy, bilirubiny, kreatyniny, kwasu moczowego, fT₃, fT₄, TSH, aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), fosfatazy alkalicznej (ALP), gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) oraz stężenie wyjściowe białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP).

Stopień włóknienia wątroby oceniono według cztero-stopniowej skali METAVIR, aktywność zapalną według skali Scheuera, a nasilenie stłuszczenia według skali Kleinaera w modyfikacji Brunta [17,18,19]. Analiza statystyczna została przeprowadzona przy użyciu testów: ANOVA Friedmana dla porównań podstawowych, U Manna-Whitneya dla zmiennych niezależnych oraz t-Studenta dla zmiennych zależnych. Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

WYNIKI

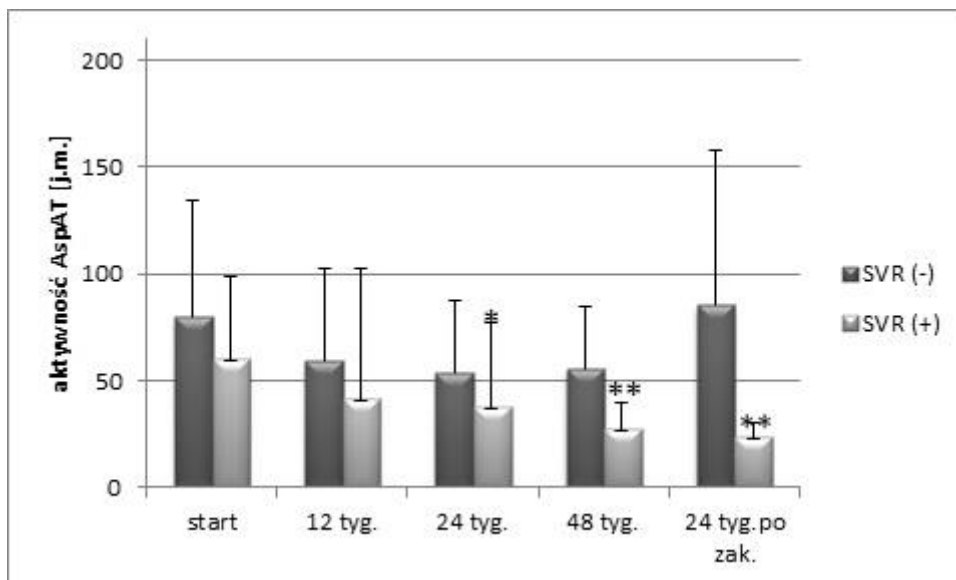
Wartości analizowanych parametrów morfologii krwi nie różniły się istotnie pomiędzy grupami w momencie rozpoczęcia terapii. Istotna statystycznie różnica dotyczyła wartości średnich hematokrytu w 48 tygodniu leczenia ($p < 0,049$) oraz 24 tygodnie po jego zakończeniu ($p < 0,038$), które były niższe w grupie SVR(+). Wartości ocenianych parametrów morfologii przedstawiono w tabeli I.

Średnie aktywności AspAT (ryc. 1) i AlAT (ryc. 2) nie różniły się znamienne pomiędzy grupami SVR(+) i SVR(-) w momencie rozpoczęcia terapii. W 12 tygodniu terapii nastąpił istotny statystycznie spadek aktywności AspAT i AlAT w grupie SVR(+), utrzymujący się w kolejnych punktach kontrolnych w trakcie leczenia oraz 24 tygodnie po jej zakończeniu. Średnia aktywność AspAT (ryc. 1) i AlAT (ryc. 2) uległa normalizacji w grupie SVR(+) pod koniec terapii (w 48 tygodniu od rozpoczęcia leczenia).

