

Hepatitis C - terapijske mogućnosti

Smoljan, Mario

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:486356>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Mario Smoljan

Hepatitis C – terapijske mogućnosti

DIPLOMSKI RAD

Predan Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Petre Turčić.

Zahvaljujem mojoj mentorici doc.dr.sc. Petri Turčić na stručnoj pomoći i savjetima tijekom izrade ovog rada.

Također, zahvaljujem mojoj obitelji i prijateljima na pruženoj podršci i pomoći.

SADRŽAJ

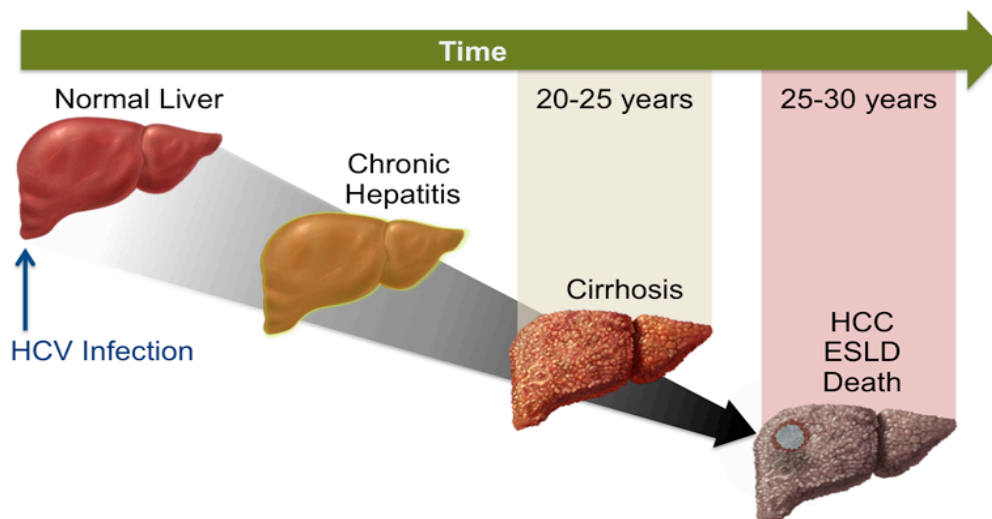
1. Uvod	1
1.1. DEFINICIJA HEPATITISA.....	1
1.2. EPIDEMIOLOGIJA VIRUSNIH HEPATITISA.....	2
1.3. ETIOLOGIJA VIRUSNIH HEPATITISA.....	6
1.4. PATOFIZIOLOGIJA VIRUSNIH HEPATITISA.....	8
1.5. DIJAGNOSTIKA VIRUSNIH HEPATITISA.....	10
1.6. LIJEČENJE VIRUSNIH HEPATITISA.....	12
2. Obrazloženje teme	14
3. Materijali i metode.....	15
4. Rezultati i diskusija	16
4.1. HEPATITIS C	16
4.1.1. DEFINICIJA	16
4.1.2. POVIJEST	17
4.1.3. EPIDEMIOLOGIJA	17
4.1.3.1. Putevi prijenosa infekcije	17
4.1.3.2. Čimbenici rizika za nastanak HCV infekcije.....	18
4.1.3.3. Popratni čimbenici koji ubrzavaju razvoj posljedica HCV infekcije.....	19
4.1.3.4. Zemljopisna rasprostranjenost.....	19
4.1.3.5. Prevencija i suzbijanje infekcije	21
4.1.3.6. Epidemiologija hepatitis C virusne infekcije u Hrvatskoj.....	21
4.1.4. HEPATITIS C VIRUS- UZROČNIK HEPATITISA C	25
4.1.5. ŽIVOTNI CIKLUS VIRUSA	27
4.1.6. PATOGENEZA.....	27
4.1.7. KLINIČKA SLIKA	27
4.1.7.1. Akutna infekcija	28
4.1.7.2. Kronična infekcija	28
4.1.7.3. Ekstrahepatičke manifestacije.....	29
4.1.8. DIJAGNOSTIKA.....	30
4.1.8.1. Akutni hepatitis C	30
4.1.8.2. Kronični hepatitis C.....	30
4.1.8.3. Dijagnostičke metode.....	30

4.1.9. LIJEČENJE	32
4.1.9.1. Liječenje hepatitisa C genotipa 1a.....	34
4.1.9.2. Liječenje hepatitisa C genotipa 1b.....	35
4.1.9.3. Liječenje hepatitisa C genotipa 2.....	36
4.1.9.4. Liječenje hepatitisa C genotipa 3.....	36
4.1.9.5. Liječenje hepatitisa C genotipa 4.....	36
4.1.9.6. Liječenje hepatitisa C genotipova 5 i 6	37
4.1.9.7. Faktori koji utječu na odabir režima u liječenju hepatitisa C.....	38
4.2. LIJEČENJE HEPATITISA C INTERFERONOM.....	38
4.2.1. PEGINTERFERON- α 2a	39
4.2.2. PEGINTERFERON- α 2b	40
4.3. ANTIVIRALNI LIJEKOVI ZA TERAPIJU HEPATITISA C.....	42
4.3.1. RIBAVIRIN	42
4.3.2. DIREKTNI ANTIVIRUSNI LIJEKOVI	43
4.3.2.1. Sofosbuvir.....	44
4.3.2.2. Simeprevir	45
4.3.2.3. Daklatasvir	47
4.3.2.4. Ledipasvir.....	48
4.3.2.5. Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir	49
4.3.2.6. Dasabuvir.....	51
4.3.2.7. Grazoprevir/Elbasvir	52
4.3.2.8. Velpatasvir.....	54
4.4. NEFARMAKOLOŠKE MJERE LIJEČENJA HEPATITISA C	54
4.5. ADHERENCIJA BOLESNIKA KOD LIJEČENJA HEPATITISA C.....	55
4.6. LIJEKOVI ZA HEPATITIS C U FAZAMA ISTRAŽIVANJA.....	56
6. Literatura.....	60
7.1. SAŽETAK.....	66
7.2. SUMMARY	67

1. Uvod

1.1. DEFINICIJA HEPATITISA

Hepatitis je upala jetre koja dovodi do oštećenja ili uništenja njezinih stanica (hepatocita). Hepatitis može biti akutni i kronični. Akutni hepatitis može preći u kronični. Klinička slika i prognoza, kao i terapija ovise o uzročniku upale jetre. Upalu jetre mogu uzrokovati različiti uzročnici kao što su bakterije, virusi, alkohol, različiti toksini pa čak i lijekovi. Budući da je tema ovog rada Hepatitis C (uzrokuje ga virus), opisati ćemo i ostale tipove virusnih hepatitisa. Veliki je broj virusa koji mogu uzrokovati upalu jetre. Do danas je otkriveno nekoliko različitih virusa hepatitisa i označavaju se slovima abecede: A, B, C, D, E ... Svi ovi hepatitisi se razlikuju po načinima prijenosa, dužini inkubacije, težini bolesti, mogućnosti prelaska u kroničnu upalu (kronični hepatitis) i razvoju teških komplikacija kao što su ciroza jetre i karcinom jetre. Najopasniji i najnezgodniji su virusi C i B. Treba reći da pored ovih virusa akutni hepatitis mogu prouzrokovati i drugi virusi kao što su citomegalovirus, Epstein- Barrov virus, herpes simplex, varicella- zoster virusi, adenovirusi, rubeola, mumps, echo- virusi itd. (www.hepatitis.rs.ba). Simptomi akutnog virusnog hepatitisa mogu se pojaviti naglo ili postupno. Mogu biti tako blagi da ga bolesnici zamjene s gripom. Većina bolesnika osjeća određeni umor te često imaju blago povišenu temperaturu i probavne smetnje. Mogu osjećati nelagodu u truhu ili oštru bol koja može biti lokalizirana u gornjem desnom kvadrantu. To može dovesti do gubitka apetita, gubitka na težini i dehidracije. Ostali simptomi su tamna mokraća, žutica, stolica svijetle boje, bolovi u mišićima, osjećaj pospanosti, razdražljivost, svrbež, proljev i bolovi u zglobovima. Jetra može biti bolna i uvećana, a većina bolesnika ima blagu anemiju. Povećana slezena se javlja kod manjeg broja bolesnika. Simptomi napredujućeg kroničnog virusnog hepatitisa mogu biti vrlo blagi i ne jači od blagog produljenja akutnih simptoma. Kod nekih bolesnika se pojave bolovi u malim zglobovima (npr. ruku) koji mogu skoro da se ne razlikuju od simptoma reumatoidnog artritisa. Kod drugih bolesnika može doći do dugotrajnog invaliditeta ili zatajenja jetre (www.plivazdravlje.hr). Kronična infekcija se uspostavlja napredovanjem infekcije. Lezije jetre se pojavljuju zbog imunološkog odgovora i upale jetrenih stanica. Dolazi do aktivacije fibrogeneze pa stanice jetre postaju tvrđe, zadebljane i vlaknaste. To dovodi do nastanka ožiljaka na jetrenom tkivu odnosno stanja poznatog kao ciroza. Bolesnici sa cirozom su tada izloženi visokom riziku razvoja terminalnog stadija bolesti jetre (ESLD od engl. *end stage liver disease*) sa hepatocelularnim karcinomom (HCC od engl. *hepatocellular carcinoma*) odnosno karcinomom jetrenih stanica (Slika 1) (www.singaporeosteopathy.com).



Slika 1. Stadiji infekcije jetre Hepatitis C virusom (HCV-om) kroz vrijeme (www.singaporeosteopathy.com).

1.2. EPIDEMIOLOGIJA VIRUSNIH HEPATITISA

Poznavanje epidemiologije virusnih hepatitisa preduvjet je predlaganja adekvatnih mjera sprječavanja i suzbijanja bolesti (Kaić i sur., 2013).

Hepatitis A se pojavljuje širom svijeta. U visokoendemskim zemljama odrasle su osobe većinom imune na račun kontakta s virusom u djetinjstvu, te se epidemije javljaju vrlo rijetko, jer je infekcija u djece često asimptomatska, a kliničku sliku bolesti razvijaju osobe koje se zaraze u adolescentnoj i odrasloj dobi. Poboljšanjem higijenskih uvjeta smanjuje se cirkulacija HAV-a u populaciji, te veći broj osoba ostaje osjetljiv na zaražavanje do odrasle dobi, što rezultira javljanjem epidemija hepatitisa A. U niskoendemskim zemljama bolest se uglavnom prenosi kontaktom među ukućanima, povremeno se javljaju sporadični slučajevi u dječjim kolektivima te kod putnika koji putuju u visokoendemske krajeve. Rezervoar virusa su ljudi, a postoje i slučajevi da su to čimpanze i drugi primati. Infekcija se prenosi s čovjeka na čovjeka fekalno-oralnim putem. Prijenos može biti putem kontaminirane hrane, vode ili izravnim kontaktom. Inkubacija bolesti je u prosjeku mjesec dana. Veći broj oboljelih ljudi prestaje biti zarazan za okolinu tjedan dana nakon pojave žutice, međutim dulje izlučivanje virusa zabilježeno je u dojenčadi i djece. Kronično kliconoštvo se ne javlja. Osjetljivost na infekciju je opća, a imunitet koji je stečen nakon infekcije smatra se doživotnim. Što se tiče najvažijih mjera sprječavanja infekcije, to su propisna sanitacija, što uključuje pravilnu dispoziciju

fekalija, osiguranje zdravstveno ispravne vode za piće, zdravstveni nadzor nad osobama koje sudjeluju u proizvodnji, pripremi i distribuciji hrane, te osobna higijena. Treba reći da protiv hepatitisa A postoji cjepivo (Kaić i sur., 2013).

Hepatitis B se javlja svuda u svijetu, a prevalencija infekcije virusom hepatitisa B te najčešći putevi prijenosa od jedne do druge regije dosta variraju. Treba reći da se prevalencija također razlikuje između subpopulacija unutar određenih regija. Prevalencija infekcije je najviša u zemljama subsaharske Afrike, u Kini te zemljama jugoistočne Azije. Procjene su da je u kontaktu s HBV-om bilo 30 % stanovništva Zemlje, te da je više od 360 milijuna ljudi kronično inficirano s HBV-om. U zemljama visoke prevalencije, većina infekcija nastaje u perinatalno doba ili ranom djetinjstvu. U zemljama srednje i niske prevalencije, spolni kontakt je najčešći način prijenosa te značajan doprinos imaju nozokomijalne infekcije. Ljudi su rezervoar virusa. Prijenos virusa s čovjeka na čovjeka je parenteralnim kontaktom s infektivnim tjelesnim tekućinama (intravenski, intramuskularno, subkutano, putem sluznice, intradermalno). Prijenos fekalno-oralnim putem ili putem vektora nije dokumentiran. Što se tiče glavnih puteva prijenosa to su spolni kontakt, bliski obiteljski kontakt, perinatalni prijenos s majke na dijete, intravensko injiciranje droga, te nozokomijalno izlaganje infektivnom materijalu. Inkubacija bolesti je u prosjeku 60-90 dana. Sve HBsAg pozitivne osobe su potencijalno zarazne. Inficirane osobe počinju izlučivati virus tjednima prije pojave prvih simptoma bolesti i ostaje zarazna tijekom cijele akutne faze bolesti. Kod kronično inficiranih osoba zaraznost varira od vrlo zaraznih do nisko zaraznih. Osjetljivost na infekciju je univerzalna. Kod djece je bolest obično blaža. Kod dojenčadi je najčešće asimptomatska, ali visok je rizik razvoja kronične bolesti. Što se tiče mjera prevencije HBV infekcije to su edukacija o mjerama zaštite i izbjegavanje rizičnih izlaganja, preekspozicijsko cijepljenje, postekspozicijska zaštita, pravilno steriliziranje medicinske opreme i druge mjere sprječavanja nozokomijalnih infekcija, obvezno testiranje donirane krvi, sjemena, tkiva i organa te ostale mjere osiguravanja sigurnosti krvi i krvnih pripravaka, rano otkrivanje i liječenje oboljelih. Hrvatska je zemlja niske prevalencije hepatitisa B. Kod osoba koje prvi put doniraju krv, prevalencija HBsAg nosilaštva je vrlo niska i u kontinuiranom smanjenju. Krajem 90-ih godina kod prvih dobrovoljnih darivatelja krvi bila je 0,4 %, a zadnjih nekoliko godina je oko 0,1 %. Incidencija akutnog hepatitisa B u Hrvatskoj je od 1980. do 2004. godine bila oko 200-250 novootkrivenih slučajeva godišnje, nakon čega je taj broj počeo padati. Sličan trend pokazuje kretanje incidencije novootkrivenih HBsAg pozitivnih osoba (asimptomatskih vironoša i kronično oboljelih). Procjene su da je u Hrvatskoj

oko 20 000 do 30 000 ljudi kronično zaraženo s HBV-om. Protiv hepatitisa B postoji cjepivo (Kaić i sur., 2013).

Hepatitis C se javlja svugdje u svijetu, a prevalencija infekcije s HCV-om kod stanovništva u najvećoj mjeri je odraz učestalosti intravenskog korištenja droga u stanovništvu te nepravilnosti u postupanju pri paranteralnim zahvatima u zdravstvenim ustanovama. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO od engl. *World Health Organization*) procjenjuje da je oko 1% stanovništva zaraženo s HCV-om. U europskim zemljama prevalencija infekcije kreće se od 0,5 % do 2 % , a u nekim područjima Afrike prelazi 4 % (U Egiptu je čak 15 %). Procjene su da je u Europi s HCV-om zaraženo oko 1 500 000 ljudi, a globalno oko 150 milijuna. Rezervoar virusa su ljudi. Prenosi se najčešće parenteralnim putem, ali treba reći da je dokumentiran prijenos i spolnim kontaktom, no međutim on je manje učinkovit od parenteralnog. Što se tiče inkubacije ona varira od 2 tjedna do 6 mjeseci, a inficirana osoba je zarazna tjedan dana prije početka prvih simptoma i može ostati zarazna doživotno. Kronična infekcija može trajati i 20 godina prije nego što dođe do razvoja ciroze ili raka jetre. Osjetljivost na infekciju je univerzalna, a stupanj zaštite nakon preboljenja nije poznat. Što se tiče nespecifičnih mjera sprječavanja i suzbijanja infekcije one su jednake kao za hepatitis B, s tim da je poseban naglasak na mjere sprječavanja ovisnosti i infekcije kod osoba koje intravenski injiciraju droge, putem programa smanjenja štete. Specifična imunoprofilaksa imunoglobulinima nije učinkovita a cjepivo nije razvijeno. Treba reći da je Hrvatska zemlja niske prevalencije (manje od 2 % stanovnika ima anti-HCV protutijela). U osoba koje prvi put dobrovoljno doniraju krv na području Hrvatske, seroprevalencija anti-HCV protutijela je krajem devedesetih godina prošlog stoljeća iznosila oko 0,2 %, a zatim slijedi kontinuirani blagi pad, da bi zadnjih godina iznosila oko 0,1 %. Međutim, neke podskupine stanovništva imaju mnogo višu prevalenciju anti-HCV protutijela, a to su najčešće intravenski korisnici droga, za koje je u Hrvatskoj utvrđena prevalencija i do 65 %, ovisno o dizajnu istraživanja. U većini istraživanja na velikim skupinama ispitanika iznosi od 30 % do 50 %. U Hrvatskoj, na temelju obveznih prijava zaraznih bolesti, incidencija novootkrivenih anti-HCV pozitivnih osoba tijekom 90-ih godina je postupno rasla, da bi od 2000. do 2007. godine incidencija bila uglavnom stabilna s oko 400 prijava godišnje, a poslije 2008. godine nastupa postupni pad broja prijava. Na bazi podataka o seroprevalenciji anti-HCV protutijela u različitim podskupinama stanovništva procjene su da je u Hrvatskoj između 35 000 i 45 000 stanovnika kronično zaraženo s HCV-om (Kaić i sur., 2013).

Hepatitis D (Delta) pojavljuje se samo kod osoba koje su zaražene s HBV-om. Može nastati kao koinfekcija s HBV-om ili naknadno kao superinfekcija u osoba kronično zaraženih s HBV-

om. U svijetu je svuda prisutan, ali se prevalencija uvelike razlikuje među područjima. Epidemijski i endemijski se pojavljuje u zemljama s visokom prevalencijom hepatitisa B (tropski dijelovi Južne Amerike i Afrike). Procjene su da je oko 10 milijuna ljudi u svijetu zaraženo hepatitisom D, dok u Hrvatskoj nema prijavljenih slučajeva. Najčešće obolijevaju hemofilicari, intravenski ovisnici o drogama te druge osobe koje su često u kontaktu s krvlju. Treba reći da je pad prevalencije hepatitisa B u nekim područjima kao npr. u mediteranskim zemljama, rezultirao značajnim padom infekcije hepatitisom D. Rezervoar virusa su ljudi. Pretpostavlja se da su putevi prijenosa jednaki putevima prijenosa HBV-a. Inficirana osoba je putem krvi zarazna za kontakte cijelo vrijeme aktivne infekcije, a ponajviše u vrijeme koje prethodi akutnoj bolesti. Nakon što nastupi klinička slika, broj virusnih čestica u krvi se naglo smanjuje, međutim, ne možemo isključiti zaraznost čak ni kada delta antigen padne na nemjerljivo niske razine. Što se tiče mjera prevencije hepatitisa D za osobe koje nisu zaražene HBV-om one su jednake kao za hepatitis B, budući da sprječavanjem hepatitisa B sprječavamo i hepatitis D. Kod osoba koje su zaražene hepatitisom B jedina mjera prevencije je izbjegavanje izlaganja potencijalnom izvoru HDV-a, budući da kod kroničnog nositelja HBV-a imunoglobulini (normalni i specifični) i cjepivo protiv hepatitisa B ne štiti od hepatitisa D (Kaić i sur., 2013).

Hepatitis E pojavljuje se širom svijeta sporadično ili epidemijski, najviše u zemljama s lošim higijenskim uvjetima. Smatra se da je hepatitis E u zemljama središnje i jugoistočne Azije najčešći uzrok akutnog hepatitisa kod odraslih, dok u zemljama Bliskog Istoka i sjevernoj Africi je drugi po učestalosti uzrok akutnog hepatitisa, odmah poslije hepatitisa B. U zemljama u kojim se hepatitis E javlja sporadično, prevalencija protutijela je bila viša od očekivane tj. 1-3 %. U razvijenim zemljama oboljeli su uglavnom putnici povratnici iz endemskih zemalja. Treba reći da kod epidemija često je zajednički izvor kontaminirana voda. Ljudi su prirodni rezervoar HEV-a. U određenim područjima domaće životinje imaju visoku prevalenciju anti-HEV protutijela i smatra se da mogu biti rezervoar infekcije te izvor infekcije za ljude. U tom slučaju hepatitis E se pojavljuje kao zoonoza. Prosječna inkubacija je 4 do 6 tjedana. Pretpostavlja se da je preko 50 % infekcija anikterično, a da s dobi raste vjerojatnost pojave žutice nakon infekcije. Treba reći da trudnice imaju povećan rizik za pojavu fulminantnog oblika bolesti. Što se tiče mjera sprječavanja one su jednake kao za hepatitis A. Cjepivo nije razvijeno, a primjena normalnog ljudskog imunoglobulina u epidemijama nije učinkovita. Osnovni put prijenosa je fekalno-oralni, a glavno sredstvo prijenosa je kontaminirana voda. Smatra se da dolazi do prijenosa i kontaktnim putem. U Hrvatskoj se godišnje prijavi nekoliko sporadičnih slučajeva

hepatitisa E, najčešće kod osoba koje profesionalno dolaze u kontakt sa svinjama ili povratnika iz endemskih krajeva (Kaić i sur., 2013).

1.3. ETIOLOGIJA VIRUSNIH HEPATITISA

Virusni hepatitis je upala jetre koja se može pojaviti u akutnom i kroničnom obliku. Većinom je uzrokovan hepatotropnim virusima, ali može nastati i tijekom drugih virusnih infekcija. Hepatotropni virusi, koji primarno oštećuju jetru, su: HAV, HBV, HCV, HDV i HEV, (tabl. 1) (Damjanov i sur., 2008).