Tabela I. Wartości ocenianych parametrów morfologii krwi
Table I. Values of assessed haematological parameters

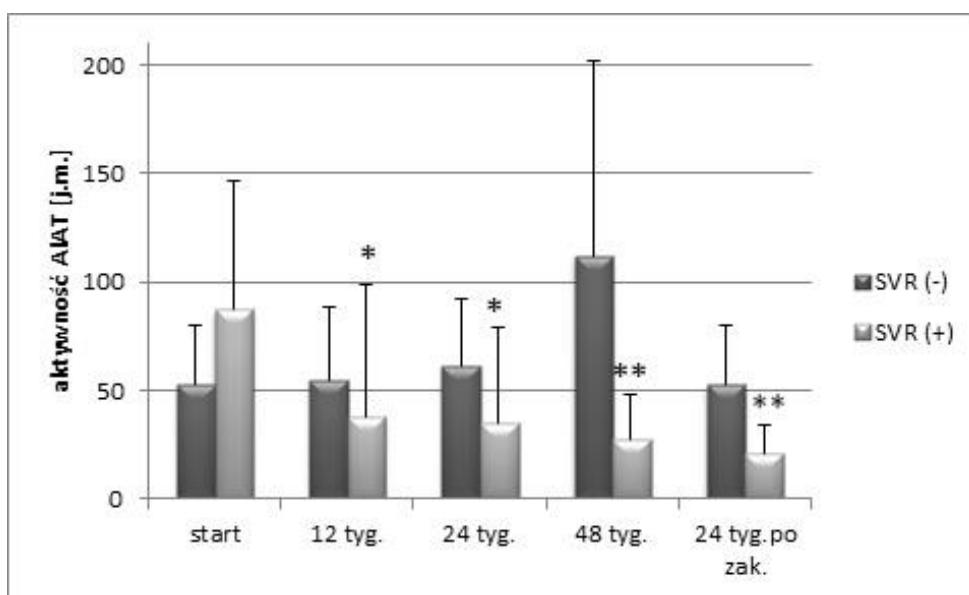
		Hemoglobina	Hematokryt	RBC	WBC	PLT
Rozpoczęcie terapii	SVR(-)	14,8 ± 2,0	43,9 ± 3,8	4,9 ± 0,5	5,9 ± 1,7	178,70 ± 55,1
	SVR(+)	15,2 ± 1,6	42,5 ± 3,3	4,8 ± 0,5	5,9 ± 1,9	205,48 ± 70,9
12 tygodni	SVR(-)	12,4 ± 1,4	37,9 ± 3,7	4,0 ± 0,6	2,6 ± 1,3	133,10 ± 54,6
	SVR(+)	12,1 ± 1,1	37,0 ± 2,5	3,9 ± 0,5	2,6 ± 0,9	153,10 ± 55,6
24 tygodnie	SVR(-)	12,5 ± 1,6	38,2 ± 4,8	4,0 ± 0,7	2,9 ± 1,3	142,53 ± 60,7
	SVR(+)	11,9 ± 1,1	37,5 ± 3,6	3,8 ± 0,5	2,9 ± 1,4	174,60 ± 70,4
48 tygodni	SVR(-)	13,4 ± 2,3	40,8 ± 5,7	4,4 ± 0,8	4,1 ± 1,9	161,11 ± 59,9
	SVR(+)	12,5 ± 2,2	37,5 ± 5,1*	4,0 ± 0,8	3,8 ± 1,4	192,00 ± 65,4
24 tygodnie po zakończeniu leczenia	SVR(-)	15,1 ± 1,9	45,9 ± 3,5	4,9 ± 0,6	5,7 ± 2,1	177,56 ± 70,8
	SVR(+)	14,5 ± 1,1	42,4 ± 2,9*	4,8 ± 0,6	5,2 ± 1,6	213,38 ± 52,6

* Różnica pomiędzy grupą SVR(-) i SVR(+) znamienna statystycznie ($p < 0,05$)



Ryc. 1. Aktywność AspAT przed leczeniem, w trakcie terapii przeciwwirusowej oraz 24 tygodnie po zakończeniu leczenia; *p < 0,01, **p < 0,001.

Fig. 1. AspAT activity before treatment, during antiviral therapy and 24 weeks after end of treatment; *p < 0.01, **p < 0.001.