Tablica 1. Značajke i razlike između hepatotropnih virusa (Damjanov i sur., 2008).				
	Tip virusa	Prijenos	Inkubacija	Kronični hepatitis
HAV	RNA- pikornavirus	Fekalno-oralno	2-6 tjedana	Ne
HBV	DNA- hepadnavirus	Parenteralno	2-6 mjeseci	4 %
HCV	RNA- flavivirus	Parenteralno	5-7 tjedana	85 %
HDV	Nekompletni RNA virus	Parenteralno Koinfekcija Superinfekcija	5-7 tjedana	20 % koinfekcija 80 % superinfekcija
HEV	RNA- kalicivirus	Fekalno-oralno	2-9 tjedana	Ne

Hepatitis A virus se ubraja u porodicu *Picornaviridae*. To je RNA virus veličine 7.5 kb i promjera 27 nm. Ima 1 serotip, ali i više genotipova. HAV je u najvećoj koncentraciji prisutan u fecesu inficiranih osoba. Najveća fekalna količina virusa se javlja pred kraj inkubacijskog vremena HAV-a. Virus se najčešće prenosi s čovjeka na čovjeka fekalno-oralnim putem. Konzumiranje kontaminirane vode i hrane, uključujući školjke prikupljene iz kanalizacijom kontaminirane vode, može rezultirati pojavom epidemije HAV infekcije. Virus se također može prenjeti i spolnim kontaktom, dok je prijenos transfuzijom krvi rijedak. Iako se HAV infekcija može naći svugdje u svijetu, najveći rizik je u zemljama u razvoju, područjima niskog socioekonomskog statusa, te u područjima bez dovoljne sanitacije. Veća učestalost infekcije je također prisutna na mjestima gdje je fekalno-oralni prijenos čest, kao npr. dječji vrtići. Povećan rizik od HAV infekcije također imaju internacionalni putnici, korisnici injekcijskih i neinjekcijskih droga, te muškarci koji imaju spolni odnos s muškarcima. Bliski kontakt s inficiranim osobama također predstavlja rizik (www.medscape.com).

Hepatitis B virus se ubraja u porodicu *Hepadnaviridae*. Virus sadrži djelomično dvolančanu DNA s 3.2 kb. Pozitivni lanac je nepotpun. Potpuni negativni lanac ima 4 preklapajuća gena, a to su: gen S (kodira HBsAg, virusni površinski polipeptid), gen C (kodira HBcAg, nukleokapsidni protein; također kodira i HBeAg čija funkcija je nepoznata), gen P (kodira DNA polimerazu koja ima aktivnost reverzne transkriptaze), gen X (kodira X protein koji ima aktivnost transkripcijske regulacije). HBV ima 8 varijanti genotipova (genotipovi A-H). Iako preliminarne studije sugeriraju da pojedini HBV genotipovi mogu nagovijestiti odgovor virusa na terapiju ili mogu biti povezani s više agresivnom bolešću, bilo bi prerano uključiti HBV genotipizaciju u rutinsku kliničku praksu. HBV se lako detektira u serumu i otkriva se u vrlo niskim razinama u spermi, vaginalnoj sluzi, slini i suzama. Virus nije detektiran u urinu, stolici i znoju. HBV može preživjeti temperaturu od -20 °C te grijanje 4 sata na 60 °C. Inaktivira se grijanjem na 100 °C tijekom 10 minuta ili ispiranjem s natrijevim hipokloritom. HBV se prenosi i parenteralno i spolnim putem, najčešće putem izlaganja sluznice ili perkutanom izlaganju inficiranim tjelesnim tekućinama. Slina, serum i sperma su dokazano inficirani. Perkutana izlaganja dovode do prijenosa HBV-a, uključujući transfuziju krvi i krvnih pripravaka, injektiranje droga korištenjem zajedničkih igala, hemodijaliza te igle (ili druge rane uzrokovane oštrim priborom) kod zdravstvenih djelatnika. Perinatalni prijenos je jedan od glavnih načina prijenosa. Najveći rizik perinatalnog prijenosa javlja se kod djece od HBeAg-pozitivnih majki. Do dobi od 6 mjeseci, ova djeca imaju rizik od infekcije 70-90 %, a ona koja postanu inficirana oko 90 % njih razvije kroničnu infekciju. Kod djece rođene od HBeAg-negativnih majki, rizik od infekcije je otprilike 10-40 %, sa stopom kronične infekcije od 40-70 %. Čak i kad se prijenos ne dogodi u perinatalno doba, ova djeca i dalje imaju značajan rizik za razvoj infekcije tijekom ranog djetinjstva. Što se tiče skupina koje imaju visok rizik za razvoj infekcije, to su: intravenozni korisnici droga, osobe rođene u endemskim područjima te muškarci koji imaju spolni odnos s muškarcima. Ostali s rizikom su zdravstveni djelatnici izloženi inficiranoj krvi ili tjelesnim tekućinama, primatelji višestrukih krvnih transfuzija, pacijenti na hemodijalizi, heteroseksualne osobe s više partnera, osobe s poremećajem razvoja te institucionalizirane osobe kao npr. zatvorenici (www.medscape.com).

Hepatitis C virus se ubraja u porodicu *Flaviviridae*. To je RNA virus (RNA je približne duljine 9600 nukleotida) promjera oko 50 nm (Hrštić i Vucelić, 2007). Ima 1 serotip, ali opisano je i najmanje 6 glavnih genotipova i više od 80 podtipova, s najmanje 55 % homologije genske sekvence. Genotip 1b je genotip najčešće viđen u SAD-u, Europi, Japanu i Tajvanu. Genotipovi 1b i 1a su manje osjetljivi na terapiju interferonom nego drugi HCV genotipovi. Šira genetska

varijabilnost HCV-a koči nastojanja znanstvenika da dizajniraju učinkovito anti-HCV cjepivo. HCV se može prenijeti parenteralno, perinatalno i spolnim putem. Do prijenosa dolazi i perkutanom izlaganjem inficiranoj krvi i plazmi. Virus se najučinkovitije prenosi transfuzijom inficirane krvi i krvnih pripravaka, transplantacijom organa od inficiranih donora i dijeljenjem kontaminiranih igala među intravenoznim korisnicima droga. Prijenos spolnim kontaktom i kućanskim kontaktom javlja se rijetko. Perinatalni prijenos je moguć, ali nije čest (www.medscape.com).

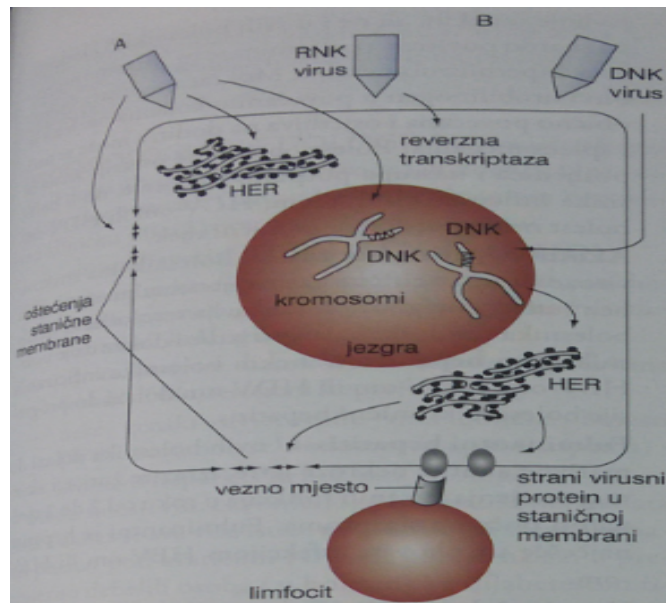
Hepatitis D virus je jedina vrsta iz roda *Deltavirus*. To je 1.7-kb jednolančani RNA virus. Virusna čestica je promjera 36 nm i sadrži hepatitis D antigen (HDAg) i RNA lanac. Koristi HBsAg kao proteinsku ovojnicu. Prema tome, HBV koinfekcija je nužna za pakiranje i otpuštanje HDV viriona iz inficiranih hepatocita. Što se tiče načina prijenosa HDV-a, oni su slični onima kod HBV-a. HDV se prenosi kod izlaganja inficiranoj krvi i krvnim pripravcima. Može se prenijeti perkutano i spolnim putem. Perinatalni prijenos je rijedak (www.medscape.com).

Hepatitis E virus je jedina vrsta iz roda *Hepevirus*. To je 7.5-kb jednolančani RNA virus promjera 32-34 nm. Primarno se prenosi fekalno-oralnim putem, a voda kontaminirana fekalijama predstavlja najčešći način prijenosa. Prijenos s osobe na osobu je rijedak. Širenje zoonoze je moguće zato što neki primati (svinje, krave, ovce, koze i glodavci) su osjetljivi na bolest (www.medscape.com).

1.4. PATOFIZIOLOGIJA VIRUSNIH HEPATITISA

Hepatotropni virusi oštećuju jetrene stanice te ujedno izazivaju upalnu reakciju. Oštećenje može biti direktno ili indirektno (Slika 2). Direktno oštećenje nastaje zbog citolitičkog učinka virusa koji je ušao u jetrenu stanicu. Indirektno djelovanje nastaje nakon što se virus inkorporira u genom jetrene stanice, pa počne stvarati virusne antigene. Tijelo reagira na te antigene tako da mobilizira limfocite T, koji onda napadaju inficirane jetrene stanice i ubiju ih tako što induciraju apoptozu. HAV i HEV uzrokuju direktnu citolizu jetrenih stanica, dok su u jetri inficiranoj HBV-om, HCV-om i HDV-om oštećenja jetrenih stanica i njihova apoptoza rezultat imunoreakcije na virusne antigene. HAV i HEV uzrokuju samo akutni hepatitis, dok u jetri

zaraženoj HBV-om, HCV-om i HDV-om akutna upala može preći u kroničnu (Damjanov i sur., 2008).



Slika 2. Oštećenje jetrenih stanica virusima. A - izravni citopatični učinak HAV-a. B – posredni citopatični učinak HBV-a, (HER – hrapavi endoplazmatski retikul, DNK – deoksiribonukleinska kiselina, RNK – ribonukleinska kiselina) (Damjanov i sur., 2008).

U akutnom hepatitisu jetrene stanice postanu nabubrene, a sinusoidne pri tome postanu komprimirane te se njihov lumen skoro i ne uočava. Vide se brojna apoptotična tjelešca, a ponekad i veća područja nekroze jetrenih stanica. Smrt jetrenih stanica prati upalna reakcija makrofaga i Kupfferovih stanica, koje se umnože i povećaju pa su zbog toga uočljivije nego u normalnoj jetri. U infekciji HAV-om i HEV-om upala je kratkotrajna i nakon nekoliko tjedana dolazi do potpunog oporavka u skoro svih bolesnika. Akutni hepatitis koji je uzrokovan infekcijom HBV-om, HCV-om ili HDV-om može potrajati nešto dulje te postupno preći u kroničnu fazu. U nekih bolesnika kronični hepatitis prelazi u cirozu. U kroničnom hepatitisu upala može biti ograničena na portalne prostore ili se iz njih širi i u jetrene lobule. Pri tome dolazi i do odlaganja veziva, a kod nekih bolesnika upala postupno prelazi u ožiljkasto cijeljenje koje postupno prelazi u cirozu jetre. Bitno je uočiti da je kronični hepatitis ponekad teško razdvojiti od ciroze, odnosno, drugim riječima, nemoguće je točno reći u kojem je trenutku kronični hepatitis prešao u cirozu. Virusni se hepatitis može očitovati u nekoliko kliničkih sindroma, a oni uključuju: akutni hepatitis sa žuticom; akutni hepatitis bez žutice; fulminantni hepatitis; kronični hepatitis (Damjanov i sur., 2008).

Kod akutnog hepatitisa sa žuticom, u tipičnom obliku bolesti postoje 3 faze koje nazivamo fazom inkubacije, fazom akutne bolesti (ikterična ili neikterična) i fazom oporavka. Tijekom inkubacijskog razdoblja, koje varira te ovisi o virusu koji je uzrokovao bolest, nema nekih znatnijih simptoma ili su oni nespecifični. Akutna bolest se očituje slabošću i umorom, mučninom, povraćanjem, anoreksijom, a ponekad i bolovima u mišićima ili glavoboljom. Blaga vrućica se često pojavljuje. Žutica se pojavljuje u nekih bolesnika, ali ne i u svih. Transaminaze u serumu su znatno povišene uz prisutnu mješovitu hiperbilirubinemiju. Bilirubin i urobilinogen u mokraći su u povećanim količinama. Jetra je najčešće povećana i osjetljiva na dodir, a može se naći i splenomegalija. Bolest uglavnom ne ostavlja znatnih posljedica i nastupa potpuno izlječenje, ali u bolesnika inficiranih HBV-om, HCV-om ili HDV-om bolest može poprimiti kronični tijek (Damjanov i sur., 2008).

Kod akutnog hepatitisa bez žutice, bolesnici imaju znakove viroze ili nespecifične gastrointestinalne tegobe, ali nemaju žuticu. U nekih bolesnika serološki nalazi su jedini dokaz da su imali hepatitis. U nekih bolesnika inficiranih HBV-om, HCV-om ili HDV-om dolazi do napredovanja bolesti u kronični hepatitis (Damjanov i sur., 2008).

Kod bolesnika sa fulminantnim hepatitisom dolazi do masivne akutne nekroze jetre, izrazite žutice te akutnog zatajenja jetrenih funkcija u roku od 2 do 3 tjedna od početka simptoma. Fulminantni hepatitis je najčešće uzrokovan HBV ili HAV infekcijom (Damjanov i sur., 2008).

Što se tiče kroničnog hepatitisa, bolest se može pojaviti nakon akutne žutice, ali u mnogih se bolesnika ne može dokazati vrijeme infekcije niti se bolesnik sjeća da je prošao kroz akutnu fazu. Velik broj tih bolesnika nema simptome (asimptomatična kronična infekcija). U nekih bolesnika s kroničnim hepatitisom klinički simptomi primjećuju se tek kad je bolest progredirala u cirozu, ili ponekad kad se u toj cirozi pojavi hepatocelularni karcinom (Damjanov i sur., 2008).

1.5. DIJAGNOSTIKA VIRUSNIH HEPATITISA

Slučajevi hepatitisa A se klinički ne razlikuju od ostalih tipova akutnih virusnih hepatitisa. Specifična dijagnoza se vrši detekcijom HAV-specifičnih imunoglobulin G (IgM) antitijela u krvi. Dodatni testovi uključuju primjenu reverzna transkriptaza-lančana reakcija polimeraze (RT-PCR od engl. *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*) za detekciju RNA hepatitis A virusa, te mogu zahtjevati specijalizirane laboratorije (www.who.int).

Što se tiče hepatitisa B, na kliničkoj osnovi nije moguće razlikovati hepatitis B od hepatitisa uzrokovanih drugim virusnim agensima, i stoga, laboratorijska potvrda dijagnoze je nužna. Dostupne su krvne pretrage za dijagnozu i praćenje ljudi s hepatitisom B. Mogu se koristiti za razlikovanje akutnih i kroničnih infekcija. Laboratorijska dijagnoza hepatitisa B infekcije bazira se na detekciji hepatitisa B površinskog antigena HBsAg. Akutna HBV infekcija je karakterizirana prisustvom HBsAg i imunoglobulina M (IgM) antitijela na antigen jezgre, HBcAg. Tijekom početne faze infekcije, pacijenti su također seropozitivni na hepatitis B e antigen (HBeAg). HBeAg je uglavnom marker visokih razina replikacije virusa. Prisutnost HBeAg upućuje da su krv i tjelesne tekućine inficirane osobe vrlo zarazne. Kronična infekcija je karakterizirana postojanošću HBsAg najmanje 6 mjeseci. Postojanost HBsAg je glavni marker rizika za razvoj kronične jetrene bolesti i karcinoma jetre (hepatocelularni karcinom) kasnije u životu (www.who.int).

Što se tiče hepatitisa C, treba reći da je akutna HCV infekcija obično asimptomatska, te malom broju ljudi se dijagnosticira u akutnoj fazi. Kod ovih ljudi koji razviju kroničnu HCV infekciju, infekcija se također često ne dijagnosticira zbog toga što infekcija ostaje asimptomatska desetljećima nakon infekcije kada se razviju simptomi te nastaje ozbiljno oštećenje jetre. HCV infekcija se dijagnosticira u dva koraka: 1. Probirni test (engl. *screening*) za anti-HCV antitijela sa serološkim testom otkrivaju se ljudi koji su inficirani s virusom. 2. Ako je test pozitivan na anti-HCV antitijela, test nukleinske kiseline za HCV ribonukleinsku kiselinu (RNA) je potreban za potvrdu kronične infekcije jer oko 15-45 % ljudi inficiranih s HCV-om spontano uklanjaju infekciju jakim imunim odgovorom bez primjenjene terapije. Iako nisu više inficirani, i dalje će biti pozitivni na anti-HCV antitijela. Nakon što je osobi dijagnosticirana kronična infekcija HCV-om, potrebna je procjena stupnja oštećenja jetre (fibroza i ciroza). Ovo je moguće odrediti biopsijom jetre ili putem raznih neinvazivnih testova. Pored toga, ti ljudi bi trebali imati laboratorijski test za identifikaciju genotipa soja hepatitisa C. Razlikujemo 6 genotipova HCV-a i oni različito odgovaraju na liječenje. Nadalje, moguće je da osoba bude inficirana s više od jednim genotipom HCV-a. Informacije o stupnju oštećenja jetre i genotipu virusa se koriste za provođenje odluka liječenja i upravljanje bolešću (www.who.int).

HDV infekcija se dijagnosticira visokim titrom imunoglobulina G (IgG) i imunoglobulina M (IgM) anti-HDV, i potvrđuje detekcijom HDV RNA u serumu. Međutim, dijagnostika HDV-a nije široko dostupna i nema standardizacije za HDV RNA testove, koji se koriste za praćenje odgovora na antivirusnu terapiju (www.who.int).

Slučajevi hepatitisa E se klinički ne razlikuju od ostalih tipova akutnih virusnih hepatitisa. Dijagnoza hepatitis E infekcije se obično temelji na detekciji specifičnih IgM antitijela na virus u krvi osobe; to je obično dostatno u područjima gdje je bolest česta. Dodatni testovi uključuju primjenu reverzna transkriptaza-lančana reakcija polimeraze (RT-PCR od engl. *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*) za detekciju RNA hepatitis E virusa u krvi i/ili stolici, a za provođenje su nužni specijalizirani laboratoriji. Ovaj test je naročito potreban u područjima gdje je hepatitis E rijedak, i u slučajevima kronične HEV infekcije. Test za detekciju virusnog antigena u serumu je razvijen. Njegovo mjesto u dijagnostici hepatitisa E se trenutno proučava (www.who.int).

1.6. LIJEČENJE VIRUSNIH HEPATITISA

Za hepatitis A ne postoji specifično liječenje. Oporavak od simptoma infekcije može biti spor i može trajati nekoliko tjedana ili mjeseci. Najvažnije je izbjegavanje nepotrebnih lijekova. Paracetamol i lijekovi protiv povraćanja se ne bi trebali uzimati. Hospitalizacija je nepotrebna u odsutnosti akutnog zatajenja jetre. Terapija je usmjerena na održavanje udobnosti i primjerenog nutritivnog balansa, uključujući nadomjestak tekućine koja je izgubljena povraćanjem i dijarejom (www.who.int).

Za akutni hepatitis B ne postoji specifično liječenje. Stoga, njega je usmjerena na održavanje udobnosti i primjerenog nutritivnog balansa, uključujući nadomjestak tekućine koja je izgubljena povraćanjem i dijarejom. Kronična infekcija se može tretirati s lijekovima, uključujući oralna antivirusna sredstva. Terapija može usporiti napredovanje ciroze, smanjiti pojavnost karcinoma jetre i poboljšati preživljavanje. Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje peroralnu primjenu lijekova tenofovira ili entecavira, zato što su ovo najpotentniji lijekovi za suzbijanje HBV-a. Treba reći da rijetko dolazi do rezistencije na lijek u odnosu na druge lijekove, jednostavni su za primjenu (1 tableta dnevno), i imaju nekoliko nuspojava pa je nužan samo ograničen nadzor. U većine ljudi, međutim, tretman ne izlječuje infekciju HBV-om, nego samo koči replikaciju virusa. Stoga, mnogi ljudi koji započinju terapiju hepatitisa B trebaju je nastaviti doživotno. Također, u obzir dolazi i primjena interferona (injekcije) koji može skratiti duljinu terapije. U mnogim područjima ograničenih resursa, još je uvijek ograničen pristup dijagnostici i terapiji hepatitisa B, i kod mnogih ljudi je dijagnosticiran kad je već jetrena bolest unapredovala. Karcinom jetre napreduje brzo, te uz ograničene terapijske mogućnosti, ishod je uglavnom loš. U zemljama s niskim prihodima, mnogi ljudi s karcinomom jetre umiru unutar nekoliko mjeseci od dijagnosticiranja. U zemljama s visokim prihodima,

operacija i kemoterapija mogu produžiti život i do nekoliko godina. Transplantacija jetre se ponekad vrši kod ljudi s cirozom u zemljama s visokim prihodima, s varirajućim uspjehom (www.who.int).

Hepatitis C ne zahtijeva uvijek liječenje, jer kod nekih ljudi imuni odgovor dovodi do uklanjanja infekcije, dok kod nekih ljudi s kroničnom infekcijom ne dolazi do oštećenja jetre. Kad se provodi terapija, cilj terapije hepatitisa C je izlječenje. Stopa izlječenja ovisi o nekoliko čimbenika uključujući soj virusa i koja je terapija primjenjena. Standard skrbi za hepatitis C se ubrzano mijenja. Sve do nedavno, liječenje hepatitisa C se temeljilo na terapiji interferonom i ribavirinom, pa su bile potrebne tjedne injekcije kroz 48 tjedana. To je dovelo do izlječenja otprilike pola tretiranih pacijenata, ali je dovelo i do čestih i ponekad po život opasnih nuspojava. Nedavno su razvijeni novi antivirusni lijekovi. Ovi lijekovi, koji se zovu direktni antivirusni lijekovi (DAA od engl. *direct-acting agent*) su mnogo učinkovitiji, sigurniji i bolje se toleriraju nego starije terapije. Terapija s direktnim antivirusnim lijekovima može izliječiti mnoge ljude s HCV infekcijom, terapija je kraća (najčešće 12 tjedana) i sigurnija. Iako je trošak njihove proizvodnje nizak, ovi lijekovi su vrlo skupi u mnogim zemljama s visokim i srednjim prihodima. Cijene su značajno pale u nekim zemljama (prvenstveno s niskim prihodima) zbog pojave generičkih verzija ovih lijekova (www.who.int).

Za akutnu ili kroničnu HDV infekciju ne postoji specifično liječenje. Perzistentna HDV replikacija je najvažniji prediktor smrtnosti i potrebe za antivirusnom terapijom. Pegilirani interferon alfa je jedini lijek koji je učinkovit protiv HDV-a, dok antivirusni nukleotidni analozi za HBV nemaju ili imaju ograničen učinak na replikaciju HDV-a. Optimalno trajanje terapije nije točno definirano, niti koliko dugo pacijenti trebaju biti HDV RNA negativni nakon kraja terapije za postizanje održivog virološkog odgovora. Može biti potrebno više od 1 godine terapije. Ukupna stopa održivog virološkog odgovora je i dalje niska, i kod većine pacijenata dolazi do relapsa prekidom terapije. Transplantacija jetre se može uzeti u obzir kod slučajeva fulminantnog hepatitisa i terminalnog stadija jetrene bolesti (www.who.int).

Za akutni hepatitis E ne postoji specifično liječenje koje može promijeniti njegov tijek. Budući da je bolest najčešće samoograničavajuća, hospitalizacija uglavnom nije potrebna. Hospitalizacija je potrebna za ljude s fulminantnim hepatitisom, i također se treba razmotriti kod trudnica sa simptomima. Ljudi s imunosupresijom koji imaju kronični hepatitis E, imaju koristi od specifične terapije ribavirinom. U nekim specifičnim situacijama, primjena interferona također je dovela do uspjeha (www.who.int).

2. Obrazloženje teme

Hepatitis C je upalna bolest jetre koja predstavlja veliki javno zdravstveni problem, a uzrokovana je virusom hepatitisa C (HCV-om). Može biti akutni i kronični. Virus se najčešće prenosi putem inficirane krvi, pa tako do infekcije može doći putem nesigurnog korištenja injekcija, nesigurne zdravstvene skrbi, te putem transfuzije netestirane krvi i krvnih pripravaka. Budući da još uvijek ne postoji cjepivo protiv hepatitisa C, prevencija se temelji na izbjegavanju izloženosti virusu (www.who.int). Hepatitis C se javlja svugdje u svijetu, a svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da je oko 1 % stanovništva zaraženo s HCV-om. Procjene su da je u svijetu s HCV-om zaraženo oko 150 milijuna ljudi (Kaić i sur., 2013). Treba reći da značajan broj kronično inficiranih bolesnika razvijaju cirozu ili karcinom jetre. Otprilike 399 000 ljudi godišnje umre od hepatitisa C, uglavnom od ciroze i hepatocelularnog karcinoma. Primjenom lijekova može se izliječiti više od 95 % osoba inficiranih s HCV-om, čime se smanjuje rizik od smrti od karcinoma jetre i ciroze, ali pristup dijagnostici i liječenju je i dalje nizak (www.who.int).

Cilj ovog diplomskog rada je upoznati se sa značajkama hepatitisa C, njegovom epidemiologijom, etiologijom, patofiziologijom, dijagnostikom i terapijskim mogućnostima.

3. Materijali i metode

Pri izradi ovog diplomskog rada korištena je stručna i znanstvena literatura iz područja farmakologije, odnosno medicine u svrhu dobivanja informacija vezanih za hepatitis C, te ostalih vrsta hepatitisa navedenih u uvodu rada.

Pri izradi korištene su bibliografske baze podataka PubMed, Portal znanstvenih časopisa Republike Hrvatske, a prilikom pretraživanja korištene su ključne riječi: hepatitis, hepatitis C, epidemiologija, dijagnoza, liječenje, adherencija, HCV cjepivo. Nadalje, korišteni su podaci dobiveni s mrežnih stranica Svjetske zdravstvene organizacije, Europske agencije za lijekove i mnogih drugih.

4. Rezultati i diskusija

4.1. HEPATITIS C

4.1.1. DEFINICIJA

Hepatitis C je krvlju prenosivi virus koji ponajviše inficira stanice jetre, a to može dovesti do upale i značajnog oštećenja jetre. Također, može utjecati na sposobnost jetre da obavlja svoje osnovne funkcije. Iako se oduvijek smatralo da je zahvaćena samo jetra, nedavne studije su pokazale da HCV utječe na mnoga ostala područja u tijelu kao što su degenerativni sustav, limfni sustav, imunološki sustav i mozak. Do 1989. godine kada je identificiran, bio je poznat kao non-A non-B hepatitis. 1991. godine razvijen je proces detekcije koji je omogućio detekciju HCV-a u uzorcima krvi. Budući da je ovo relativno novo oboljenje postoji još mnogo aspekata hepatitisa C koje treba proučiti (www.hepatos.hr). Prema procjenama u svijetu je oko 150 milijuna ljudi zaraženo s HCV-om (Kaić i sur., 2013). Virus se prenosi inficiranom krvlju. HCV je RNA virus. Treba reći da RNA virus mutira više nego DNA virus, pa ta sposobnost mutacije otežava ljudskom imunološkom sustavu lociranje i uništavanje virusa. HCV ima 6 glavnih varijacija virusa označenih od 1 do 6, odnosno to su tzv. genotipovi. U različitim dijelovima svijeta prevladavaju različiti genotipovi, a jedan genotip ne može preći u drugi. Treba reći da je moguća infekcija s više od jednim genotipom istovremeno, međutim to se rijetko događa. Infekciju s HCV-om možemo kategorizirati u dva stupnja. Prvi stupanj predstavlja akutna infekcija (nakon početne infekcije), a drugi stupanj je kronična infekcija. Što se tiče akutnog stadija on predstavlja razdoblje prvih 6 mjeseci infekcije, te može biti bez primjetnih simptoma. Manji broj ljudi inficiranih s HCV-om prirodno izbacuju virus iz tijela tijekom prvih 6 mjeseci, dok kod većine će doći do razvoja kronične (dugotrajne) infekcije. Za kroničnu infekciju treba reći da njen tijek dosta varira i nepredvidiv je. Neke osobe tijekom desetljeća imaju jako malo simptoma, dok neki imaju simptome od početka. Neke osobe razvijaju fibrozu i cirozu (stvaranje ožiljaka) na jetri ili karcinom jetre u posljednjem stadiju oboljenja, dok ostali imaju vrlo mala oštećenja jetre čak i nakon mnogo godina. U slučaju kad izostanu simptomi mnoge osobe zapravo ne znaju da su uopće inficirani s HCV-om dulji vremenski period. Također, hepatitis C se može ne otkriti tijekom mnogo godina i zbog toga što simptomi koji se javljaju mogu se pripisati i drugim oboljenjima. Na primjer, umor, depresija, nesanica, problemi s kožom, bol i probavne smetnje, svemu ovome mogu biti drugi uzroci. Zbog toga hepatitis C se često zove i „tiha epidemija“. U proteklim godinama zabilježen je značajan napredak u razvoju

novih lijekova u svrhu iskorjenjivanja virusa. Cjepivo za hepatitis C još uvijek nije razvijeno (www.hepatos.hr).

4.1.2. POVIJEST

Sredinom 1970-ih, Harvey J. Alter, pročelnik Odjela za zarazne bolesti na Zavodu za transfuzijsku medicinu na *National Institutes of Health*, i njegova istraživačka skupina pokazali su da većina slučajeva hepatitisa nakon transfuzije ne uzrokuje ni virus hepatitisa A, niti virus hepatitisa B. Unatoč ovom saznanju, istraživanja diljem svijeta nisu rezultirala identifikacijom virusa još desetljeće, u početku zvanog hepatitis niti A niti B (NANBH od engl. *non-A, non-B hepatitis*). 1987. godine, Michael Houghton, Qui-Lim Choo i George Kuo iz *Chiron Corporation*, u suradnji s Dr. D.W. Bradley iz *CDC*, iskoristili su novi pristup molekularnog kloniranja za identifikaciju nepoznatog organizma. 1988. godine, Alter je potvrdio virus dokazavši njegovu prisutnost na panelu NANBH uzoraka. U travnju 1989. godine, otkriće virusa, preimenovanog u hepatitis C virus (HCV), je objavljeno u dva članka u časopisu *Science*. 2000. godine, Dr. Alter i Houghton su primili Lasker nagradu za medicinska klinička ispitivanja za “pionirski rad koji je doveo do otkrića virusa koji uzrokuje hepatitis C i razvoj metoda probira koje su u SAD-u smanjile rizik hepatitisa povezanog s transfuzijom krvi sa 30 % u 1970. godini na gotovo nula u 2000.“ (www.ourmed.org).

4.1.3. EPIDEMIOLOGIJA

HCV je maleni jednolančani RNA virus. Otkriće virusa razjasnilo je etiologiju velikog broja poslijetransfuzijskih hepatitisa dotad nepoznata uzroka. Virus je rasprostranjen po cijelom svijetu (Lakošeljac i Rukavina, 2007). Prema procjenama ovim virusom u svijetu je zaraženo oko 150 milijuna ljudi (Kaić i sur., 2013). Procjene su da se HCV-om godišnje zarazi 3 do 4 milijuna ljudi. Što se tiče akutne infekcije ona je uglavnom asimptomatska, pa klinički prolazi neopaženo. Bitan je problem taj što se u otprilike 80 % inficiranih HCV-om razvija kronični oblik bolesti, a te osobe onda predstavljaju “rezervoar virusa“ i izvor infekcije za druge ljude (Lakošeljac i Rukavina, 2007).

4.1.3.1. Putevi prijenosa infekcije

Najpoznatiji putevi prijenosa infekcije su izravna perkutana izloženost inficiranoj krvi u većem opsegu tijekom transfuzije, ili transplantacije organa inficiranih davatelja, odnosno opetovano izlaganje inficiranoj krvi u manjem opsegu tijekom intravenskog uzimanja droga. Vjerojatnost prijenosa HCV-a znatno je manja u pojedinačnim slučajevima perkutane izloženosti tijekom

nehotičnih uboda, u slučaju izloženosti sluznice zaraženoj krvi, odnosno serumu tijekom porođaja inficirane majke, ili tijekom spolnog odnosa s inficiranim partnerom. Treba reći da je dobro dokumentiran i prijenos HCV-a preko višestrukog korištenja igala, šprica, infuzijskih vrećica, i drugog pribora za intravensku primjenu lijekova. Unatoč naporima vezanim uz razjašnjavanje putova prijenosa virusa, postoje i slučajevi infekcije virusom nerazjašnjenim prijenosom (Lakošeljac i Rukavina, 2007).

4.1.3.2. Čimbenici rizika za nastanak HCV infekcije

Do uvođenja obveznog testiranja krvi dobrovoljnih davatelja, najčešći uzrok poslijetransfuzijskih hepatitisa u cijelom svijetu bio je HCV. Riziku su osobito bile izložene osobe koje su primale velike količine krvi, poput kardiokirurških bolesnika, ili oboljelih od talasemije. Pored primanja cjelovite krvi, HCV se može prenijeti i krvnim pripravcima, pa je u bolesnika s prirođenim i stečenim poremećajima koagulacije koji primjenjuju nadomjesnu terapiju krvnim pripravcima, poslijetransfuzijski hepatitis C upravo bio česta komplikacija. Širenje infekcije tim putem je uvelike smanjeno uvođenjem obveznog testiranja krvi na HCV, tako da je danas u razvijenim zemljama prijenos HCV-a transfuzijom i krvnim pripravcima vrlo rijedak. Treba spomenuti da je u SAD-u u razdoblju od 1985. do 1990. godine broj slučajeva poslijetransfuzijskog non-A non-B hepatitisa smanjen za više od 50 %. Do tog smanjenja je došlo i prije nego što je uvedeno obvezno testiranje krvi na HCV, zbog isključivanja dobrovoljnih davatelja s HIV-om, te davatelja s tzv. surogat markerima (ALT i anti-HBc protutijelima). Do toga je došlo jer su tim postupkom iz skupine dobrovoljnih davatelja izdvojeni pripadnici rizičnih skupina. Do 1990. godine, rizik za razvoj poslijetransfuzijskog hepatitisa C je bio između 1,5 % i 0,02 %. Od 1990. godine, kada je u SAD-u uvedeno obvezno testiranje krvi na HCV, naročito poslije uvođenja suvremenih i sve osjetljivijih postupaka testiranja, rizik za infekciju je toliko smanjen da ga je teško brojčano izraziti. Među rizične čimbenike za razvoj HCV-a svakako treba uvrstiti transplantaciju organa, ali i izloženost različitim invazivnim dijagnostičkim i terapijskim postupcima. Svaka hospitalizacija, čak i bez primjene transfuzije, rizik je za nastanak HCV infekcije. Ponajviše su rizični pojedini odjeli, među kojima prednjače odjeli za hemodijalizu. Također, u odjele povišena rizika trebamo ubrojiti i pedijatrijske hematološko-onkološke odjele. Kao čimbenik rizika za prijenos HCV-a treba spomenuti i kontaminirani stomatološki pribor nakon obrade HCV-RNA pozitivnih osoba. U zemljama u razvoju još je uvijek često prenošenje HCV infekcije višestrukim korištenjem injekcijskog pribora. Prema procjenama u svijetu se godišnje HCV-om zarazi oko 2 milijuna ljudi preko kontaminiranog injekcijskog pribora. U razvijenim zemljama, danas je

najvažniji rizični čimbenik za nastanak HCV infekcije intravensko uzimanje droga. Prema pojedinim istraživanjima, prevalencija anti-HCV protutijela kod osoba koje intravenski injiciraju droge doseže vrijednosti i više od 90 %. Također, među rizične čimbenike za prijenos HCV-a možemo uvrstiti i profesionalnu izloženost, ponajviše zdravstvenih djelatnika, te perinatalnu i seksualnu izloženost virusu. Nehotični ubod iglom koja je zagađena krvlju anti-HCV pozitivne osobe, prema određenim procjenama nosi rizik od 1,8 % za nastanak HCV infekcije, a u slučaju da krv potječe od osobe koja ima pozitivni nalaz RNA-HCV u krvi, rizik je približno 10 %. Također treba reći da su svi zdravstveni djelatnici koji u svojem radu dolaze u kontakt s krvlju bolesnika, skupina povećana rizika za stjecanje HCV infekcije, a medicinske sestre su izložene još većem riziku. Moguć je i prijenos HCV infekcije prskanjem zaražene krvi po konjuktivnoj sluznici. Također, zaraza se može prenijeti i perkutanom izloženosti tijekom tetoviranja, akupunkture, bušenja uški ili body piercinga. Prijenos HCV infekcije je moguć i s inficirane majke na čedo, kako tijekom trudnoće tako i tijekom porođaja, te nakon porođaja. Prema procjenama rizik za nastanak HCV infekcije u djece zaraženih majki kreće se između 2,7 % i 8,4 %, a rizik je povećan u djece onih majki koje su istodobno zaražene i s HIV-om. Rizične čimbenike za prijenos HCV infekcije predstavlja i spolni odnos s partnerom zaraženim HCV-om, te spolni odnosi s većim brojem partnera. Ipak, u usporedbi s drugim spolno prenosivim virusima, mogućnost prijenosa HCV-a spolnim odnosom mnogo je manja. Također, u čimbenike rizika za prijenos HCV infekcije, može se ubrojiti i život s anti-HCV pozitivnim ukućanima (Lakošeljac i Rukavina, 2007).

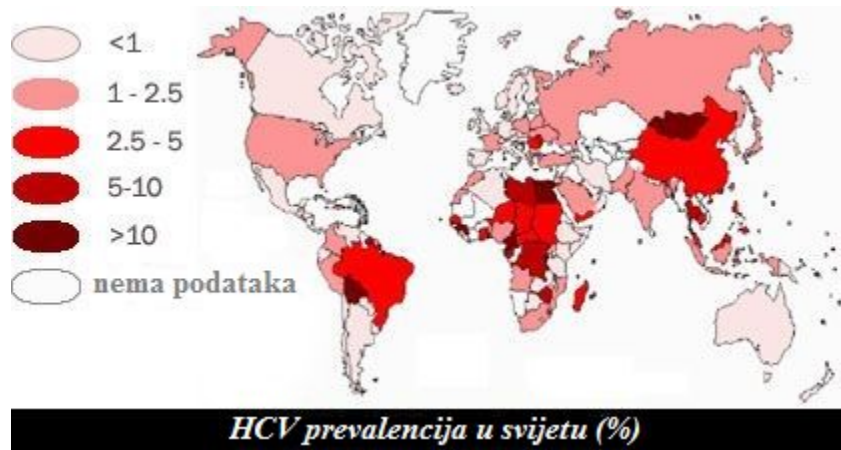
4.1.3.3. Popratni čimbenici koji ubrzavaju razvoj posljedica HCV infekcije

Kronična HCV infekcija u velikog broja oboljelih dovodi do razvoja kronične bolesti jetre, ciroze jetre, te do HCC-a. Treba reći da postoji niz drugih čimbenika koji združeni s HCV infekcijom češće i brže dovode do razvoja spomenutih posljedica, poput muškog spola, pretilosti, starije životne dobi, popratne infekcije HIV i HBV virusima, te pojačanog pijenja alkohola. Vrlo važno je poznavati i pratiti te čimbenike, s obzirom na mogućnost da se djelujući kroz preventivne javnozdravstvene programe, znatno utječe na buduću učestalost razvoja komplikacija HCV infekcije (Lakošeljac i Rukavina, 2007).

4.1.3.4. Zemljopisna rasprostranjenost

Prema procjenama u svijetu je oko 150 milijuna ljudi zaraženo s HCV-om (Kaić i sur., 2013). Globalna prevalencija iznosi približno 2,2 %. Većina podataka o prevalenciji dobivena je istraživanjima koja su provedena serološkim testiranjima uzoraka krvi dobrovoljnih davatelja

u kojih je dokazivano prisustvo anti-HCV protutijela. Kako su davatelji krvi strogo odabirana skupina, vrlo je moguće da je stvarna prevalencija HCV infekcije viša. U različitim dijelovima svijeta prevalencija hepatitisa C je različita (slika 3).



Slika 3. HCV prevalencija u svijetu (%) (www.hepatos.hr).

Područja s najnižom prevalencijom su Ujedinjeno Kraljevstvo i skandinavske zemlje (0,01 % - 0,1 %), dok je Egipat zemlja s najvišom prevalencijom u svijetu (Lakošeljac i Rukavina, 2007). U Egiptu je prevalencija čak 15 % (Kaić i sur., 2013). Važno je spomenuti da u prevalenciji HCV infekcije, uz zemljopisne razlike među pojedinim zemljama, postoje i dobno specifične razlike. Na primjer, SAD, Italija i Španjolska pripadaju skupini zemalja s podjednakom prevalencijom HCV infekcije (1 % - 1,9 %). Dok je u SAD-u najviša prevalencija u dobnih skupina između 30 i 49 godina, u Italiji i Španjolskoj najveći dio zaraženog pučanstva obuhvaćen je dobnim skupinama starijim od 50 godina. Međutim, treba reći da i unutar pojedinih zemalja su prisutne regionalne razlike u prevalenciji HCV infekcije. Istraživanja provedena u Italiji, Japanu i Kini, pokazala su da unutar tih država postoje hiperendemska područja u kojima je prevalencija HCV infekcije u starijih dobnih skupina i do 20 puta viša od prevalencije u općoj populaciji, te do 2 puta viša od prevalencije u jednakoj dobnj skupini u ostatku države. Kod HCV-a razlikujemo 6 genotipova s većim brojem podtipova. Među različitim virusima postoje razlike, kako u težini kliničke slike i komplikacija koje uzrokuju tako i u odgovoru na primjenjivanu antivirusnu terapiju. Stoga je vrlo važno pratiti zastupljenost pojedinih genotipova HCV-a unutar određene populacije. U različitim djelovima svijeta prevalencija pojedinih genotipova je različita. U SAD-u najzastupljeniji genotipovi su 1a i 1b. Genotip 1b prevladava u Japanu, ali i u Južnoj Americi (Čile) i u istočnoj Europi (Estonija), a u Kini prevladavaju genotipovi 2 i 3. Dok je genotip 3 najzastupljeniji na Indijskom poluotoku,

genotip 4 najčešći je u Africi i na Srednjem istoku. Genotip 5 raširen je u južnoj Africi, dok genotip 6 uvelike je zastupljen u jugoistočnoj Aziji (Lakošeljac i Rukavina, 2007).