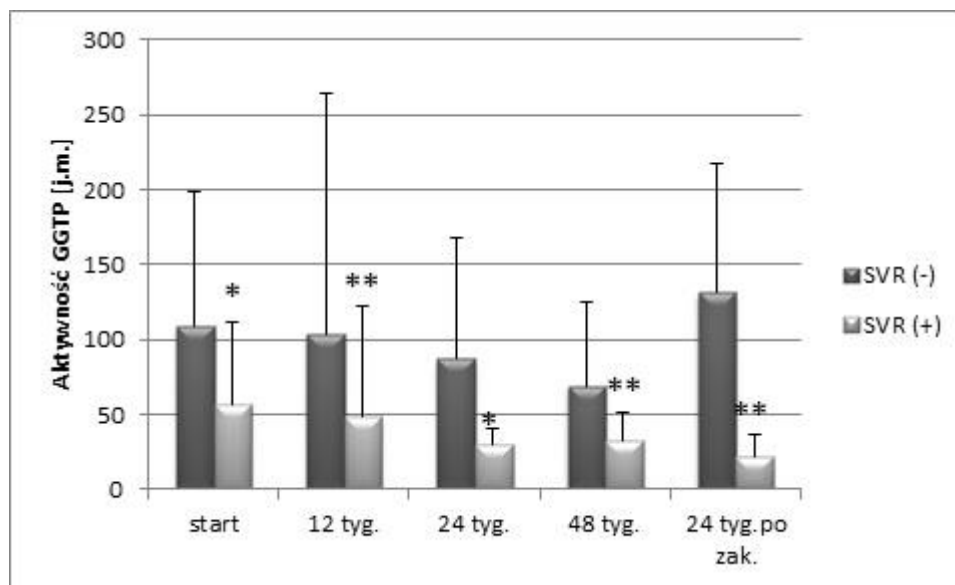
Ryc. 2. Aktywność AlAT przed leczeniem, w trakcie terapii przeciwwirusowej oraz 24 tygodnie po zakończeniu leczenia; *p < 0,01, **p < 0,001.

Fig. 2. AlAT activity before treatment, during antiviral therapy and 24 weeks after end of treatment; *p < 0.01, **p < 0.001.

Średnia aktywność GGTP była przed rozpoczęciem leczenia istotnie statystycznie wyższa w grupie SVR(-) i różnica ta utrzymywała przez cały okres obserwacji (ryc. 3). Średnia aktywność tego enzymu powróciła do normy w grupie SVR(+) już w 24 tygodniu terapii (ryc. 3).

Średnia aktywność ALP i stężenie bilirubiny były porównywalne w obydwu grupach zarówno wyjściowo, jak i przez cały okres obserwacji i mieściły się w granicach normy.

Średnie stężenia CRP, glukozy, kreatyniny oraz kwasu moczowego nie różniły się istotnie między grupami w czasie całego okresu obserwacji.



Ryc. 3. Aktywność AIAT przed leczeniem, w trakcie terapii przeciwwirusowej oraz 24 tygodnie po zakończeniu leczenia; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Fig. 3. AIAT activity before treatment, during antiviral therapy and 24 weeks after end of treatment * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Średnie stężenie TSH było przejściowo najniższe ($1,18 \pm 0,59$ mU/l) w grupie SVR(+) w 12 tygodniu terapii, będąc w tym punkcie czasowym również znamienne niższe w porównaniu z grupą SVR(-) ($1,85 \pm 1,06$ mU/l; $p < 0,02$). W kolejnych tygodniach wartości tego hormonu wzrastały ponad wartość wyjściową ($1,50 \pm 1,19$ mU/l), osiągając najwyższe stężenie w 24 tygodniu po zakończeniu leczenia ($2,34 \pm 1,88$ mU/l), jednak nie różniło się ono znamienne w stosunku do grupy SVR(-). Średnie stężenie fT4 – odwrotnie – osiągnęło wartość istotnie statystycznie wyższą w grupie SVR(+) ($12,7 \pm 2,9$ ng/l) niż SVR(-) ($10,2 \pm 1,7$ ng/l) w 24 tygodniu leczenia ($p < 0,03$). Wartości stężenia fT3 nie różniły się istotnie pomiędzy grupami w trakcie trwania całej terapii.