4.1.3.5. Prevencija i suzbijanje infekcije

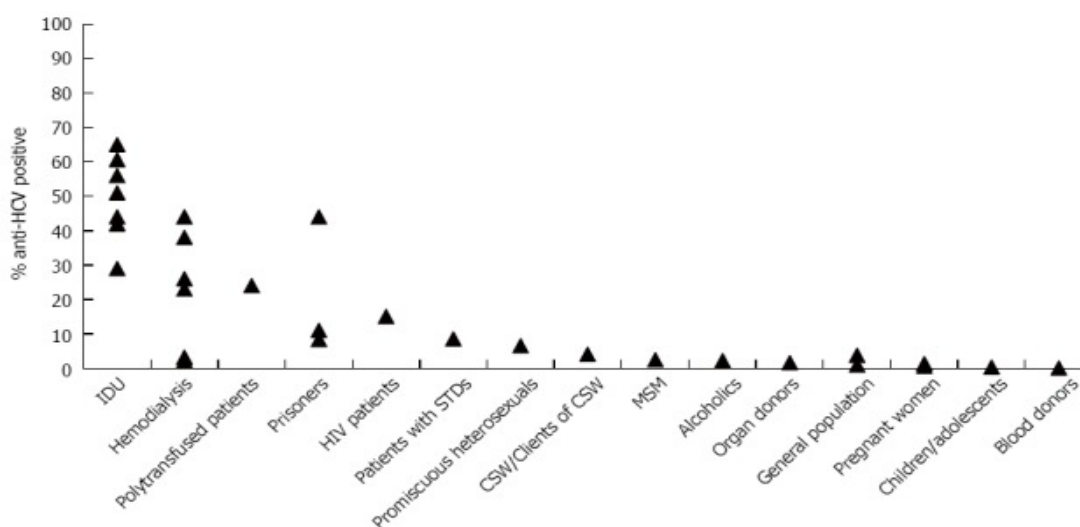
S obzirom na visoku heterogenost virusa, zasad još uvijek nema učinkovitog cjepiva, niti mogućnosti zaštite nakon izloženosti infekciji. Temelji preventivnih aktivnosti i dalje trebaju biti trajno i pouzdano testiranje darovane krvi i krvnih pripravaka, te tkiva i organa davatelja. U zdravstvenim ustanovama potrebno je trajno provoditi nadzor nad sterilizacijom, i smanjiti mogućnost prijenosa inficirane krvi medicinskim zahvatima i priborom, kako na bolesnike tako i na medicinsko osoblje. Potrebno je koristiti pribor za jednostruku uporabu, kada god je to moguće. Budući da je među intravenskim korisnicima droga visok stupanj prevalencije, posebno su važne i preventivne mjere usmjerene na sprječavanje i suzbijanje bolesti ovisnosti. Bolesnike kojima je dokazan hepatitis C nužno je liječiti, ali i upoznati ih sa svim aspektima njihove bolesti. Na taj način bi se moglo utjecati na smanjenje rizika za prijenos infekcije na osobe u njihovu okruženju, ali i na tijek same bolesti, te razvoj mogućih komplikacija kronične HCV infekcije (Lakošeljac i Rukavina, 2007).

4.1.3.6. Epidemiologija hepatitis C virusne infekcije u Hrvatskoj

Prema procjenama između 35 000 i 45 000 ljudi u Hrvatskoj ima kroničnu HCV infekciju. Prevalencija HCV infekcije u različitim skupinama stanovništva je prikazana na slici 4. Prije uvođenja rutinskog HCV probira krvi/krvnih pripravaka 1992. godine, HCV infekcije povezane s transfuzijom su bile česte u Hrvatskoj. Studija provedena na 359 pacijenata s hemofilijom u razdoblju od 1993. do 1999. godine, pokazala je da 75,9 % njih su bili pozitivni na anti-HCV antitijela, od kojih su svi bili zaraženi preko koncentrata koagulacijskog faktora prije 1990. godine. U pilot studiji provedenoj 1992. godine, serološki dokaz HCV infekcije je nađen kod 24,1 % politransfuzijskih pacijenata. S današnjom sigurnošću transfuzije krvi i dostupnosti rekombinantnih faktora zgrušavanja, ovi pacijenti nisu više pod velikim rizikom za HCV infekciju. Intravenski korisnici droga predstavljaju najrizičniju skupinu za HCV infekciju u Hrvatskoj. Postoji nekoliko studija koje procjenjuju prevalenciju HCV infekcije među intravenskim korisnicima droga, a kreće se između 29 % i 65 %, ovisno o geografskoj regiji. Pacijenti na hemodijalizi također predstavljaju rizičnu skupinu za HCV infekciju. U pilot studiji provedenoj 1992. godine, 44 % pacijenata na hemodijalizi su imali anti-HCV antitijela. Dvije regionalne ankete, u sjeverozapadnoj Hrvatskoj (1997.) i sjevernom Jadranu (2003.), priopćile su stope prevalencije od 26,1 %, odnosno 23 %. Niska prevalencija (2,3 %) je zabilježena 2005.

godine u Centru za dijalizu u jednoj zagrebačkoj bolnici. Noviji podaci iz Istarske županije (2007. - 2013.) pokazuju sličnu prevalenciju koja iznosi 3,2 %. Osobe s visokorizičnim seksualnim ponašanjem (osobe s više seksualnih partnera, muškarci koji imaju spolni odnos s muškarcima, osobe koje se bave prostitucijom, osobe s povješću spolno prenosivih bolesti) pokazuju višu HCV prevalenciju (4,6 %) u odnosu na opću populaciju Hrvatske (0,9 %). U studiji provedenoj u razdoblju od 2003. do 2006. godine u 7 gradova (Zagreb, Split, Rijeka, Zadar, Osijek, Slavonski Brod i Dubrovnik), najviša stopa seroprevalencije (8,5 %) je zabilježena kod pacijenata s povješću spolno prenosivih bolesti, u odnosu na 6,5 % kod osoba s više seksualnih partnera, 4,0 % kod osoba koje se bave prostitucijom odnosno njihovih klijenata, te 2,9 % kod muškaraca koji imaju spolni odnos s muškarcima. Što se tiče zatvorske populacije u Hrvatskoj, ona predstavlja 0,4 % ukupne populacije Hrvatske, među kojima je oko 25 % - 30 % intravenskih korisnika droga. U zatvorskoj populaciji, ukupna HCV prevalencija je između 8,3 % i 44 %. HCV seropozitivnost u zatvorima značajno korelira s intravenskim uzimanjem droga. HCV infekcija je najučestalija kod intravenskih korisnika droga (42 % - 52 %), a značajna je i kod vrlo promiskuitetnih osoba (4,9 %). Značajne razlike u seropozitivnosti su zabilježene u zatvorenika koji su prijavili nezaštićenu spolnu aktivnost u odnosu na zatvorenike koji su koristili kondome (22 % u odnosu na 4 %). Tetoviranje se također pokazalo kao rizični čimbenik povezan s višom anti-HCV pozitivnošću u ovoj skupini. Nadalje, više stope seroprevalencije su zabilježene u zatvorenika koji su bili nezaposleni i u onih koji su boravili u urbanim područjima. Što se tiče pacijenata inficiranih HIV-om, provedena je studija na tim pacijentima u Hrvatskoj. Od 120 pacijenata testiranih od 1985. do 2002. godine, 15 % njih su bili anti-HCV pozitivni, a 72,2 % od njih su bili viremični. Što se tiče prevalencije HCV-a kod alkoholičara u Hrvatskoj, ona je uvelike nepoznata. Regionalni podaci su pokazali da HCV prevalencija kod alkoholičara je viša u odnosu na opću populaciju Hrvatske. Od 167 konsektivnih uzoraka od alkoholičara testiranih na Zavodu za javno zdravstvo Istarske županije između 2007. i 2013. godine, 4 su bila pozitivna na HCV antitijela (2,4 %). Što se tiče opće populacije Hrvatske, od 2011. do 2012. godine provedena je studija koja je uključivala odraslu populaciju podvrgnutu rutinskom preoperativnom pregledu u 4 hrvatske županije. Rezultati studije su pokazali da je HCV rijedak i u urbanoj i ruralnoj općoj populaciji. 18 od 1930 (0,9%) testiranih sudionika su bili pozitivni na HCV. Nije uočena razlika u seropozitivnosti između spolova i dobnih skupina. Treba reći da su i za trudnice provedene studije. Dvije regionalne studije, za Zagrebačku županiju (od 2003. do 2006. godine) i Istarsku županiju (od 2011. do 2012. godine), su pokazale stope HCV prevalencije 0,5 % odnosno 1,3 %. Što se tiče djece i adolescenata, vršeno je testiranje skupine od 297 djece i adolescenata (do

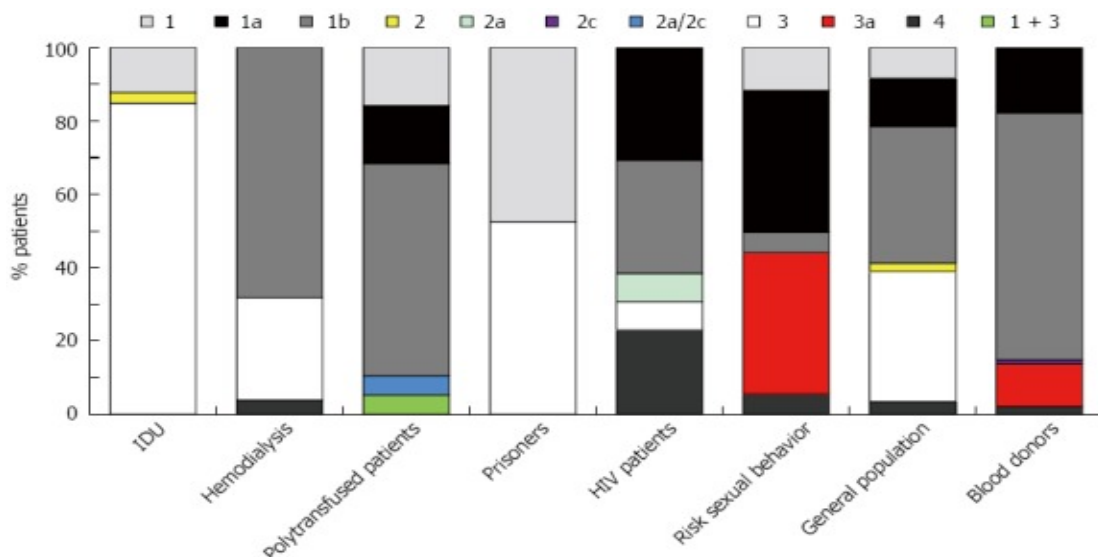
18 godina) u Istarskoj županiji, u razdoblju od 2007. do 2014. godine. Samo jedan slučaj (0,3 %) s anti-HCV antitijelima je nađen u dva ponovljena testiranja. Treba reći da od 2006. godine, Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu provodi obvezno testiranje donora organa na krvožilne patogene. 642 uzorka plazme od donora organa su testirani između 2006. i 2012. godine, te 1,6 % njih su bili anti-HCV pozitivni. Donori krvi predstavljaju skupinu s najnižom seroprevalencijom HCV infekcije u Hrvatskoj. Učestalost potvrđenih pozitivnih donora neprestano se smanjivala od 1,38 % 1992. do 0,035 % 1999. godine, i nakon toga ostaje stabilna. U razdoblju od 2004. do 2013. godine, anti-HCV seropozitivnost je bila 0 % - 0,009 %.



Slika 4. HCV seroprevalencija između različitih skupina populacije Hrvatske (% anti-HCV pozitivnih - % *anti-HCV positive*; Intravenski korisnici droga-*IDU*; Pacijenti na hemodijalizi-*Hemodialysis*; Pacijenti na politransfuziji-*Polytransfused patients*; Zatvorenici-*Prisoners*; Pacijenti s HIV-om – *HIV patients*; Pacijenti sa spolno prenosivim bolestima-*Patients with STDs*; Promiskuitetni heteroseksualci-*Promiscuous heterosexuals*; Osobe koje se bave prostitucijom, odnosno njihovi klijenti-*CSW/Clients of CSW*; Muškarci koji imaju spolni odnos s muškarcima-*MSM*; Alkoholičari-*Alcoholics*; Donori organa-*Organ donors*; Opća populacija-*General population*; Trudnice-*Pregnant women*; Djeca/adolescenti-*Children/adolescents*; Donori krvi-*Blood donors*) (Vilibic-Cavlek i sur., 2015).

Što se tiče prevalencije HCV genotipova u Hrvatskoj, ona se razlikuje u različitim populacijskim skupinama (Slika 5) i regijama. U općoj populaciji, genotip 1 je najzastupljeniji (60,4 % - 79,8 %), a zatim genotip 3 (12,9 % - 47,9 %). Najučestaliji podtip je 1b (37,4 %). U studiji provedenoj u razdoblju od 1995. do 2006. godine, u 4 geografske regije (2 regije u kontinentalnoj Hrvatskoj, i 2 regije na Jadranskoj obali), genotip 1 je bio dominantan u 3 regije (sjeverozapadni/sjeveroistočni dio kontinentalne Hrvatske, te područje sjevernog

Jadrana) sa stopama prevalencije od 60,4 % do 76,1 %, dok je na području južnog Jadrana prevalencija genotipova 1 i 3 bila slična (46,9 %, odnosno 47,9 %). U drugim regijama, genotip 3 je nađen kod 18,3 % - 32,4 % pacijenata. Druga studija provedena u sjeveroistočnoj Hrvatskoj (od 2009. do 2011. godine), detektirala je genotip 1 kod 79,8 % i genotip 3 kod 12,9 % pacijenata. Prva studija je uključivala stanovnike Splita, drugog najvećeg hrvatskog grada s velikim brojem intravenskih korisnika droga, kod kojih je genotip 3 najčešći. Postoci genotipova 2 i 4 su bili jako niski u obje studije (0,8 % - 2,2 %, odnosno 3,4 % - 6,5 %), dok genotipovi 5 i 6 nisu bili detektirani. Povijest transfuzije krvi prije 1992. godine, bila je nezavisni pokazatelj HCV infekcije uzrokovane genotipom 1. Genotip 1, podtipovi 1a i 1b su bili detektirani kod većine pacijenata na politransfuziji s HCV infekcijom u Hrvatskoj (12 %, 12 %, odnosno 44 %). Kod pacijenata na hemodijalizi, podtip 1b je detektiran kod 75 % pacijenata (33,3 % su primili više od dvije transfuzije krvi), i genotip 3 kod 20,8 % pacijenata. Genotip 3 je predominantan kod intravenskih korisnika droga (60,5 % - 83,9 %). Najčešći podtipovi u ovoj populacijskoj skupini su 3a (60,5 %) i 1a (23,7 %). Studija na muškim zatvorenjcima je pokazala sličnu distribuciju genotipa 3 (52,4 %) i genotipa 1 (47,6 %). Kod osoba s visokorizičnim spolnim ponašanjem najčešći je genotip 1 (55,6 %), a zatim slijedi genotip 3 (38,9 %). Distribucija HCV podtipova je sljedeća: 1a (38,9 %), 3a (38,9 %) i 1b (5,6 %) (Vilibić-Cavlek i sur., 2015).

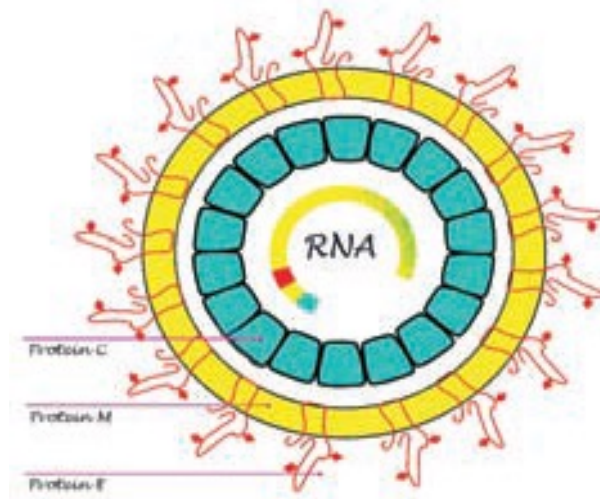


Slika 5. Distribucija HCV genotipova u Hrvatskoj (% pacijenata-% patients; Intravenski korisnici droga-IDU; Pacijenti na hemodijalizi-Hemodialysis; Pacijenti na politransfuziji-Polytransfused patients; Zatvorenici-Prisoners; Pacijenti s HIV-om – HIV patients; Osobe s

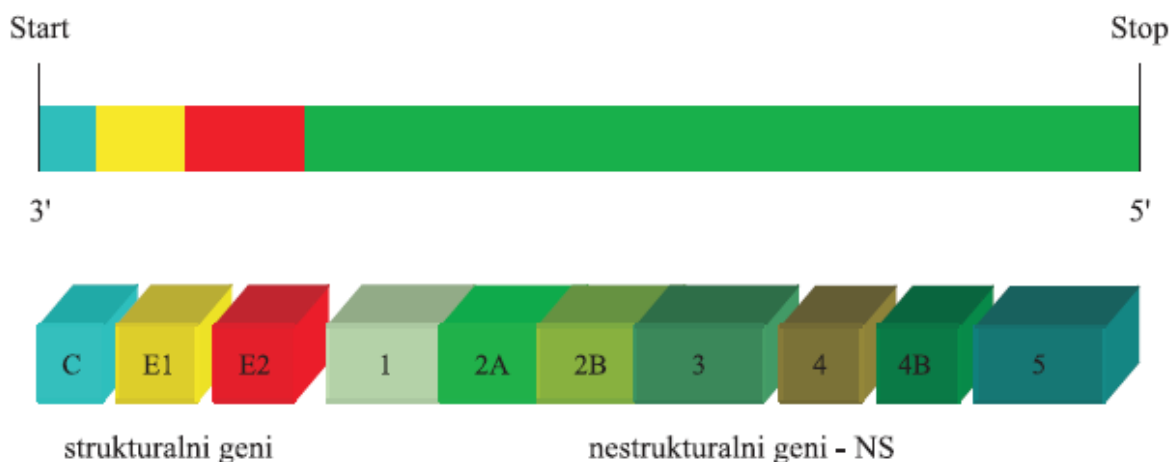
rizičnim spolnim ponašanjem-*Risk sexual behavior*; Opća populacija-*General population*; Donori krvi-*Blood donors*) (Vilibic-Cavlek i sur., 2015).

4.1.4. HEPATITIS C VIRUS- UZROČNIK HEPATITISA C

Za razumjevanje prirodnog tijeka infekcije, važno je poznavanje bioloških osobitosti virusa. Virus pripada rodu *Hepacivirus*, odnosno porodici *Flaviviridae*, a sadrži jednolančanu RNA. Što se tiče izgleda čestice HCV-a, ona je okrugla oblika i približnog promjera 50 nm (Slika 6). Molekularnim kloniranjem virusnog genoma uz pomoć rekombinantne DNA, identificirani su mnogi enzimatski procesi odgovorni za umnožavanje virusa. Genom virusa tvori jednolančana RNA približne duljine 9600 nukleotida (Slika 7), te nosi dugački otvor za čitanje (ORF od engl. *open-reading frame*). ORF je odgovoran za sintezu poliproteina od 3010 do 3033 aminokiselina, i razlikuje se ovisno o genotipu virusa. Sastoji se od strukturalnih proteina koji uz glikoproteine E1 i E2 grade nuklearnu kapsulu. Ostatak poliproteinskog lanca genoma tvore nestrukturalni NS proteini kojima je glavna uloga umnožavanje virusa. NS5A je označen kao mogući medijator rezistentnosti na interferon α . NS5B je RNA polimeraza koja se generira tijekom umnožavanja virusa, i čijom bi inhibicijom antivirusna terapija bila u potpunosti djelotvorna.



Slika 6. Izgled čestice HCV-a – čestica okugla oblika, približnog promjera 50 nm (Hrستیć i Vucelić, 2007).



Slika 7. Dio poliproteinskog lanca genoma HCV-a – tvori ga jednolančana RNA približne duljine 9600 nukleotida. Otvor za čitanje odgovoran je za sintezu strukturalnih i nestrukturalnih proteina (Hrastić i Vucelić, 2007).

Kod HCV-a je važno spomenuti njegovu genetsku heterogenost. Usporedbom pojedinih virusnih genoma nametnula se potreba za podjelom HCV-a u skupine, odnosno na genotipove označene arapskim brojevima od 1 do 6 na osnovi glavnih lanaca, i u podskupine, odnosno na podtipove označene slovima od a do c, ovisno o postotku sličnosti s određenom glavnom genotipskom podskupinom. Podjela na genotipove važna je radi epidemiološkog praćenja, ali i zbog različitog odgovora na dostupnu antivirusnu terapiju. Dok se pojedini genotipovi u nukleotidnom slijedu razlikuju do 30 %, podtipovi se međusobno razlikuju u približno 20 %. Velika razgranatost virusnog stabla, ovisno o genotipu i podtipovima, najvjerojatnije je rezultat dugotrajne prisutnosti virusa u ljudi (možda i dulje od 400 godina). Virusno umnožavanje kodirano je RNA polimerazom (NS5B), a sam je proces podložan brojnim pogreškama prepisivanja, odnosno mutacijama, što posljedično dovodi do pojave tzv. kvazivirusa. Upravo sposobnost brze mutacije, te promjene u strukturalnim E1 i E2 proteinima kojima se onemogućuje djelovanje stvorenih neutralizirajućih antitijela u humoralnom imunom odgovoru, razlogom su tvrdokornosti infekcije. Prvih 27 aminokiselina E2 glikoproteina tvore hipervarijabilnu regiju 1 (HVR1) koja je odgovorna za čak 80 % različitosti u rasporedu aminokiselina. Glavnina umnažanja hepatitis C virusa se događa u hepatocitu. Također treba reći da u manjim količinama može se naći u mononuklearnim stanicama periferne krvi i u limfnim čvorovima, pa su i to prirodne ciljane stanice virusa (Hrastić i Vucelić, 2007).

4.1.5. ŽIVOTNI CIKLUS VIRUSA

Vežanjem uz ciljnu stanicu, dolazi do međureakcije E1 i E2 proteina ovojnice s unutarstaničnim receptorskim mehanizmima. Nakon endocitoze ili E1 ili obaju endoproteina (E1 i E2), dolazi do spajanja virusne membrane s membranom endosoma, te oslobađanja virusne RNA. Proteini E1 i E2 ostaju vezani uz membranu endoplazmatskog mrežastog tkiva. Cijepanjem poliproteina virusnog genoma pomoću celularnih i virusnih proteaza, nastaju virusni proteini usko vezani uz unutarstanične membrane. Nestrukturalni HCV proteini NS3-NS5B tvore replikacijski sklop. U tom je sklopu pozitivno usmjeren RNA predložak za sintezu negativno usmjerenog RNA koji onda nadalje služi kao predložak za sintezu novog pozitivnog RNA virusa (Hrastić i Vucelić, 2007).

4.1.6. PATOGENEZA

U jetrenim stanicama HCV obitava u citoplazmi, što je potvrđeno hibridizacijom *in situ*. Drugim riječima, virus se ne ugrađuje u genom hepatocita domaćina. HCV se nalazi i u mononuklearnim stanicama periferne krvi koje mogu poslužiti kao rezervoar za ponovnu reaktivaciju infekcije nakon prestanka liječenja. Treba reći da je funkcija pojedinih HCV proteina bitna u patogenezi infekcije, tako da nukleopeptidni protein (*core-C*) regulira apoptozu hepatocita, interferira s unutarstaničnim metabolizmom lipida i lipoproteina te utječe na nastanak steatoze. S druge strane, nestrukturalni protein NS5A regulira stanični odgovor na interferon. Patogeneza samog jetrenog oštećenja je posljedica direktnog citopatičnog učinka virusnih proteina i imunskih mehanizama posredovanih citotoksičnim limfocitima (CTL) i citokinima. Zapravo, citotoksični CD8+ limfociti i pomoćnički CD4+ limfociti mogu se naći u svim dijelovima jetrenog reznjica kod kronične infekcije. Uloga stanica T u patogenezi bolesti potvrđena je i nalazom klonova CD3+ (marker svih stanica T), CD8+ i CD56+ koji liziraju autologne i alogene hepatocite. Kako je CD56+ marker stanica NK, ova citotoksičnost nije ograničena na HLA klasu I. Pomoćnički/indukcijski CD4+ limfociti T također imaju ulogu u modifikaciji hepatocelularnog oštećenja kod kronične infekcije HCV-om (Ostojić, 2006).

4.1.7. KLINIČKA SLIKA

HCV infekcija može se manifestirati kao: asimptomatsko povišenje aminotransferaza; akutni hepatitis; fulminantni hepatitis; kronični hepatitis; ciroza jetre sa svim njezinim komplikacijama; hepatocelularni karcinom. HCV infekciju uobičajeno je prikazati u tri oblika: akutna infekcija; kronična infekcija; ekstrahepatičke manifestacije (Ostojić, 2006).

4.1.7.1. Akutna infekcija

Akutna HCV-infekcija u kliničkoj praksi se rijetko uočava jer samo trećina bolesnika ima nespecifične simptome poput umora, mučnine i tupe boli u desnom gornjem abdominalnom kvadrantu, dok se ikterus javlja u tek 20 % oboljelih. Inkubacija bolesti u prosjeku traje 6-7 tjedana. Virusni genski materijal u krvi (HCV-RNA) se pojavljuje već 10-14 dana od infekcije, dok je prosječno vrijeme do pojave anti-HCV protutijela 8-9 tjedana. Biokemijskim praćenjem uočava se fluktuiranje serumskih vrijednosti aminotransferaza do konačne normalizacije ili prelaska u kronični hepatitis. Šanse za eliminaciju virusa u bolesnika s klinički manifestnim akutnim hepatitisom C ovise o dobi, spolu, veličini inokuluma te genskim faktorima. Fulminantni oblici bolesti su veoma rijetki. Zaključno, najčešći prirodni tijek akutne HCV infekcije je asimptomatski prijelaz u kronični hepatitis C (Ostojić, 2006).

4.1.7.2. Kronična infekcija

Kronični hepatitis je kliničko-patološki sindrom heterogene etiologije pa razlikujemo dvije njegove definicije: kliničku i patološku definiciju. Klinička definicija odnosi se na upalu jetre koja, bez značajnog poboljšanja, traje dulje od 6 mjeseci. S druge strane, patološke značajke su proširenje portalnih prostora s izraženim nakupljanjem upalnih stanica i fibrozom. Nakon akutne infekcije, 15-25 % osoba uspijeva definitivno eliminirati virus, a pod tim se podrazumjeva trajno uklanjanje HCV-RNA iz krvi i normalizacija serumskih vrijednosti aminotransferaza (aspartat aminotransferaze - AST i alanin aminotransferaze – ALT). Prema današnjim procjenama, u osoba s perzistentnom infekcijom kronični hepatitis će u razdoblju od 10 do 30 godina dovesti u 20 % oboljelih do ciroze jetre, a od osoba s cirozom godišnje će 1-5 % razviti hepatocelularni karcinom ili će umrijeti od posljedica terminalne jetrene bolesti. Klinički tijek kroničnog hepatitisa je podmukao i dugo vremena bez ikakvih kliničkih simptoma i/ili znakova. Zapravo, samo dio bolesnika ima potpuno nespecifične, neznatne i teško primjetne kliničke simptome koji se nerijetko razvijaju tek u uznapredovalim fazama bolesti. Inače, kronični hepatitis C se javlja sa tri kliničke slike:

1. Kronični hepatitis s normalnim vrijednostima ALT-a uglavnom se detektira slučajno u davatelja krvi i/ili za vrijeme sistematskih pregleda. Ovu skupinu čini oko 25 % bolesnika s kroničnim hepatitisom C. Bolesnici su uglavnom bez simptoma. Histološki ovi bolesnici češće imaju blaži oblik bolesti u odnosu na one s povišenim ALT-om, međutim, njih oko 20 % ima značajnu fibrozu ili cirozu pri biopsiji jetre.

2. Blagi kronični hepatitis praćen je blagim ili fluktuirajućim povišenjem ALT-a. Bolesnici većinom nemaju simptoma, no mogu se tužiti na umor. Biopsija jetre pokazuje blagu nekroinflamatornu leziju i blagu fibrozu. Ovu skupinu čini oko 50 % bolesnika s kroničnim hepatitisom C. Progresija bolesti veoma je spora i rizik od razvoja ciroze je nizak.
3. Umjereni i teški kronični hepatitis je prisutan u 25 % bolesnika s kroničnim hepatitisom C. Većina bolesnika iz ove skupine nema simptoma, a prisutni umor ne korelira s težinom bolesti. Biopsija jetre pokazuje značajnu nekroinflamatornu leziju uz uznapredovalu fibrozu, ponekad i cirozu. Razvojem ciroze jetre pojavljuju se i sve njezine kliničke manifestacije uz komplikacije portalne hipertenzije poput ascitesa, gastrointestinalnog krvarenja i/ili hepatalne encefalopatije. Ikterus se rijetko javlja prije ulaska u dekompenziranu fazu bolesti. Nakon pojave komplikacija portalne hipertenzije i/ili hepatocelularnog karcinoma bolesnici imaju očekivani mortalitet od 2 do 5 % na godinu, tako da su bolesnici s terminalnom jetrenom bolesti uzrokovanom HCV-om najčešći kandidati za transplantaciju jetre (Ostojić, 2006).

4.1.7.3. Ekstrahepatičke manifestacije

Miješana krioglobulinemija karakterizirana je cirkulirajućim krioglobulinima koji se sastoje od poliklonskih IgG i monoklonskih IgM-globulina, gdje ovi zadnji imaju aktivnost reumatoidnog faktora. Povezanost tipa II i III miješane krioglobulinemije i HCV infekcije potvrđena je nalazom HCV-RNA u 90 % bolesnika s miješanom krioglobulinemijom, nalazom HCV-RNA kao integralnog dijela krioprecipitata, kao i uspješnim odgovorom na terapiju interferonom. Kliničke manifestacije sistemskog vaskulitisa udruženog s miješanom krioglobulinemijom poput purpura, neuropatije, Raynaudova sindroma i glomerulonefritisa relativno rijetko se klinički manifestiraju. Ipak, slučajevi membranoproliferativnog glomerulonefritisa su opisani kod bolesnika s hepatitisom C. Nadalje, kronična HCV infekcija može biti udružena s raznim tipovima vaskulitisa, kao npr. s vaskulitisom malih krvnih žila (u bolesnika s krioglobulinemijom) te vaskulitisom većih krvnih žila (u bolesnika s polyarteritis nodosa). Sicca sindrom kao rezultat limfocitnog sijaloadenitisa pojavljuje se u 30-60 % slučajeva kroničnog hepatitisa C, koji se klinički razlikuje od klasičnog Sjögrenova sindroma (Ostojić, 2006).

4.1.8. DIJAGNOSTIKA

Hepatitis C se najlakše dijagnosticira kad su vrijednosti jetrenih enzima povišene te su anti-HCV antitijela prisutna u krvnom serumu. Dijagnoza se potvrđuje nalazom virusne nukleinske kiseline (HCV-RNA) u serumu (www.hepatitis.rs.ba).

4.1.8.1. Akutni hepatitis C

Akutni hepatitis C dijagnosticira se na osnovu podatka o izloženosti virusu, simptoma, poznavanjem faktora rizika kod pacijenta, značajnim povećanjem jetrenih enzima te prisutnošći anti-HCV antitijela. Dijagnoza akutne bolesti može biti problematična jer anti-HCV antitijela nisu uvijek prisutna u trenutku kad bolesnik razvije simptome i zatraži pomoć liječnika. Kod 30-40 % oboljelih anti-HCV antitijela razvijaju se tek 2-8 tjedana nakon nastanka simptoma. U ovom slučaju je potrebno testiranje prisutnosti HCV-RNA jer je ovaj marker prisutan prije početka simptoma i tijekom cijele akutne bolesti. Drugi pristup je ponavljanje anti-HCV testiranja mjesec dana nakon početka simptoma (www.hepatitis.rs.ba).

4.1.8.2. Kronični hepatitis C

Kronični hepatitis C se dijagnosticira kad su anti-HCV antitijela prisutna više od 6 mjeseci i povišen je nivo jetrenih enzima. Testiranje HCV RNA pomoću lančane reakcije polimeraze (PCR od engl. *polymerase chain reaction*) potvrđuje dijagnozu i prisutnost virusa u krvi. Skoro svim pacijentima s kroničnom HCV infekcijom potvrđuje se prisutnost virusa u krvi. Dijagnoza može biti otežana kod osoba koje ne stvaraju anti-HCV antitijela jer im je imunološki sustav potisnut ili oštećen. Dijagnoza je također šakljiva kod osoba koje stvaraju anti-HCV antitijela, ali imaju i neku jetrenu bolest koja može dovesti do ozljede jetre, npr. alkoholna bolest jetre, preopterećenje željezom ili autoimunu bolest. U tom slučaju prisutnost anti-HCV može biti odraz lažno-pozitivne reakcije, prethodne HCV infekcije ili blagog hepatitisa C. Tada se pomoću HCV RNA testiranja može potvrditi stvarno postojanje HCV infekcije (www.hepatitis.rs.ba).

4.1.8.3. Dijagnostičke metode

Enzimski imunoesej (EIA od engl. *enzyme immunoassay*), kojim se otkrivaju anti-HCV antitijela. Treća generacija ovog testa (EIA-3) se danas najčešće koristi u dijagnostičkim laboratorijima, te je osjetljiviji i specifičniji nego njegovi prethodnici. Međutim, kao i kod svih enzimskih imunoeseja, ponekad se javljaju lažno-pozitivni rezultati. Stoga je potrebno dodatno

potvrđno testiranje. Najbolji način za potvrdu dijagnoze je HCV RNA test korištenjem PCR metode ili metode amplifikacije potaknute transkripcijom (TMA od engl. *transcription mediated amplification*). Prisutnost HCV RNA u krvi znak je aktivne infekcije. Testiranje na HCV RNA pomaže i kod pacijenata kod kojih su EIA rezultati nepouzdana, kao što su osobe oslabljenog imunološkog sustava, te osobe s akutnim hepatitisom u početku bolesti dok se antitijela nisu još razvila. Antitijela su prisutna kod skoro svih bolesnika mjesec dana od početka akutne bolesti pa je test potrebno ponoviti kod bolesnika kod kojih antitijela prvi put nisu dokazana. Ako je osoba inficirana HCV-om, tada je HCV RNA prisutan i potvrđuje dijagnozu (www.hepatitis.rs.ba).

Western Blot ili rekombinantni imunoblot test (RIBA od engl. *recombinant immunoblot assay*) također se koriste za potvrdu anti-HCV reaktivnosti, odnosno postojanja antitijela protiv HCV-a. U nekim slučajevima pomaže potvrđno testiranje na ovaj način, npr. kod osoba kod kojih je EIA test pozitivan, a HCV RNA negativan. Pozitivan EIA test u takvim slučajevima može značiti lažno-pozitivnu reakciju, oporavak od hepatitisa C ili trajnu virusnu infekciju kod koje je broj kopija virusa prenizak da bi se otkrila. U slučaju da je ova pretraga pozitivna kod takvih pacijenata, pacijent se najvjerojatnije oporavio od hepatitisa C te još uvijek ima antitijela. U slučaju da je *Western blot* test negativan, najvjerojatnije je EIA rezultat lažno-pozitivan. U slučaju da je rezultat neodređen, potrebno je ponavljanje HCV RNA testiranja (www.hepatitis.rs.ba).

Direktni testovi za HCV RNA dokazuju prisutnost HCV RNA, nukleinske kiseline virusa, u krvi. Pozitivan rezultat znači da je virus prisutan u tijelu bolesnika. Metodama PCR i TMA mogu se dokazati i niski nivoi virusa u krvnom serumu. Testiranje je posebno korisno kad je nivo jetrenih enzima normalan ili blago povišen, kad prehodnim testovima nije dokazano postojanje anti-HCV antitijela ili kad su ozljedu jetre mogli uzrokovati višestruki uzroci. Skoro svi oboljeli od hepatitisa C će imati pozitivne ove testove (www.hepatitis.rs.ba).

Određivanje broja virusa u krvi (kvantifikacija HCV RNA) provodi se na nekoliko načina. Pri tome vrlo važne metode su kvantitativna PCR i *branched DNA* (bDNA) test. Kad se oprezno provode, ovi testovi pružaju dragocjen uvid u narav hepatitisa C. Većina pacijenata s kroničnim hepatitisom C imaju 100 000 - 10 000 000 kopija po ml. Broj virusa nije povezan s težinom hepatitisa C ili lošijom prognozom, ali utječe na vjerojatnost boljeg odgovora na terapiju. Imamo nekoliko definicija “niskog nivoa“ HCV RNA, međutim obično se prihvaća kako je to

ispod jednog milijuna kopija internacionalnih jedinica, odnosno dva milijuna kopija po ml (www.hepatitis.rs.ba).

Genotipovi HCV-a kojima su zaražene pojedine osobe korisne su informacije za definiranje epidemiologije hepatitisa C i odluke najprikladnije terapije (www.hepatitis.rs.ba). Metode za HCV genotipizaciju su direktno sekvenciranje, kvantitativna PCR, polimorfizam dužine restrikcijskih fragmenata (RFLP od engl. *restriction fragment-length polymorphism*), i tehnologija reverzne hibridizacije (Villar i sur., 2015).

Biokemijski pokazatelji HCV infekcije očituju se promjenom nivoa jetrenih enzima ALT i AST. Jetreni enzimi postaju povišeni otprilike 6-12 tjedana (raspon može biti 1-26 tjedana) nakon zaraze. Nivoi ALT i AST kod kroničnog hepatitisa C povećavaju se od 0 do 20 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrijednosti kod zdrave osobe. Nivo jetrenih enzima može se mijenjati nakon akutne infekcije; kod velikog broja bolesnika ALT se može normalizirati, što nije nužno znak ozdravljenja. Drugi enzimi, alkalna fosfataza (AP) i gama-glutamil transpeptidaza (GGT) većinom su normalni. Povišene vrijednosti mogu značiti cirozu. Pojava reumatoidnog faktora (RF) te niskog broja leukocita i trombocita u krvi česti su kod bolesnika s teškom fibrozom ili cirozom, te su naznaka uznapredovale bolesti. Enzimi laktat dehidrogenaza (LDH) i kreatin kinaza (CK) većinom su normalni. Nivoi albumina i faktora zgrušavanja protrombina normalni su osim u završnom stadiju. Blago povišeni mogu biti nivoi željeza i njegovog nositelja feritina. Treba reći da normalne vrijednosti ALT primjećuju se kod nekih bolesnika s kroničnim hepatitisom C, čak i kad se testiranje ponavlja više puta. U ovom slučaju dijagnozu HCV infekcije potvrđuje HCV RNA testiranje. Prisutnost HCV RNA znači aktivnu infekciju unatoč normalnoj vrijednosti ALT (www.hepatitis.rs.ba).

Biopsija jetre nije nužna za postavljanje dijagnoze, ali je korisna za određivanje težine bolesti i stupnja fibroze, te trajnog oštećenja građe jetre. Biopsijom jetre se mogu isključiti drugi uzroci bolesti jetre, npr. alkoholna bolest jetre. Treba reći da je biopsija jetre invazivan zahvat koji nije bez komplikacija (www.hepatitis.rs.ba).

4.1.9. LIJEČENJE

Liječenje hepatitisa C se može provoditi interferonom, ribavirinom, te direktnim antivirusnim lijekovima (DAA od engl. *direct-acting agent*), tj. njihovim kombinacijama. Do 2011. godine, standard liječenja hepatitisa C je bila kombinacija pegiliranog interferona α -2a ili α -2b i ribavirina (tzv. dvojna terapija). Nakon toga, dotadašnja dvojna terapija proširena je

dodavanjem direktnih antivirusnih lijekova, te je omogućena primjena trojne terapije. Primjenom trojne terapije ostvareni su veliki pomaci u postotku izlječenja hepatitis C infekcije, odnosno postizanju održivog virološkog odgovora (SVR od engl. *sustained virological response*). SVR predstavlja osnovni cilj terapije, koji zapravo u 99 % slučajeva odgovara izlječenju. SVR predstavlja nedetektabilnu viremiju 24 tjedna nakon završetka terapije, a prema posljednjim smjernicama kao ekvivalent SVR-a 24 tjedna nakon završetka terapije (SVR24) određen je SVR 12 tjedana nakon završetka terapije (SVR12), s obzirom na njihovu 99 %-tnu podudarnost. Treba reći da se danas primjenjuju i kombinacije lijekova koje ne uključuju pegilirani interferon. To je tzv. bezinterferonska (engl. *interferon-free*) terapija. Također, važno je spomenuti da je uvođenje DAA-ova u terapiji hepatitisa C ogroman korak naprijed u liječenju infekcije, te se danas njihovom primjenom SVR kreće uglavnom iznad 90 % (Poropat i sur., 2016). U tablici 2 navedeni su odobreni lijekovi (2 pegilirana interferona, ribavirin, i DAA-ovi) za liječenje hepatitisa C u Europskoj Uniji 2017. godine, te njihovi oblici primjene i dnevna doziranja (www.bfm.hr).

Tablica 2. Odobreni lijekovi za liječenje hepatitisa C u EU 2017. godine (www.bfm.hr).		
Lijek	Oblik	Doziranje dnevno
PegIFN- α 2a	Otopina za injekciju 180 μ g (135, 90)	1 injekcija u dozi od 180 μ g s.c. tjedno (redukcija doze u slučaju nuspojava na 135 ili 90 μ g)
PegIFN- α 2b	Otopina za injekciju 50 μ g/0.5 ml	1 injekcija u dozi od 1.5 μ g/kg tjelesne mase tjedno s.c. (redukcija doze u slučaju nuspojava na 1 μ g/kg ili 0.5 μ g/kg)
Ribavirin	200 mg kapsule	2,0,3 kapsule (tjel. masa <75 kg) 3,0.3 kapsule (tjel. masa >75 kg)
Sofosbuvir	400 mg tablete	1 tableta
Simeprevir	150 mg kapsule	1 kapsula
Daklatasvir	30 ili 60 mg tablete	1 tableta
Sofosbuvir/ledipasvir	400 mg sofosbuvir + 90 mg ledipasvir tablete	1 tableta
Paritaprevir/ombitasvir/ ritonavir	75 mg paritaprevir + 12.5 mg ombitasvir + 50 mg ritonavir tablete	2 tablete
Dasabuvir	250 mg tablete	1,0,1 tableta

Grazoprevir/elbasvir	100 mg grazoprevir + 50 mg elbasvir tablete	1 tableta
Sofosbuvir/velpatasvir	400 mg sofosbuvir + 100 mg velpatasvir tablete	1 tableta

4.1.9.1. Liječenje hepatitisa C genotipa 1a

Režimi za liječenje naivnih pacijenata (nisu prethodno bili liječeni) s genotipom 1a su:

- PegIFN- α /ribavirin/sofosbuvir -12 tjedana (24 tjedna kod pacijenata s cirozom)
- PegIFN- α /ribavirin/simeprevir -12 tjedana, zatim PegIFN- α /ribavirin -12 tjedana (ukupno 24 tjedna)
- Sofosbuvir/ledipasvir -12 tjedana (12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s cirozom)
- (Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir)/ribavirin -12 tjedana (24 tjedna kod pacijenata s cirozom)
- Sofosbuvir/simeprevir -12 tjedana (12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s cirozom)
- Sofosbuvir/daklatasvir -12 tjedana (12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s cirozom)
- Sofosbuvir/velpatasvir -12 tjedana (12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s dekompenziranom cirozom)
- Grazoprevir/elbasvir -12 tjedana (16 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s NS5A-varijanti povezanih s rezistencijom na poziciji 28, 30, 31, 58 ili 93)

Režimi za liječenje pacijenata s genotipom 1a koji su prethodno primali terapiju su:

- PegIFN- α /ribavirin/sofosbuvir -12 tjedana
- PegIFN- α /ribavirin/simeprevir -12 tjedana, zatim PegIFN- α /ribavirin -36 tjedana (ukupno 48 tjedana)
- Sofosbuvir/ledipasvir -12 tjedana (12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s cirozom)
- (Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir)/ribavirin -12 tjedana (24 tjedna kod pacijenata s cirozom)
- Sofosbuvir/simeprevir -12 tjedana (12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s cirozom)
- Sofosbuvir/daklatasvir -12 tjedana (12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s cirozom)
- Sofosbuvir/velpatasvir -12 tjedana (12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s dekompenziranom cirozom)

- Grazoprevir/elbasvir -12 tjedana (16 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s NS5A-varijanti povezanih s rezistencijom na poziciji 28, 30, 31, 58 ili 93) (Zeuzem, 2017; Lynch i Wu, 2016)

4.1.9.2. Liječenje hepatitisa C genotipa 1b

Režimi za liječenje naivnih pacijenata s genotipom 1b su:

- PegIFN- α /ribavirin/sofosbuvir -12 tjedana
- PegIFN- α /ribavirin/simeprevir -12 tjedana, zatim PegIFN- α /ribavirin -12 tjedana (ukupno 24 tjedna)
- Sofosbuvir/ledipasvir -12 tjedana (12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s cirozom)
- Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir -12 tjedana (12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s cirozom)
- Sofosbuvir/simeprevir -12 tjedana (12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s cirozom)
- Sofosbuvir/daklatasvir -12 tjedana (12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s cirozom)
- Sofosbuvir/velpatasvir -12 tjedana (12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s dekompenziranom cirozom)
- Grazoprevir/elbasvir -12 tjedana