Wiek, płeć i BMI chorych nie miały istotnego statystycznie wpływu na powodzenie leczenia, podobnie jak wyjściowe zaawansowanie zmian zapalnych w biopsji wątroby i obraz wątroby w badaniu USG, jednak należy zaznaczyć, iż biopsję wykonano jedynie u 19 spośród 51 pacjentów.

OMÓWIENIE

Większość zakażeń HCV przebiega bezobjawowo bądź skąpoobjawowo, a samoistna eliminacja wirusa występuje bardzo rzadko. U większości chorych rozwija się PWZW-C. Jest ono jednym z głównych problemów zdrowia publicznego na całym świecie [1,2]. Prowadzi do postępującego uszkodzenia wątroby, w następstwie którego może rozwinąć się marskość

wątroby z jej powikłaniami, a następnie niewydolność narządu lub rak wątrobowo-komórkowy [2].

Obecnym standardem leczenia PWZW-C w Polsce pozostaje wielomiesięczna terapia skojarzona pegylovanym interferonem alfa i rybawiryną. Czas jej trwania uzależniony jest od genotypu wirusa i wynosi 24–48 tygodni. Trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR), definiowaną jako nieobecność HCV-RNA we krwi pacjenta po 24 tygodniach od zakończeniu leczenia, udaje się uzyskać u około 50% chorych zakażonych najczęstszym w Europie oraz Polsce genotypem 1 wirusa HCV. Wyjściowy poziom wirerii oraz dodatkowe mutacje genomu wirusowego mają również wpływ na odsetek SVR. Efekt leczenia zależy także od czynników związanych z chorym, tj. od wieku, płci, ogólnego stanu zdrowia, a także od współpracy chorego z lekarzem (*compliance*) [3,4,5,6,7].

Leczenie pegylovanym interferonem alfa i rybawiryną obciążone jest wieloma działaniami niepożądanymi, prowadząc niejednokrotnie do redukcji dawek leków bądź zaprzestania terapii, co zmniejsza prawdopodobieństwo uzyskania SVR [14]. Do najczęstszych działań niepożądanych terapii skojarzonej należą: objawy grypopodobne, osłabienie, zaburzenia nastroju oraz depresja, zaburzenia hematologiczne: niedokrwistość, neutropenia i trombocytopenia oraz zaburzenia autoimmunologiczne dotyczące tarczycy czy reakcje skórne.

Znaczenie prognostyczne wymienionych zaburzeń pozostaje przedmiotem dyskusji, a ich wystąpienie często stawia lekarza przed dylematem zakończenia terapii przeciwwirusowej [15]. Do takich zaburzeń należy niedokrwistość związana ze stosowaniem ry-

bawiryny. Jest to z jednej strony poważny problem kliniczny, wymagający redukcji dawek leku lub jego czasowego odstawienia [8,16,20,21], z drugiej strony jednak jest to korzystny czynnik rokowniczy osiągnięcia EVR (*early virologic response*) i SVR [22,23]. Z uwagi na działania niepożądane stosowanych obecnie leków oraz ich niezadowalającą skuteczność prowadzone są badania mające na celu wyodrębnienie grupy pacjentów, którzy odniosą największą korzyść z leczenia.

W naszym badaniu nie wykazaliśmy różnic pomiędzy grupami o różnym punkcie końcowym w większości parametrów hematologicznych zarówno przed rozpoczęciem leczenia, jak i w czasie jego trwania. Jedynym parametrem różnicującym grupy był hematokryt, który obniżał się istotnie w grupie SVR(+) w stosunku do wartości stwierdzanych w grupie SVR(-). Różnica ta jednak pojawiła się dopiero na koniec leczenia (po 48 tygodniach) oraz utrzymywała się w 24 tygodniu po jej zakończeniu, tak więc trudno wnioskować, że wiąże się ona jedynie ze stosowanym leczeniem przeciwwirusowym. Parametr ten trudno zatem uznać za istotny prognostycznie.

W niektórych badaniach zwraca się uwagę na fakt, iż z powodzeniem terapii częściej mamy do czynienia u młodszych chorych niż u osób starszych [7,24,25]. W naszej grupie badanej zależności takiej nie obserwowano, jednak może to wynikać z faktu zbyt małej liczebności grupy.