Režimi za liječenje pacijenata s genotipom 1b koji su prethodno primali terapiju su:

- PegIFN- α /ribavirin/sofosbuvir -12 tjedana
- PegIFN- α /ribavirin/simeprevir -12 tjedana, zatim PegIFN- α /ribavirin -36 tjedana (ukupno 48 tjedana)
- Sofosbuvir/ledipasvir -12 tjedana (12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s cirozom)
- Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir -12 tjedana (12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s cirozom)
- Sofosbuvir/simeprevir -12 tjedana (12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s cirozom)
- Sofosbuvir/daklatasvir -12 tjedana (12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s cirozom)
- Sofosbuvir/velpatasvir -12 tjedana (12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s dekompenziranom cirozom)
- Grazoprevir/elbasvir -12 tjedana (Zeuzem, 2017; Lynch i Wu, 2016)

4.1.9.3. Liječenje hepatitisa C genotipa 2

Režimi za liječenje naivnih pacijenata (nisu prethodno bili liječeni) i pacijenata koji su prethodno primali terapiju, a kod kojih je prisutan genotip 2 su:

- PegIFN- α /ribavirin/sofosbuvir -12 tjedana
- Sofosbuvir/ribavirin -12 tjedana (16-24 tjedna kod pacijenata s cirozom)
- Sofosbuvir/daklatasvir -12 tjedana
- Sofosbuvir/velpatasvir -12 tjedana (12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s dekompenziranom cirozom) (Zeuzem, 2017; Lynch i Wu, 2016)

4.1.9.4. Liječenje hepatitisa C genotipa 3

Režimi za liječenje naivnih pacijenata i pacijenata koji su prethodno primali terapiju, a kod kojih je prisutan genotip 3 su:

- PegIFN- α /sofosbuvir/ribavirin -12 tjedana
- Sofosbuvir/ribavirin -24 tjedna
- Sofosbuvir/daklatasvir -12 tjedana (24 tjedna s ili bez ribavirina kod pacijenata s cirozom)
- Sofosbuvir/velpatasvir -12 tjedana (12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s dekompenziranom cirozom, dok kod kompenzirane dodatak ribavirina je potrebno razmotriti) (Zeuzem, 2017; Lynch i Wu, 2016)

4.1.9.5. Liječenje hepatitisa C genotipa 4

Režimi za liječenje naivnih pacijenata s genotipom 4 su:

- PegIFN- α /ribavirin/sofosbuvir -12 tjedana
- PegIFN- α /ribavirin/simeprevir -12 tjedana, zatim PegIFN- α /ribavirin -12 tjedana (ukupno 24 tjedna)
- Sofosbuvir/ledipasvir -12 tjedana (24 tjedna kod pacijenata s cirozom; 12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s cirozom)
- Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/ribavirin -12 tjedana
- Sofosbuvir/simeprevir -12 tjedana (24 tjedna kod pacijenata s cirozom; 12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s cirozom)

- Sofosbuvir/daklatasvir -12 tjedana (24 tjedna kod pacijenata s cirozom; 12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s cirozom)
- Sofosbuvir/velpatasvir -12 tjedana (12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s dekompenziranom cirozom)
- Grazoprevir/elbasvir -12 tjedana (16 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s virusnim titrom >800 000 IU/ml)

Režimi za liječenje pacijenata s genotipom 4 koji su prethodno primali terapiju su:

- PegIFN- α /ribavirin/sofosbuvir -12 tjedana
- PegIFN- α /ribavirin/simeprevir -12 tjedana, zatim PegIFN- α /ribavirin -36 tjedana (ukupno 48 tjedana)
- Sofosbuvir/ledipasvir -12 tjedana (24 tjedna kod pacijenata s cirozom; 12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s cirozom)
- Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/ribavirin -12 tjedana (24 tjedna kod pacijenata s cirozom)
- Sofosbuvir/simeprevir -12 tjedana (24 tjedna kod pacijenata s cirozom; 12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s cirozom)
- Sofosbuvir/daklatasvir -12 tjedana (24 tjedna kod pacijenata s cirozom; 12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s cirozom)
- Sofosbuvir/velpatasvir -12 tjedana (12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s dekompenziranom cirozom)
- Grazoprevir/elbasvir -12 tjedana (16 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s virusnim titrom >800 000 IU/ml) (Zeuzem, 2017; Lynch i Wu, 2016)

4.1.9.6. Liječenje hepatitisa C genotipova 5 i 6

Režimi za liječenje naivnih pacijenata i pacijenata koji su prethodno primali terapiju, a kod kojih su prisutni genotipovi 5 i 6 su:

- PegIFN- α /ribavirin/sofosbuvir -12 tjedana
- Sofosbuvir/ledipasvir -12 tjedana (24 tjedna kod pacijenata s cirozom; 12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s cirozom; 24 tjedna s ribavirinom kod negativnih prediktora odgovora)

- Sofosbuvir/daklatasvir -12 tjedana (24 tjedna kod pacijenata s cirozom; 12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s cirozom)
- Sofosbuvir/velpatasvir -12 tjedana (12 tjedana s ribavirinom kod pacijenata s dekompenziranom cirozom) (Zeuzem, 2017; Lynch i Wu, 2016)

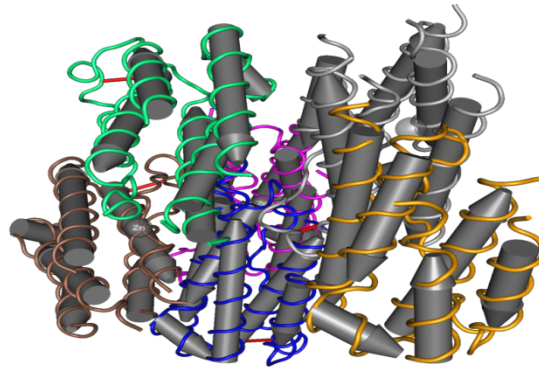
4.1.9.7. Faktori koji utječu na odabir režima u liječenju hepatitisa C

Što se tiče svih nabrojanih režima za sve genotipove, koji režimi će se primjenjivati u terapiji hepatitisa C ovisi o više faktora. Tako kod pacijenata koji osim hepatitisa C imaju i neke druge bolesti/stanja, te za njih uzimaju lijekove, potrebno je voditi računa o mogućim interakcijama. Također, u obzir dolazi i da li su prihvatljive nuspojave koje pojedini režim uzrokuje, da li je prisutna virusna genetska varijacija (polimorfizam), varijante povezane s rezistencijom (RAVs od engl. *resistance –associated variants*), ekonomski aspekt (da li pojedina država/pojedinac je u financijskoj mogućnosti provoditi određeni režim), itd. (Zeuzem, 2017; Lynch i Wu, 2016)

4.2. LIJEČENJE HEPATITISA C INTERFERONOM

Interferoni kao molekule imaju bitnu ulogu u mehanizmima urođene imunosti. Mnogo je godina interferon bio jedini lijek u liječenju hepatitisa C. Tri su skupine interferona (IFN): alfa (α), beta (β) i gama (γ), ali u liječenju hepatitisa C učinkovit je jedino IFN- α . Na slici 8 prikazana je molekularna struktura IFN- α . U današnje vrijeme se napušta monoterapija, jer je u samo 20 % bolesnika postignut održivi odgovor. Učinkovitost interferona kao lijeka korištenog u monoterapiji, udvostručena je dodavanjem ribavirina u terapiju. Međutim, daljnji napredak u terapiji je postignut uvođenjem pegiliranog interferona. Rekombinantni oblici koji se koriste u liječenju hepatitisa C očituju se izrazitom antivirusnom aktivnošću, ali ne djelujući izravno na samu replikaciju virusa, već indukcijom ekspresije specifičnih gena koji uspostavljaju nespecifično protuvirusno stanje u stanici. Dodatno stimuliraju proliferaciju memorijskih limfocita T, sprječavaju apoptozu limfocita T te stimuliraju aktivaciju NK stanica i sazrijevanje dendritičnih stanica. Pegilirani interferon podrazumjeva kovalentno povezanu veliku molekulu polietilenglikola za interferonski dio, čime je produljeno poluvrijeme života molekule, poboljšana farmakokinetički profil i stupanj virološkog odgovora. Komercijalno su dostupna dva oblika PegIFN- α , a to su 2a i 2b. PegIFN- α 2a sadrži jednu 40 kD veliku molekulu polietilenglikola, dok PegIFN- α 2b sadrži manju molekulu polietilenglikola veličine oko 12 kD

(Poropat, 2016; Štimac, 2007). Treba reći da se primjenom dvojne terapije pegiliranim interferonom i ribavirinom ostvaruje SVR u iznosu od 40-85 %, dok se uvođenjem DAA-ova u terapiju SVR značajno povećao. Tako, dodavanjem simeprevira u terapiju s pegiliranim interferonom i ribavirinom SVR se kreće od 72 do 80 %, a primjena sofosbuvira u kombinaciji s pegiliranim interferonom i ribavirinom dovela je SVR i preko 90 % (Alexopoulou, 2015).



Slika 8. Molekularna struktura IFN- α (www.wikipedia.org).

4.2.1. PEGINTERFERON- α 2a

Peginterferon- α 2a je indiciran za liječenje hepatitisa C u kombinaciji s drugim antivirusnim lijekovima u pacijenata od 5 godina starosti s kompenziranom jetrenom bolesti. Koristi se u terapiji kod genotipova 1, 2, 3, 4, 5 i 6. Također, indiciran je u monoterapiji za odrasle pacijente s HBeAg pozitivnom i HBeAg negativnom kroničnom hepatitis B infekcijom koji imaju kompenziranu jetrenu bolest i dokaz virusne replikacije i upale jetre. U terapiji hepatitisa C primjenjuje se u obliku otopine za injekciju (1 injekcija u dozi od 180 μ g s.c. tjedno; redukcija doze u slučaju nuspojava na 135 ili 90 μ g). Što se tiče mehanizma djelovanja, veže se i aktivira ljudske tip 1 interferonske receptore te uzrokuje njihovu dimerizaciju. Ovo aktivira JAK/STAT put, a aktivacija ovog puta povećava ekspresiju više gena u više tkiva povezanih s urođenim antivirusnim odgovorom (www.drugbank.ca; www.bfm.hr ; Lynch i Wu 2016). Što se tiče kontraindikacija, to su: preosjetljivost na peginterferon- α 2a te alfa interferone, autoimuni hepatitis, teško oštećenje jetrene funkcije ili dekompenzirana ciroza jetre, prethodna teška bolest srca uključujući nestabilnu ili nekontroliranu srčanu bolest u prethodnih 6 mjeseci, bolesnici koinficirani HIV-om i HCV-om s cirozom i Child-Pugh indeksom ≥ 6 osim ako se radi o indirektnoj hiperbilirubinemiji uzrokovanj lijekovima kao što su atazanavir i indinavir, u pedijatrijskih bolesnika postojeće ili teško psihijatrijsko stanje u anamnezi, osobito teška depresija, suicidalne ideje ili pokušaj samoubojstva. Ispitivanja interakcija kod primjene peginterferona- α 2a su pokazala da nije bilo nikakvih učinaka na farmakokinetiku mefenitoina,

dapsona, debrisoquina i tolbutamida, što ukazuje na to da peginterferon- α 2a nema nikakav učinak na metaboličku aktivnost izoenzima citokroma P450 3A4, 2C9, 2C19 i 2D6 *in vivo*. U ispitivanju je također uočeno 25 %-tno povećanje AUC-a teofilina (pokazatelja aktivnosti citokroma P450 1A2), čime se peginterferon- α 2a pokazao kao inhibitor aktivnosti citokroma P450 1A2. Tako u bolesnika koji istodobno uzimaju teofilin i peginterferon- α 2a potrebno je nadzirati koncentracije teofilina u serumu te prema potrebi prilagoditi dozu teofilina. Što se tiče farmakokinetičkih svojstava, koncentraciju peginterferona- α 2a u serumu moguće je izmjeriti već 3-6 sati nakon jednokratne supkutane injekcije lijeka u dozi od 180 μ g. Unutar 24 sata lijek doseže oko 80 % svoje maksimalne serumske koncentracije. Apsorpcija lijeka je održana, a vršne koncentracije lijeka u serumu postižu se između 72 do i 96 sati nakon primjene. Apsolutna bioraspoloživost lijeka iznosi 84 %. Lijek se pretežno nalazi u krvotoku i izvanstaničnoj tekućini, što je vidljivo i iz volumena raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže (V_d) koji nakon intravenske primjene lijeka u ljudi iznosi 6-14 litara. Istraživanja su pokazala da peginterferon- α 2a uz to što postiže visoke koncentracije u krvi također se raspodjeljuje u jetru, bubrege i koštano srž. Sistemski klirens ovog lijeka je otprilike 100 puta manji nego onaj nativnog interferona- α 2a. Nakon intravenske primjene, terminalni poluvijek peginterferona- α 2a iznosi oko 60 do 80 sati, dok za standardni interferon iznosi 3-4 sata. Nakon supkutane primjene terminalni poluvijek je duži, sa srednjom vrijednosti od 160 sati (84 do 353 sata). Terminalni poluvijek ne odražava samo eliminacijsku fazu spoja, već i kontinuiranu apsorpciju peginterferona- α 2a. Najčešće nuspojave peginterferona- α 2a su gubitak apetita, glavobolja, nesanica, iritabilnost, depresija, tjeskoba, omaglica, narušena koncentracija, dispneja, kašalj, mučnina, proljev, bol u trbuhu, alopecija, dermatitis, pruritus, suha koža, mialgija, artralgija, umor, astenija, pireksija, rigor, reakcije na mjestu injekcije i bol (www.ema.europa.eu).

4.2.2. PEGINTERFERON- α 2b

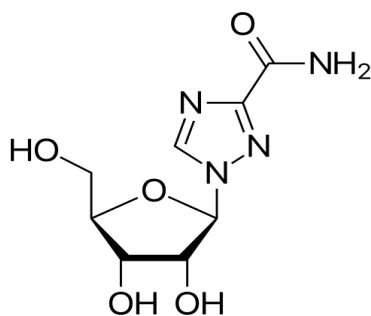
Peginterferon- α 2b je indiciran za liječenje hepatitisa C u kombinaciji s ribavirinom s ili bez direktnih antivirusnih lijekova. Koristi se u terapiji kod genotipova 1, 2, 3, 4, 5 i 6. Primjenjuje se u obliku otopine za injekciju 50 μ g/0.5 ml (1 injekcija u dozi od 1.5 μ g/kg tjelesne mase tjedno s.c. ; redukcija doze u slučaju nuspojava na 1 μ g/kg ili 0.5 μ g/kg). Što se tiče mehanizma djelovanja, veže se i aktivira ljudske tip 1 interferonske receptore te uzrokuje njihovu dimerizaciju. Ovo aktivira JAK/STAT put, a aktivacija ovog puta povećava ekspresiju više gena u više tkiva povezanih s urođenim antivirusnim odgovorom. Peginterferon- α 2b može aktivirati i NF- κ B put (www.drugbank.ca; www.bfm.hr; Lynch i Wu 2016). Što se tiče kontraindikacija, to su: preosjetljivost na peginterferon- α 2b te bilo koji interferon, teška srčana bolest u anamnezi

uključujući nestabilnu ili nekontroliranu bolest srca u prethodnih 6 mjeseci, teške i iscrpljujuće bolesti, autoimuni hepatitis ili autoimuna bolest u anamnezi, teški poremećaj jetrene funkcije ili dekompenzirana ciroza jetre, postojeća bolest štitnjače (osim ako se može kontrolirati konvencionalnom terapijom), epilepsija i/ili ugrožena funkcija središnjeg živčanog sustava, bolesnici istodobno zaraženi HCV-om i HIV-om koji imaju cirozu i Child-Pugh rezultat ≥ 6 , u pedijatrijskih bolesnika postojeće ili teško psihijatrijsko stanje u anamnezi, osobito teška depresija, suicidalne ideje ili pokušaj samoubojstva. Ispitivanja interakcija kod primjene peginterferona- $\alpha 2b$ nisu pokazala klinički značajne farmakokinetičke interakcije između peginterferona- $\alpha 2b$ i tolbutamida, midazolama ili dapsona; stoga nije potrebna prilagodba doze kada se peginterferon- $\alpha 2b$ primjenjuje s lijekovima koji se metaboliziraju posredstvom CYP2C9, CYP3A4, i N-acetiltransferaze. Istodobna primjena peginterferona- $\alpha 2b$ s kofeinom ili dezipraminom umjereno povećava izloženost kofeinu i dezipraminu. U slučaju kad se peginterferon- $\alpha 2b$ bolesnicima primjenjuje s lijekovima koji se metaboliziraju posredstvom CYP1A2 ili CYP2D6, razmjer smanjenja aktivnosti citokroma P450 vjerojatno neće imati kliničkog učinka, osim u slučaju lijekova uske terapijske širine. Što se tiče farmakokinetičkih svojstava peginterferona- $\alpha 2b$, maksimalne koncentracije u serumu nakon supkutane primjene postižu se za 15-44 sata, a održavaju se tijekom 48-72 sata nakon primjene doze. Vrijednosti C_{max} i AUC lijeka povećavaju se sukladno dozi. Srednja vrijednost prividnog volumena distribucije je 0,99 l/kg. Nakon višekratnog doziranja dolazi do kumulacije imunoreaktivnih interferona. Međutim, biotest je pokazao da se njihova biološka aktivnost samo blago povećava. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije lijeka iznosi oko 40 sati, uz prividni klirens od 22,0 ml/h/kg. Mehanizmi uključeni u klirens interferona u ljudi još nisu u potpunosti razjašnjeni. Međutim, eliminacija putem bubrega čini manji dio (oko 30 %) prividnog klirensa lijeka. Najčešće nuspojave peginterferona- $\alpha 2b$ su virusna infekcija, faringitis, anemija, neutropenija, gubitak apetita, depresija, anksioznost, emocionalna labilnost, smanjena koncentracija, nesаница, glavobolja, vrtoglavica, dispneja, kašalj, povraćanje, mučnina, abdominalna bol, proljev, suha usta, alopecija, pruritus, suha koža, osip, mialgija, artralgiја, mišićno-koštana bol, reakcije na mjestu injekcije, upala na mjestu injekcije, umor, astenija, iritabilnost, zimica, pireksija, bolest nalik gripi i gubitak tjelesne mase (www.ema.europa.eu).

4.3. ANTIVIRALNI LIJEKOVI ZA TERAPIJU HEPATITISA C

4.3.1. RIBAVIRIN

Ribavirin (slika 9) je peroralni analog gvanozina široke antivirusne aktivnosti. U kombinaciji s drugim lijekovima indiciran je za liječenje hepatitisa C u odraslih, te pedijatrijskih bolesnika (djece u dobi od 3 ili više godina i adolescenata) koji prethodno nisu bili liječeni i koji nemaju dekompenzaciju jetre. Koristi se u terapiji kod genotipova 1, 2, 3, 4, 5 i 6. Inicijalno je osmišljen kao terapija infekcije respiratornim sincicijskim virusom u djece. Monoterapijom je potvrđen pozitivan učinak na smanjenje viremije i vrijednosti aminotransferaza, ali bez postizanja klirensa virusa te je na temelju dodatnih istraživanja i utvrđene učinkovitosti primjena odobrena isključivo u kombinaciji s drugim lijekovima.



Slika 9. Ribavirin (www.wikipedia.org).

Ribavirin se primjenjuje peroralno u obliku kapsule od 200 mg, u dnevnoj dozi koja se temelji na tjelesnoj masi bolesnika. Tako, u bolesnika tjelesne mase < 75 kg primjenjuje se 1000 mg dnevno, a u bolesnika tjelesne mase > 75 kg 1200 mg dnevno (www.ema.europa.eu ; Lynch i Wu, 2016; Poropat i sur., 2016). Primjenom dvojne terapije ribavirina i pegiliranog interferona ostvaruje se SVR u iznosu od 40-85 %, dok se primjenom s DAA-ovima SVR povećao, te ide i preko 90 % (Alexopoulou, 2015). Nekoliko je mehanizama djelovanja ribavirina koji vode do inhibicije sinteze virusne RNA i proteina. Ribavirin se fosforilira intracelularno do mono-, di-, i trifosfat metabolita. Ribavirin trifosfat (RTP) je prevladavajući metabolit koji direktno inhibira HCV-RNA polimerazu vezujući se na nukleotid vezujuće mjesto enzima. Ovo sprječava vezanje ispravnih nukleotida, što dovodi do redukcije virusne replikacije ili do stvaranja defektnih viriona. Inhibicija inozin monofosfat dehidrogenaze (IMPDH) domaćina (enzima koji katalizira produkciju gvanozin monofosfata, koji se kasnije prevodi u trifosfat) i zatim deplecija GTP-a je sljedeći mehanizam djelovanja ribavirina. Inhibicija *de novo* sinteze

gvaninskih nukleotida i smanjenje intracelularnog GTP-a dovodi do smanjenja sinteze proteina virusa i ograničenja replikacije genoma virusa. Treba reći da ribavirin djeluje i kao mutagen na virus te uzrokuje nastanak defektnih viriona. Ribavirin također utječe na imunomodulatorno djelovanje domaćina na virus, te povećava imunitet na virus (www.drugbank.ca). Što se tiče kontraindikacija, to su: preosjetljivost na ribavirin, trudnoća (liječenje ribavirinom u žena reproduktivne dobi ne smije se započeti dok se ne dobije negativni rezultat testa na trudnoću neposredno prije početka liječenja), dojenje, teška srčana bolest u anamnezi uključujući nestabilnu ili nekontroliranu bolest srca u prethodnih 6 mjeseci, hemoglobinopatije (npr. talasemija, anemija srpastih stanica). Ispitivanja interakcija kod primjene ribavirina su pokazala da enzimi citokroma P450 ne posreduju u metabolizmu ribavirina. Ribavirin ne inhibira enzime citokroma P450, a ispitivanja toksičnosti nisu pokazala da ribavirin inducira jetrene enzime. Prema tome, potencijal razvoja interakcija vezanih uz citokrom P450 je minimalan. Budući da ribavirin inhibira inozin monofosfat dehidrogenazu može interferirati s metabolizmom azatioprina. To može dovesti do nakupljanja 6-metilinozin monofosfata (6-MTIMP), koje se u bolesnika liječenih azatioprinom povezuje s mijelotoksičnošću. Nadalje, ribavirin može povećati rizik od nastanka laktacidoze prouzročene analogima purinskih nukleozida (npr. didanozinom), a u slučaju istodobne primjene ribavirina sa zidovudinom povećan je rizik za razvoj anemije. Ispitivanja farmakokinetike kod primjene ribavirina su pokazala da se lijek nakon peroralne primjene brzo apsorbira, nakon čega slijedi brza raspodjela i duža faza eliminacije (poluvrijeme apsorpcije iznosi 0,05 sati, poluvrijeme distribucije 3,73 sata, a poluvrijeme eliminacije 79 sati). Apsorpcija je opsežna, a otprilike 10 % radioaktivno označene doze izlučuje se fecesom. Međutim, apsolutna bioraspoloživost je oko 45-65 %, što je, čini se, posljedica metabolizma prvog prolaza. Volumen distribucije je oko 5000 l. Ribavirin se ne veže za proteine u plazmi. Treba reći da ribavirin ima 2 metabolička puta: 1) put reverzibilne fosforilacije; 2) put razgradnje koji uključuje deribozilaciju i hidrolizu amida, u kojem nastaje metabolit triazol karboksilna kiselina. I ribavirin i njegovi metaboliti triazol karboksiamid te triazol karboksilna kiselina se izlučuju putem bubrega (www.ema.europa.eu). Najčešće nuspojave ribavirina su hemolitička anemija, snižen hemoglobin, nesanica, dispneja, nedostatak koncentracije, emocionalna labilnost, i iritabilnost (www.drugs.com).