Aktywność aminotransferaz w grupie SVR(+) była istotnie niższa w porównaniu z grupą SVR(-) już w 12 tygodniu leczenia i trend ten utrzymywał się do końca terapii. Niektórzy autorzy podają, że obniżenie aktywności AlAT koreluje ze spadkiem wiremii, który wskazuje na większą skuteczność terapii [26]. Uzyskane przez nas wyniki potwierdzają tę obserwację, sugerując, że spadek aktywności aminotransferaz może być predyktorem skuteczności terapii przeciwwirusowej. Oceniając wpływ leczenia na aktywność transaminaz należy jednak wziąć pod uwagę również hepatotoksyczne działanie leków [27].

Istnieją doniesienia literaturowe opisujące zależność między aktywnością GGTP w surowicy krwi chorego a odpowiedzią na leczenie [28]. Pacjenci, u których aktywność GGTP mieści się w granicach normy częściej osiągają SVR. W naszej obserwacji wykazaliśmy istotnie niższą aktywność GGTP w grupie SVR(+) już przed rozpoczęciem terapii i zależność ta utrzymała się do końca obserwacji. Istotne podwyższenie aktywności GGTP w grupie, która nie osiągnęła SVR, może wskazywać zarówno na wyższy stopień uszkodzenia wątroby, jak i na towarzyszące stłuszczenie i stres oksydacyjny, będące niekorzystnymi czynnikami predykcijnymi SVR. Wyższa aktywność GGTP raczej nie świadczy w tym przypadku o uszkodzeniu drobnych przewodów żółciowych, ponieważ nie zaobser-

wowaliśmy różnic w zakresie aktywności ALP. Również stężenie bilirubiny w toku terapii było w badanych grupach podobne.

Wykazano, iż stłuszczenie wątroby, stężenie cholesterolu LDL > 100 mg/dl i BMI > 25 kg/m² wiąże się z gorszą wczesną odpowiedzią na leczenie [29, 30,31]. W naszej grupie badanej nie obserwowano zależności między BMI chorego, stopniem zaawansowania zmian zapalnych w biopsji wątroby wykonanej przed rozpoczęciem leczenia oraz stopniem stłuszczenia wątroby stwierdzanym na podstawie USG jamy brzusznej a osiągnięciem SVR. Należy jednak podkreślić, że biopsję wątroby w analizowanej przez nas grupie chorych wykonano jedynie u niektórych chorych (19 na 51), co znacznie obniża moc wnioskowania. Biopsja wątroby jest badaniem inwazyjnym i nie wszyscy chorzy wyrazili na nią zgodę. Niewykonanie wyjściowej biopsji wątroby nie dyskwalifikuje chorego z leczenia i nie jest warunkiem włączenia terapii antywirusowej.

Według dotychczasowej wiedzy, pacjenci z dobrze kontrolowaną glikemią częściej osiągają SVR. Samo PWZW-C jest związane z występowaniem insulinooporności (HOMA-IR) [32,33,34,35]. Mechanizmy tego zjawiska są różnorodne, jednak uważa się, że białka produkowane przez wirus HCV zaburzają wątrobowy metabolizm insuliny. Znaczenie ma również pogarszająca się funkcja wątroby. W naszym badaniu u większości chorych nie obserwowano zaburzeń glikemii. W grupie chorych, którzy osiągnęli SVR, odnotowano wprawdzie niższe poziomy glukozy, jednak fakt ten nie był statystycznie znamienny.

Istnieją doniesienia, iż rozwój autoimmunologicznej choroby tarczycy w przebiegu leczenia można uznać za prognostyk większej szansy na osiągnięcie SVR [36]. Mechanizm tego zjawiska nie jest do końca poznany, uważa się go za „efekt uboczny” stymulacji układu odpornościowego podczas leczenia. Być może wynika on z faktu szeroko pojętej indywidualnej wrażliwości organizmu na interferon α i jest jej układnikiem [36,37].

W naszej grupie badanej u chorych, którzy uzyskali SVR, obserwowano istotny statystycznie spadek stężenia TSH i wzrost fT₄. Zaburzenia hormonalne uległy normalizacji po zakończeniu leczenia. U chorych nie występowały objawy kliniczne zaburzeń funkcji tarczycy. Wymienione zaburzenia mogą wynikać z indywidualnej wrażliwości danego organizmu na stosowane leki, ale mogą być rozpatrywane nie tylko jako objawy uboczne terapii, lecz również jako wskaźniki prognostyczne osiągnięcia SVR.

Przy interpretacji uzyskanych przez nas wyników należy pamiętać, że analiza obejmuje stosunkowo małą i heterogenną grupę chorych. Ponadto jest to badanie retrospektywne, co niesie ze sobą błędy interpretacyjne, wynikające z różnych warunków

podczas leczenia poszczególnych chorych. Aby zastosować wymienione parametry w przewidywaniu efektu leczenia oraz wykorzystywać je do ewentualnej decyzji o przerwaniu leczenia, konieczne są niewątpliwie dodatkowe badania obejmujące znacznie większe grupy chorych.

WNIOSKI

1. W analizowanej przez nas grupie chorych leczonych z powodu PWZW-C pegylovanym interfero-

nem $\alpha 2a$ lub $\alpha 2b$ oraz rybawiryną według zastowanego schematu SVR był rzadziej osiągnany w przypadku podwyższonej aktywności GGTP przed rozpoczęciem leczenia i utrzymywania się zwiększonej aktywności aminotransferaz w trakcie terapii.

2. Zaburzenia funkcji tarczycy o charakterze jej subklinicznej nadczynności wydają się korzystnym czynnikiem prognostycznym skuteczności leczenia przeciwwirusowego.
3. Przedstawione wyniki wymagają weryfikacji w badaniach, najlepiej prospektywnych, przeprowadzonych na większych grupach chorych.