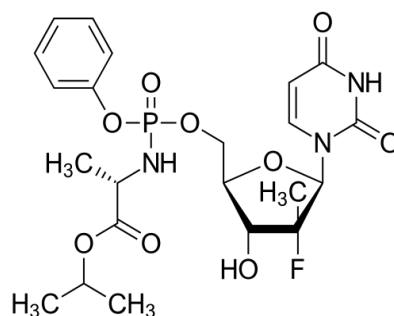
4.3.2. DIREKTNI ANTIVIRUSNI LIJEKOVI

U daljnjem tekstu su opisani direktni antivirusni lijekovi (DAA), s kojima se postiže SVR i preko 90 % (Alexopoulou, 2015). Dijelimo ih u 4 skupine:

- Inhibitori NS3/4A proteaze (simeprevir, paritaprevir/ritonavir, grazoprevir)
- Nukleozidni/nukleotidni analozi (sofosbuvir)
- Ne- nukleozidni inhibitori HCV-RNA ovisne RNA polimeraze (dasabuvir)
- NS5A inhibitori (daklatasvir, ledipasvir, ombitasvir, elbasvir, velpatasvir) (Poropat i sur., 2016)

4.3.2.1. Sofosbuvir

Sofosbuvir (slika 10) je indiciran u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje hepatitisa C genotipova 1, 2, 3, 4, 5 i 6 (Lynch i Wu, 2016). To je nukleotidni analog u obliku prolijeka koji se jetrenim metabolizmom pretvara u aktivni oblik koji djeluje kao supstrat za NS5B protein, koji predstavlja HCV-RNA ovisnu RNA polimerazu (Poropat i sur., 2016).



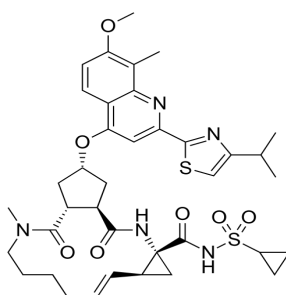
Slika 10. Sofosbuvir (www.wikipedia.org).

Sofosbuvir se primjenjuje peroralno u obliku tablete od 400 mg jedanput na dan. Što se tiče mehanizma djelovanja, sofosbuvir je inhibitor HCV NS5B RNA-ovisne RNA polimeraze, koja je neophodna za umnažanje virusa. Sofosbuvir je zapravo prolijek iz kojeg unutarstaničnim metabolizmom nastaje farmakološki djelatan uridinu analogni trifosfat (GS-461203), koji se može ugraditi u RNA HCV-a pomoću NS5B polimeraze te djelovati kao terminator lanca. GS-461203 nije inhibitor ljudskih DNA- i RNA-polimeraza, a ne ihibira niti mitohondrijsku RNA-polimerazu. Što se tiče kontraindikacija, to su preosjetljivost na sofosbuvir, te primjena s jakim induktorima P-glikoproteina. Istodobna primjena sofosbuvira s jakim induktorima P-gp-a u crijevima (rifampicin, rifabutin, gospina trava, karbamazepin, fenobarbital i fenitoin), značajno će smanjiti koncentraciju sofosbuvira u plazmi i tako može dovesti do gubitka djelotvornosti sofosbuvira. Osim što sofosbuvir ulazi u interakcije s induktorima P-gp-a, također moguće su i interakcije kod istodobne primjene s inhibitorima P-gp-a, pa može doći do povećanja koncentracije sofosbuvira u plazmi. Što se tiče farmakokinetike, sofosbuvir se nakon peroralne

primjene brzo apsorbira, a bioraspoloživost je viša od 92 %. Sofosbuvir je približno 85 % vezan za proteine plazme. Opsežno se metabolizira u jetri, te iz njega nastaje farmakološki aktivan nukleozidni analog trifosfat GS-461203, koji se stvara u hepatocitima, te nije opažen u plazmi. Glavni (> 90 %) metabolit, GS-331007, nije aktivan i stvara se slijednim i usporednim putevima nastanka aktivnog metabolita. Treba reći da sofosbuvir nije supstrat ili inhibitor UGT1A1 ili enzima CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6. Eliminira se iz organizma 80 % putem urina te 14 % putem fecesa. Veći dio doze sofosbuvira otkrivene u mokraći čini GS-331007 (78 %), dok sofosbuvir čini 3,5 %. Nadalje, terminalni poluvijek sofosbuvira iznosi 0,4 sata, a GS-331007 27 sati (www.ema.europa.eu). Što se tiče najčešćih nuspojava koje sofosbuvir može uzrokovati, to su zimica, groznica, bol u donjem dijelu leđa i bokovima, bljedilo kože, bijele mrlje u ustima, neuobičajeni umor ili slabost (www.drugs.com).

4.3.2.2. Simeprevir

Simeprevir (slika 11) je indiciran u kombinaciji s peginterferonom- α i ribavirinom, te u kombinaciji sa sofosbuvikom uz ili bez dodatka ribavirina za liječenje hepatitisa C genotipova 1 i 4 (Lynch i Wu, 2016). Primjenjuje se peroralno u obliku kapsule od 150 mg jedanput na dan (www.ema.europa.eu).



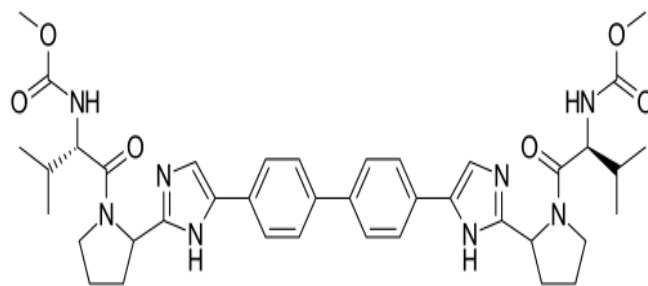
Slika 11. Simeprevir (www.wikipedia.org).

Važno je spomenuti da pri razmatranju kombiniranog liječenja simeprevikom zajedno s peginterferonom alfa i ribavirinom u bolesnika s HCV genotipom 1a, prije početka liječenja bolesnika se mora ispitati na prisutnost virusa s polimorfizmom NS3 Q80K. U tih bolesnika je utvrđeno da je prisutnost Q80K supstitucije u nukleinskoj sekvenciji NS3 proteaze povezana sa slabijim terapijskim odgovorom na primjenu simeprevira. PROMISE studija je pokazala da je prilikom primjene navedene kombinacije lijekova u bolesnika s detektabilnim Q80K polimorfizmom SVR iznosio svega 46,7 %, u odnosu na bolesnike bez navedenog

polimorfizma, u kojih je eliminacija virusa postignuta u 78,5 %. Stoga je u bolesnika s genotipom 1a obvezno određivanje navedene mutacije ako je simeprevir terapijska opcija (www.ema.europa.eu ; Poropat i sur., 2016). Što se tiče mehanizma djelovanja, simeprevir je inhibitor NS3/4A HCV proteaze. Simeprevir je makrociklična molekula koja nekovalentno veže i inhibira NS3/4A HCV proteazu, protein koji je odgovoran za cijepanje i obradu HCV-kodiranog poliproteina, što predstavlja ključni korak u životnom ciklusu virusa HCV-a (www.hepatitisc.uw.edu). Što se tiče kontraindikacija, to su teško oštećenje jetrene funkcije ili dekompenzirana ciroza jetre, te preosjetljivost na simeprevir (www.ema.europa.eu ; Poropat i sur., 2016). Budući da je CYP3A4 primarni enzim u biotransformaciji simeprevira, mogu se javiti klinički značajni učinci drugih lijekova na farmakokinetiku simeprevira putem CYP3A4. Dakle, moguće su interakcije kod istovremene primjene simeprevira s umjerenim ili jakim inhibitorima CYP3A4, pa može doći do povećanja izloženosti simepreviru u plazmi. Osim toga, kod istovremene primjene simeprevira s umjerenim ili jakim induktorima CYP3A4, može doći do značajnog smanjenja izloženosti simepreviru u plazmi, te gubitku djelotvornosti. Stoga, u ova dva slučaja se ne preporučuje istodobna primjena. Nadalje, unos simeprevira u jetru posredovan je s polipeptidnim prijenosnicima organskih aniona 1B1 i 1B3 (OATP1B1/3 od engl. *organic anion transporting polypeptides 1B1/3*), pa inhibitori OATP1B1/3 mogu dovesti do povišenja koncentracije simeprevira u plazmi. Simeprevir blago inhibira intestinalni CYP3A4, pa istovremena primjena simeprevira s lijekovima koji se primarno metaboliziraju putem ovog enzima može dovesti do povišenih koncentracija tih lijekova u plazmi. Simeprevir blago inhibira CYP1A2, a ne utječe na CYP2C9, CYP2C19 te CYP2D6. Simeprevir inhibira OATP1B1/3, P-gp i protein rezistencije raka dojke (BCRP od engl. *breast cancer resistance protein*), pa istovremena primjena simeprevira s lijekovima supstratima ovih prijenosnika može rezultirati povišenjem koncentracija takvih lijekova u plazmi. Što se tiče farmakokinetičkih svojstava simeprevira, apsolutna bioraspoloživost mu iznosi 62 %, opsežno se veže na proteine plazme (> 99,9 %), a vezanje je primarno na albumin te u manjoj mjeri na alfa-1-kiseli glikoprotein. Biotransformira se u jetri, a *in vitro* eksperimenti ukazuju na to da primarno prolazi oksidativni metabolizam putem jetrenog CYP3A4 sustava, a treba reći da umiješanost CYP2C8 i CYP2C19 ne može se isključiti. Eliminira se iz organizma 91 % putem fecesa, a manje od 1 % putem mokraće. Ispitivanja su pokazala da je terminalno poluvrijeme eliminacije simeprevira 10-13 sati u zdravih ispitanika i 41 sat u HCV-om inficiranih bolesnika. Najčešće nuspojave simeprevira su mučnina, osip, pruritus i dispneja (www.ema.europa.eu).

4.3.2.3. Daklatasvir

Daklatasvir (slika 12) je indiciran u kombinaciji s sofosbuviro, s ili bez dodatka ribavirina za liječenje hepatitisa C genotipova 1, 2, 3, 4, 5 i 6 (Lynch i Wu, 2016). Primjenjuje se peroralno u obliku tablete od 60 mg jedanput na dan. Redukcija doze na 30 mg dnevno indicirana je najčešće kod liječenja pacijenata s HCV/HIV koinfekcijom, kod primjene daklatasvira zajedno s drugim antivirusnim lijekovima, kao i kod istovremene primjene s nekim antibioticima (eritromicin, klaritromicin) te antimikoticima (ketokonazol, itrakonazol) (www.ema.europa.eu ; Poropat i sur., 2016).



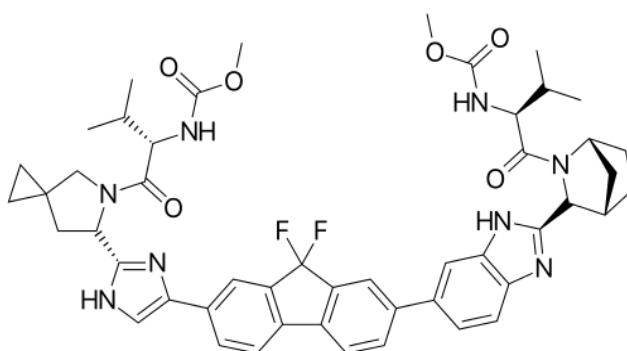
Slika 12. Daklatasvir (www.wikipedia.org).

Što se tiče mehanizma djelovanja, daklatasvir je inhibitor nestrukturalnog proteina 5A (NS5A). To je multifunkcionalni protein koji je neophodan dio kompleksa za replikaciju HCV-a. Daklatasvir inhibira i replikaciju virusne RNA i sklapanje viriona. Inače, NS5A inhibitori imaju visoku antivirusnu potentnost, ali su i pogodni za razvoj rezistencije (www.ema.europa.eu ; Manolakopoulos i sur., 2016). Što se tiče kontraindikacija, to su preosjetljivost na daklatasvir, te istodobna primjena s lijekovima koji jako induciraju CYP3A4 i P-gp. Ti lijekovi onda mogu smanjiti izloženost daklatasviru i dovesti do gubitka njegove djelotvornosti (www.ema.europa.eu). Što se tiče interakcija, budući da se daklatasvir primarno metabolizira putem CYP3A metabolizma, ne bi se se trebao uzimati s jakim induktorima enzima. Tako, istovremena primjena daklatasvira ne preporučuje se s rifampinom, fenitoinom, karbamazepinom, i gospinom travom. Do interakcija dolazi i kod istovremene primjene s jakim inhibitorima CYP3A, kao što je npr. klaritromicin. U ovom slučaju preporučuje se redukcija daklatasvira na 30 mg dnevno. Kada se daklatasvir uzima s unjerenim CYP3A induktorima, kao što je npr. efavirenz, preporučuje se povećanje doze na 90 mg dnevno. Nadalje, daklatasvir je P-gp, OATP1B1/3 i BCRP inhibitor. Tako, potreban je posebni oprez kad se daklatasvir uzima s lijekovima kao što su dabigatran eteksilat, digoksin i inhibitori HMG-CoA reduktaze

(statini), zbog toga što su supstrati ovih transportera (Manolakopoulos i sur., 2016). Što se tiče farmakokinetičkih svojstava daklatsvira, nakon peroralne primjene brzo se apsorbira, a apsolutna bioraspoloživost mu iznosi 67 %. Vežanje daklatsvira za proteine plazme je oko 99 %, a aktivno i pasivno se prenosi u hepatocite. Ispitivanja su pokazala da je daklatsvir supstrat za CYP3A, a CYP3A4 je najvažniji CYP izooblik odgovoran za metabolizam. Ispitivanja *in vitro* su pokazala da daklatsvir ne inhibira CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 2D6 enzime. Daklatsvir se iz organizma eliminira 88 % putem fecesa (53 % u neizmijenjenom obliku), a 6,6 % putem mokraće (prvenstveno u neizmijenjenom obliku). Nadalje, terminalno poluvrijeme eliminacije daklatsvira iznosi 12-15 sati (www.ema.europa.eu). Najčešće nuspojave daklatsvira su umor, glavobolja i mučnina (www.catie.ca).

4.3.2.4. Ledipasvir

Ledipasvir (slika 13) je u kombinaciji sa sofosbuvikom indiciran za liječenje hepatitisa C genotipova 1, 4, 5 i 6, s ribavirinom ili bez njega (www.drugbank.ca).



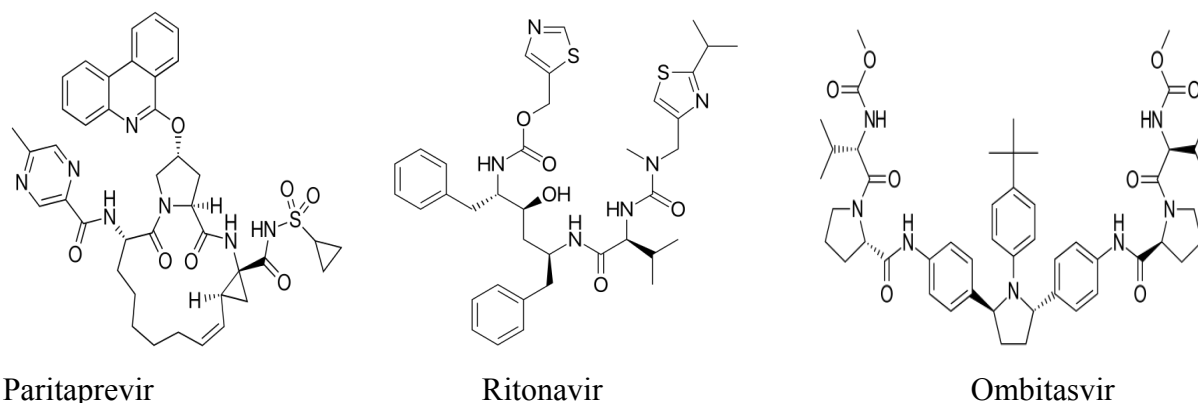
Slika 13. Ledipasvir (www.wikipedia.org).

Komercijalno je dostupan u obliku koji sadrži kombinaciju ledipasvira 90 mg i sofosbuvira 400 mg u jednoj jedinstvenoj tableti. Primjenjuje se peroralno jedna tableta na dan (www.ema.europa.eu ; Poropat i sur., 2016). Što se tiče mehanizma djelovanja, ledipasvir je potentni inhibitor HCV NS5A, virusnog fosfoproteina koji ima važnu ulogu u virusnoj replikaciji, sklapanju i izlučivanju (www.hepatitisc.uw.edu). Što se tiče kontraindikacija, to su preosjetljivost na ledipasvir, istovremena primjena s rosuvastatinom (značajno povećava koncentraciju rosuvastatina, što je povezano s povećanim rizikom od miopatije, uključujući rabdomiolizu), te istovremena primjena s jakim induktorima P-gp-a (značajno smanjuju koncentraciju ledipasvira i tako može doći do gubitka djelotvornosti ledipasvira) kao što je npr. rifampicin. Ispitivanja interakcija vezanih uz ledipasvir su pokazala da ledipasvir *in vitro*

inhibira P-gp i BCRP, te može povećati crijevnu apsorpciju istovremeno primijenjenih supstrata ovih prijenosnika. Ispitivanja *in vitro* su također pokazala da ledipasvir može biti slabi induktor metaboličkih enzima kao što su CYP3A4, CYP2C i UGT1A1. Osim toga, ledipasvir inhibira crijevne CYP3A4 i UGT1A2. Lijekove s uskom terapijskom širinom koje metaboliziraju ovi izoenzimi treba primjenjivati s oprezom i pažljivo pratiti. Osim što ledipasvir ulazi u interakcije s induktorima P-gp-a, moguće su i interakcije kod istodobne primjene s inhibitorima P-gp-a, pa može doći do povećanja koncentracije ledipasvira u plazmi (www.ema.europa.eu). Što se tiče farmakokinetičkih svojstava ledipasvira, nakon peroralne primjene doseže maksimalnu koncentraciju u plazmi za otprilike 4 do 4,5 sata. Ledipavir je > 99,8 % vezan za proteine ljudske plazme. Ispitivanja *in vitro* nisu pokazala mjerljivi metabolizam ledipasvira putem ljudskih CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4 enzima. Uočen je spori oksidativni metabolizam putem nepoznatog mehanizma. Osim toga, primjećeno je da je sistemska izloženost bila gotovo isključivo posljedica izloženosti ishodišnom lijeku (> 98 %). Nadalje, nepromijenjeni ledipasvir je glavni oblik prisutan u fecesu. Nakon jedne peroralne doze [¹⁴C]-ledipasvira od 90 mg, srednja vrijednost ukupno otkrivene [¹⁴C]-radioaktivnosti u fecesu i urinu je bila oko 87 %, a većina radioaktivne doze je bila u fecesu (oko 86 %). Na nepromijenjeni ledipasvir izlučen u feces otpadala je srednja vrijednost od 70 % primijenjene doze, a oksidativni metabolit M19 činio je 2,2 % doze. Ovi podaci upućuju na to da izlučivanje nepromijenjenog ledipasvira putem žuči je glavni put eliminacije, dok je izlučivanje putem bubrega manje važan put (oko 1 %). Nadalje, terminalno poluvrijeme ledipasvira je 47 sati (www.drugbank.ca). Najčešće nuspojave ledipasvira su proljev, mučnina, umor, glavobolja, nesanica i povećanja razina bilirubina i lipaze (Geddawy i sur., 2017).

4.3.2.5. Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir

Kombinacija lijekova paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (slika 14) uz dodatak ribavirina indicirana je za liječenje hepatitisa C genotipa 4, dok uz dodatak dasabuvira s ili bez ribavirina za liječenje hepatitisa C genotipa 1 (Zeuzem, 2017; Lynch i Wu, 2016).



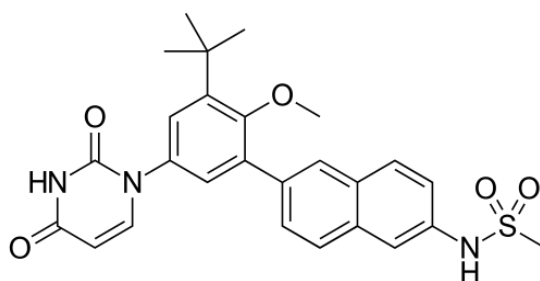
Slika 14. Paritaprevir, ritonavir, ombitasvir (www.wikipedia.org).