Author's contribution

Study design – M. Waluga, J. Musialik

Data collection – A. Badora-Rybicka, P. Będowska

Data interpretation – M. Waluga, M. Hartleb, J. Musialik

Statistical analysis – A. Badora-Rybicka, M. Waluga

Manuscript preparation – A. Badora-Rybicka, M. Waluga

Literature research – A. Badora-Rybicka

PIŚMIENNICTWO

1. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009; 29(suppl 1): 74–81.
2. Perz J.F., Armstrong G.L., Farrington L.A., Hutin Y.J., Bell B.P. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J. Hepatol.* 2006; 45: 529–538.
3. Zeuzem S., Berg T., Moeller B. i wsp. Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C. *J. Viral. Hepat.* 2009; 16: 75–90.
4. Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L. i wsp. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335–1374.
5. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. i wsp. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–965.
6. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. i wsp. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 975–982.
7. Abbasi A., Bhatta A.R., Butt N., Munir S.M. Efficacy of interferon-ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients. *J. Coll. Physicians. Surg. Pak.* 2011; 21: 276–279.
8. Sung H., Chang M., Saab S. Management of hepatitis C antiviral therapy adverse effects. *Curr. Hepatitis. Rep.* 2011; 10: 33–40.
9. Russo M.W., Fried M.W. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124: 1711–1719.
10. Foster G.R. Quality of life considerations for patients with chronic hepatitis C. *J. Viral. Hepat.* 2009; 16: 605–611.
11. Fried M.W. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002 Nov; 36 (5 Suppl 1): S237–244.
12. Chak E., Saab S. Pegylated interferon and ribavirin dosing strategies to enhance sustained virologic response. *Curr. Hepat. Rep.* 2010; 9: 147–154.
13. McHutchinson J.G., Manns M., Patel K. i wsp. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061–1069.
14. Reddy K.R., Nelson D.R., Zeusem S. Ribavirin: current role in the optimal clinical management of chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2009; 50: 402–411.
15. Izumi N., Asahina Y., Kurosaki M. Predictors of virological response to a combination therapy with pegylated interferon plus ribavirin including virus and host factors. *Hepat. Res. Treat.* 2010; 2010:703602.
16. Yamada G., Iino S., Okuno T. i wsp. Virological response in patients with hepatitis C virus genotype 1b and a high viral load: impact of peginterferon- $\alpha 2a$ plus ribavirin dose reductions and host-related factors. *Clin. Drug. Invest.* 2008; 28: 9–16.
17. Brunt E.M. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology* 2000; 31: 241–246.
18. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M. i wsp. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313–1321.
19. Scheuer P.J. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J. Hepatol.* 1991; 13: 372–374.
20. Soza A., Everhart J.E., Ghany M.G. i wsp. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 1273–1279.
21. Loustaud-Ratti V., Carrier P., Rousseau A. i wsp. Pharmacological exposure to ribavirin: A key player in the complex network of factors implicated in virological response and anaemia in hepatitis C treatment. *Dig. Liver. Dis.* 2011; 43: 850–855.
22. Sievert W., Dore G.J., McCaughan G.W. i wsp. Virological response is associated with decline in hemoglobin concentration during pegylated interferon and ribavirin therapy in hepatitis C virus genotype 1. *Hepatology* 2011; 53: 1109–1117.
23. Butt A.A., Umbleja T., Andersen J.W. i wsp. The incidence, predictors and management of anaemia and its association with virological response in HCV/HIV coinfecting persons treated with long-term pegylated interferon alfa 2a and ribavirin. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33: 1234–1244.
24. Shirakawa H., Matsumoto A., Joshita S. i wsp. Pretreatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients using viral and host factors. *Hepatology* 2008; 48: 1753–1760.
25. Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? *Ann. Int. Med.* 2004; 140: 370–381.
26. Nagayama K., Enomoto N., Izumi N. i wsp. Sequences in the NS5A protein of hepatitis C virus and the serum alanine aminotransferase response to interferon therapy in Japanese patients. *Gut* 2001; 48: 830–835.
27. Aoki Y.H., Ohkoshi S., Yamagiwa S. i wsp. Characterization of elevated alanine aminotransferase levels during pegylated-interferon $\alpha 2b$ plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Hepatol. Res.* 2011; 41: 118–125.
28. Amanzada A., Goralczyk A.D., Schneider S. i wsp. High predictability of a sustained virological response (87%) in chronic hepatitis C virus genotype 1 infection treatment by combined IL28B genotype analysis and γ -glutamyltransferase/alanine aminotransferase ratio: a retrospective single-center study. *Digestion* 2012; 86: 218–27. doi: 10.1159/000339879. Epub 2012 Sep 5.
29. Tarantino G., Conca P., Sorrentino P. i wsp. Metabolic factors involved in the therapeutic response of patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 21: 1266–1268.
30. Charlton M.R., Pockros P.J., Harrison S.A. Impact of obesity on treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43: 1177–1186.

31. Walsh M.J., Jonsson J.R., Richardson M.M. i wsp. Nonresponse to antiviral therapy is associated with obesity and increased hepatic expression of suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS-3) in patients with chronic hepatitis C, viral genotype 1. *Gut* 2006; 55: 529–535.
32. Romero-Gomez M. Insulin resistance and Hepatitis C. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 7075–7080.
33. Romero-Gomez M., Del Mar Viloria M., Andrade R.J. i wsp. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005; 128: 636–641.
34. Poustchi H., Negro F., Hui J. i wsp. Insulin resistance and response to therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *J. Hepatol.* 2008; 48: 28–34.
35. Eslam M., Aparcero R., Romero-Gomez M. Changes in insulin sensitivity and body weight during and after peginterferon and ribavirin therapy for hepatitis C. *Ann. Hepatol.* 2011; 10: 241–243.
36. Tran H.A., Reeves G.E.M., Gibson R. i wsp. Development of thyroid diseases in the treatment of chronic hepatitis C with α -interferon may be a good prognosticator in achieving a sustained virologic response: A meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 24: 1163–1168.
37. Tran H.A., Reeves G.E.M., Jones T.L. The natural history of interferon-alpha2b-induced thyroiditis and its exclusivity in a cohort of patients with chronic hepatitis C infection. *QJM*, 2009; 102: 117–122.