Treba reći da paritaprevir/ritonavir/ombitasvir zapravo čine fiksnu kombinaciju lijekova u jednoj tableti koja sadrži 75 mg paritaprevira, 50 mg ritonavira i 12.5 mg ombitasvira. Peroralno se primjenjuju dvije tablete jedanput na dan. Primjena kombinacije lijekova, različitih mehanizama djelovanja je korisna jer omogućuje djelovanje na HCV u više različitih stadija životnog ciklusa virusa. Paritaprevir, ritonavir i ombitasvir se razlikuju po mehanizmu djelovanja. Paritaprevir je inhibitor NS3/4A proteaze HCV-a koja je potrebna za proteolitičko cijepanje poliproteina kojeg kodira HCV (u zrele oblike proteina NS3, NS4A, NS4B, NS5A, i NS5B) i nužna za replikaciju virusa. Ritonavir zapravo ne djeluje na HCV, ali je inhibitor CYP3A koji povećava sistemska izloženost CYP3A supstratu paritapreviru. Za razliku od ritonavira, ombitasvir djeluje na HCV te inhibira njegov protein NS5A koji je neophodan za virusnu replikaciju. Što se tiče kontraindikacija povezanih s paritaprevirom, ritonavirirom i ombitasvirom, to su: preosjetljivost na ove lijekove, bolesnici s teškim oštećenjem jetre, primjena lijekova koji sadrže etinilestradiol (povećan rizik od porasta razine ALT-a), lijekovi čiji klirens mnogo ovisi o CYP3A i čije se povišene razine u plazmi povezuju s ozbiljnim događajima (npr. amiodaron) ne smiju se primijenjivati istodobno s kombinacijom paritaprevir/ritonavir/ombitasvir. Nadalje, istodobna primjena sa snažnim ili umjerenim induktorima enzima (npr. karbamazepin) može sniziti koncentracije paritaprevira, ritonavira i ombitasvira u plazmi i smanjiti njihov terapijski učinak pa se ne smiju uzimati istodobno. Također, očekuje se da će istodobna primjena sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol) povisiti koncentracije paritaprevira u plazmi te se ne smiju primijenjivati istodobno (www.ema.europa.eu). Što se tiče interakcija povezanih s kombinacijom paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, osim već navedenih interakcija s etinilestradiolom, supstratima, induktorima i inhibitorima CYP3A4 potrebno je spomenuti i ostale. Budući da je paritaprevir inhibitor P-gp-a, BCRP-a, OATP1B1 i OATP1B3, a ritonavir inhibitor CYP3A4,

P-gp-a i BCRP-a, istovremena primjena s lijekovima koji su supstrati P-gp-a, BCRP-a, OATP1B1, OATP1B3, CYP3A4 može dovesti do povećane koncentracije tih lijekova u plazmi. Nadalje, ombitasvir, paritaprevir i ritonavir su supstrati P-gp-a. Paritaprevir je supstrat BCRP-a, OATP1B1 i OATP1B3. Tako, inhibitori P-gp-a, mogu povećati koncentraciju ombitasvira, paritaprevira i ritonavira, dok inhibitori BCRP-a, OATP1B1 i OATP1B3 mogu povećati koncentraciju paritaprevira u plazmi (www.hepatitisc.uw.edu). Što se tiče farmakokinetičkih svojstava kombinacije paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, nakon peroralne primjene sva tri lijeka apsorbiraju se uz vrijednost t_{max} od približno 4 do 5 sati. Sva tri lijeka se u velikoj mjeri vežu za proteine u plazmi. Približno 97 do 98,6 % paritaprevira se veže za proteine u ljudskoj plazmi, ritonavira više od 99 %, a ombitasvira oko 99,9 %. Paritaprevir se prvenstveno metabolizira preko CYP3A4, a u manjoj mjeri posredstvom CYP3A5. Ritonavir se najvećim dijelom metabolizira preko CYP3A, a u manjoj mjeri posredstvom CYP2D6. Ombitasvir se metabolizira hidrolizom amida, a potom slijedi oksidativni metabolizam. Poluvijek paritaprevira u plazmi iznosi približno 5,5 sati, ritonavira 4 sata, dok ombitasvira iznosi približno od 21 do 25 sati. Paritaprevir se iz organizma eliminira 88 % putem fecesa i 8,8 % putem mokraće, ritonavir 88,4 % putem fecesa i 11,3 % putem mokraće, a ombitasvir približno 90 % putem fecesa i 2 % putem mokraće. Najčešće nuspojave povezane s kombinacijom paritaprevir/ritonavir/ombitasvir su insomnija, mučnina, pruritus, astenija i iscrpljenost (www.ema.europa.eu).

4.3.2.6. Dasabuvir

Dasabuvir (slika 15) s kombinacijom paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, s ili bez dodatka ribavirina, indiciran je za terapiju hepatitisa C genotipa 1 (Zeuzem, 2017; Lynch i Wu, 2016).



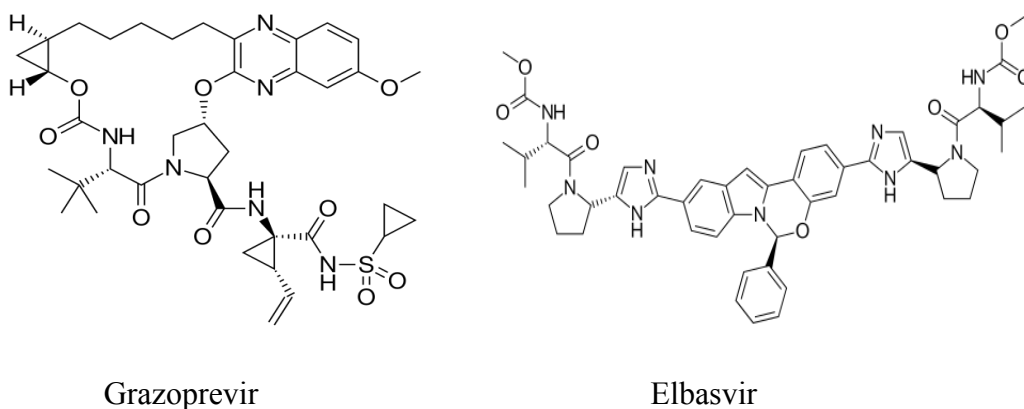
Slika 15. Dasabuvir (www.wikipedia.org).

Dasabuvir se primjenjuje peroralno u obliku tablete od 250 mg dvaput na dan. Po mehanizmu djelovanja, dasabuvir je nenukleozidni inhibitor RNA polimeraze ovisne o HCV RNA, koju kodira gen NS5B, neophodan za replikaciju virusnog genoma. Što se tiče kontraindikacija, to

su: preosjetljivost na dasabuvir, primjena lijekova koji sadrže etinilestradiol (povećan rizik od porasta razine ALT-a), pri istodobnoj primjeni dasabuvira sa snažnim ili umjerenim induktorima enzima kao npr. s karbamazepinom (očekuje se snižavanje koncentracije dasabuvira u plazmi i smanjenje njegovog terapijskog učinka), te pri istodobnoj primjeni dasabuvira sa snažnim inhibitorima CYP2C8 kao npr. s gemfibrozilom (mogu povećati koncentracije dasabuvira u plazmi) (www.ema.europa.eu). Što se tiče interakcija povezanih s dasabuvirom, osim već navedenih interakcija s etinilestradiolom, induktorima i inhibitorima CYP2C8, potrebno je spomenuti i ostale. Budući da je dasabuvir inhibitor UGT1A1 i BCRP-a, istovremena primjena s lijekovima koji su njihovi supstrati može dovesti do povećane koncentracije tih lijekova u plazmi. Nadalje, dasabuvir je supstrat P-gp-a i BCRP-a, pa inhibitori ovih prijenosnika mogu povećati koncentraciju dasabuvira u plazmi (www.hepatitisc.uw.edu). Što se tiče farmakokinetičkih svojstava dasabuvira, maksimalnu koncentraciju u plazmi postiže 4 sata nakon primjene, a apsolutna bioraspodivnost mu je 70 %. Vežanje za proteine ljudske plazme mu je veće od 99,5 %. Dasabuvir se pretežno metabolizira preko CYP2C8, a u manjoj mjeri preko CYP3A. Iz organizma se eliminira 94,4 % putem fecesa te 2 % putem mokraće. 26,2 % i 0,03 % izlučenog lijeka fecesom odnosno mokraćom bilo je prisutno kao nepromijenjeni lijek. Nadalje, poluvrijeme eliminacije dasabuvira je 5,5 do 6 sati. Najčešće nuspojave kod uzimanja dasabuvira s kombinacijom paritaprevir/ritonavir/ombitasvir su pruritus, mučnina, insomnija i astenija (www.drugbank.ca).

4.3.2.7. Grazoprevir/Elbasvir

Kombinacija lijekova grazoprevir/elbasvir (slika 16) s ili bez dodatka ribavirina indicirana je za liječenje hepatitisa C genotipova 1 i 4 (Zeuzem, 2017).

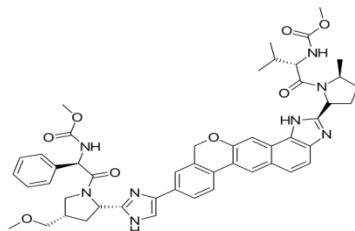


Slika 16. Grazoprevir i elbasvir (www.wikipedia.org).

Treba reći da grazoprevir/elbasvir zapravo čine fiksnu kombinaciju lijekova u jednoj tableti koja sadrži 100 mg grazoprevira i 50 mg elbasvira. Peroralno se primjenjuje jedna tableta jedanput na dan. Kombinacija grazoprevir/elbasvir je kombinacija dva direktno djelujuća antivirusna sredstva s različitim mehanizmima djelovanja, što omogućuje ciljano djelovanje na HCV u više različitih stadija životnog ciklusa virusa. Pa tako, grazoprevir je inhibitor proteaze NS3/4A HCV-a, koja je potrebna za proteolitičko cijepanje poliproteina kojeg kodira HCV (u zrele oblike proteina NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B) i nužna za replikaciju virusa. Za razliku od grazoprevira, elbasvir inhibira protein NS5A HCV-a, koji je nužan za replikaciju virusne RNA i stvaranje viriona. Što se tiče kontraindikacija povezanih s grazoprevirom i elbasvirom, to su: preosjetljivost na ove lijekove, bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre, istodobna primjena s inhibitorima OATP1B kao npr. s rifampicinom (moguće je značajno povećanje koncentracije grazoprevira u plazmi), te istodobna primjena s induktorima CYP3A ili P-gp-a kao npr. s efavirenzom (moguće je značajno sniženje koncentracije grazoprevira i elbasvira u plazmi te smanjenje njihovog terapijskog učinka). Do interakcija s inhibitorima OATP1B dolazi zbog toga što je grazoprevir supstrat OATP1B, a do interakcija s induktorima CYP3A ili P-gp-a dolazi zbog toga što su grazoprevir i elbasvir supstrati CYP3A i P-gp-a. Također, do interakcija će doći i kod istodobne primjene kombinacije grazoprevir/elbasvir sa snažnim inhibitorima CYP3A (doći će do povećanja koncentracije grazoprevira i elbasvira u plazmi). Nadalje, grazoprevir i elbasvir su inhibitori BCRP-a u crijevima ljudi te mogu povisiti koncentracije istodobno primijenjenih supstrata BCRP-a u plazmi. Što se tiče farmakokinetičkih svojstava grazoprevira i elbasvira, grazoprevir postiže vršne koncentracije u plazmi 0,5-3 sata nakon primjene, dok elbasvir nakon 3-6 sati. Apsolutna bioraspodjelivost grazoprevira je u rasponu 15-40 %, dok elbasvira je 32 %. Grazoprevir i elbasvir se u velikoj mjeri (98,8 % odnosno >99,9 %) vezuju za proteine ljudske plazme. Oba lijeka vezuju se za albumin i α 1-kiseli glikoprotein u serumu ljudi. Grazoprevir i elbasvir djelomično se eliminiraju oksidacijskim metabolizmom, prvenstveno preko CYP3A. U ljudskoj plazmi nisu pronađeni cirkulirajući metaboliti ni grazoprevira ni elbasvira. Primarni put eliminacije grazoprevira i elbasvira je putem fecesa (>90 %), dok eliminacija putem mokraće je <1 %. Nadalje, poluvijek grazoprevira u plazmi iznosi 31 sat, a elbasvira 24 sata (www.ema.europa.eu). Najčešće nuspojave povezane s grazoprevirom i elbasvirom su umor, glavobolja i mučnina (www.drugbank.ca).

4.3.2.8. Velpatasvir

Velpatasvir (slika 17) u kombinaciji s sofosbuvikom, s ili bez dodatka ribavirina, indiciran je za liječenje hepatitisa C genotipova 1, 2, 3, 4, 5 i 6 (Zeuzem, 2017).



Slika 17. Velpatasvir (www.wikipedia.org).

Treba reći da velpatasvir i sofosbuvir zapravo čine fiksnu kombinaciju lijekova u jednoj tableti koja sadrži 100 mg velpatasvira i 400 mg sofosbuvira. Primjenjuje se peroralno jedna tableta jedanput na dan (www.ema.europa.eu). Po mehanizmu djelovanja, velpatasvir je inhibitor HCV NS5A proteina, koji je nužan za virusnu replikaciju (www.hepatitisc.uw.edu). Što se tiče kontraindikacija povezanih s velpatasvirom, to su preosjetljivost na velpatasvir, te istodobna primjena s jakim induktorima P-gp-a i CYP-a (uzrokuje značajno smanjenje koncentracije velpatasvira u plazmi, te može uzrokovati gubitak djelotvornosti velpatasvira). Osim interakcija s induktorima P-gp-a i CYP-a, moguće su interakcije i s inhibitorima P-gp-a i CYP-a (mogu povisiti koncentraciju velpatasvira u plazmi). Do ovih interakcija dolazi zbog toga što je velpatasvir supstrat P-gp-a i CYP-a. Nadalje, velpatasvir je inhibitor BCRP-a, OATP1B1, OATP1B3 i P-gp-a. Tako, istodobna primjena velpatasvira sa supstratima ovih prijenosnika može povećati njihovu izloženost (www.ema.europa.eu). Što se tiče farmakokinetičkih svojstava velpatasvira, oralna bioraspodivnost mu je 25-30 %, vezanje za proteine plazme >99,5 %, a slabo se metabolizira i to putem CYP2B6, CYP2C8 i CYP3A4. Velpatasvir se eliminira 94 % putem fecesa (77 % kao nepromijenjeni velpatasvir), te 0,4 % putem mokraće. Nadalje, poluvijek velpatasvira u plazmi iznosi 15 sati (www.drugbank.ca). Najčešće nuspojave kod primjene ovog lijeka su glavobolja, umor, mučnina, proljev te problemi sa spavanjem (insomnija) (www.drugs.com).

4.4. NEFARMAKOLOŠKE MJERE LIJEČENJA HEPATITISA C

Osobe oboljele od hepatitisa C trebale bi poduzeti i određene nefarmakološke mjere u svrhu liječenja ove bolesti. Pa tako, preporučuje se smanjenje ili apstinencija od konzumacije alkohola

jer može oštetiti jetru. Alkohol uzokuje izravno oštećenje jetre i njegova konzumacija je povezana s mnogo bržom progresijom jetrene bolesti kod osoba s HCV infekcijom. Pokazalo se da konzumacija alkohola smanjuje učinkovitost liječenja hepatitisa C, smanjujući šanse eliminacije virusa iz tijela. Nadalje, od početka liječenja hepatitisa C, vrlo je važno uzimati lijekove pravilno. Liječenje može biti mnogo manje učinkovito i može doći do razvoja virusne rezistencije ukoliko se lijekovi ne uzimaju u određeno vrijeme. Sljedeća mjera koja se preporučuje je zdrava prehrana. Pa tako, potrebno je uzimati dobro uravnotežene obroke s niskim udjelom masti, piti mnogo vode, imati odgovarajući unos proteina, konzumirati najmanje 5-9 porcija voća i povrća dnevno, ograničiti unos soli, hraniti se u manjim obrocima, nastojati održati normalnu tjelesnu težinu, te izbjegavati korištenje cigareta i suplemenata željeza (suplementi željeza se mogu koristiti ukoliko liječnik to odobri). Nadalje, preporučuje se redovita tjelovježba u cilju povećanja snage i izdržljivosti, smanjenja stresa i umora, odnosno poboljšanja zdravlja. Uz tjelovježbu također su važni odmor i opuštanje te kvalitetan san (www.hepatitis.va.gov).

4.5. ADHERENCIJA BOLESNIKA KOD LIJEČENJA HEPATITISA C

Adherencija kod terapije HCV-a je važan prediktor uspješnosti liječenja hepatitisa C. Neadekvatna suradnja bolesnika s liječnikom u liječenju hepatitisa C može dovesti do razvoja rezistencije na lijekove, odnosno rezultirati neuspjehom u liječenju (www.hcvadvocate.org). Pod pojmom adherencije podrazumjevamo da li će bolesnik uzimati lijekove kako mu je propisano. Možemo je definirati kao >80 % uzetih doza koje su propisane (www.hepatitisc.uw.edu ; Younossi i sur., 2016). Istraživanja su pokazala da je adherencija kod terapije hepatitisa C koja uključuje peginterferon i ribavirin 85 % i viša, te je povezana s povećanim HCV virološkim odgovorom, odnosno HCV supresijom. Dakle, viša adherencija kod primjenjenog režima kroz tijek terapije je povezana s višim HCV virološkim odgovorom. Adherencija kod terapije temeljene na direktnim antivirusnim lijekovima je mnogo bolja u odnosu na terapiju temeljenu na peginterferonu zbog toga što ti lijekovi imaju bolji profil nuspojava, lakšu primjenu, te ukupno gledajući kraće trajanje liječenja. Istraživanja su pokazala da je adherencija kod primjene direktnih antivirusnih lijekova odlična, te iznosi i više od 95 %. Treba reći da adherencija tijekom terapije kod bilo kojeg primjenjenog režima nerijetko se mijenja, pa tako zna biti najveća u prvim tjednima liječenja, a kasnije se smanjuje. Također je primjećeno da je adherencija na ribavirin uglavnom nešto niža nego adherencija na

peginterferon. Razlog može biti da češća primjena ribavirina u odnosu na peginterferon ponekad dovodi do zaboravljanja uzimanja ribavirina, što onda rezultira nižom adherencijom. Nadalje, pacijent može prije liječenja odabrati dan u tjednu kad primjenjuje injekciju peginterferona, te tako može lakše postići rutinu primjenjivanja u odnosu na primjenu ribavirina, što onda dovodi do više adherencije na peginterferon. Važno je spomenuti da postoje i određeni faktori koji mogu predstavljati prepreke u adherenciji, a to su konzumacija alkohola, tjelesna oštećenja (npr. problemi s vidom), kognitivna oštećenja, nuspojave, cijena liječenja i dr. Budući da je viša adherencija kod terapije povezana s višom vjerojatnosti postizanja SVR-a, adherencija bi trebala predstavljati fokus prije i tijekom liječenja kako bi se postigao SVR. Pa tako, mogu se primijeniti određene strategije (npr. potaknuti sortiranje lijekova i vođenje dnevnika lijekova, korištenje alarma-podsjetnika) koje mogu pomoći pacijentu u povećanju adherencije ili održavanju njenog visokog nivoa tijekom liječenja (www.hepatitisc.uw.edu).

4.6. LIJEKOVI ZA HEPATITIS C U FAZAMA ISTRAŽIVANJA

Lijekovi u fazama istraživanja za koje se smatra da bi uskoro mogli biti odobreni su režimi koji uključuju novu molekulu MK-3682 (inhibitor HCV NS5B RNA-ovisne RNA polimeraze) s ili bez grazoprevira uz dodatak elbasvira ili također nove molekule MK-8408 (NS5A inhibitor). MK-3682 je ispitan u dozama od 300 mg i 450 mg u CREST 1 (za genotipove 1 i 2) i CREST 2 (za genotip 3) studijama. CREST 1 studija je pokazala SVR24 u iznosu 91-100 % za genotip 1 s elbasvirom ili MK-8408 za obje doze MK-3682. Nadalje, samo MK-3682 (450 mg)/grazoprevir/MK-8408 režim je pokazao efikasnost >90 % kod pacijenata s genotipom 2. Kod pacijenata s genotipom 3, obje doze MK-3682 su pokazale SVR24 u iznosu >90 %. Važno se reći da prisutnost NS5A supstitucija povezanih s rezistencijom (RASs od engl. *resistance-associated substitutions*) kod genotipa 1 nije imalo utjecaja na SVR12, uključujući one na pozicijama 28, 30, 31 i 93. Također je vršeno testiranje kod NS3 i NS5B RASs genotipa 1, i nije bilo utjecaja na SVR12. Isto je vrijedilo kod pacijenata s genotipom 2, dok SVR kod pacijenata s genotipom 3 s NS5A RASs je bio malo manji u odnosu na one bez RASs. Podnošljivost i profil nuspojava ovih režima su se pokazali odličnim. Najčešće nuspojave primijećene u MK-3682 skupinama su bile minimalne s glavoboljom i umorom (Kardashian i Pockros, 2017).

Također provode se istraživanja režima kojeg čine nove molekule, odalasvir (NS5A inhibitor) i AL-335 (inhibitor HCV NS5B RNA-ovisne RNA polimeraze), te već ranije odobreni

simeprevir. Istraživanja ovog režima na naivnim pacijentima s genotipom 1, koji se primjenjivao 8 tjedana pokazala su da je SVR24 iznosio 100 %. Dodatni obećavajući preliminarni rezultati su predstavljeni za 6 ili 8-tjedne režime kao i za 8-tjedni režim kombinacije odalasvira (50 mg svaki drugi dan) i AL-335 (800 mg dnevno). Nuspojave su bile blage osim jedne ozbiljne nuspojave (AV blok drugog stupnja Mobitz tip 1) koja se pripisuje liječenju (Kardashian i Pockros, 2017).

Znanstvenici također ulažu veliki napor za dobivanje cjepiva protiv hepatitisa C, a za sada imamo obećavajuće rezultate. Budući da je ranije utvrđeno da cjepivo s rekombinantnim topljivim E2 (sE2 od engl. *soluble E2*) može inducirati neutralizirajuća antitijela (NAbs od engl. *neutralizing antibodies*) i spriječiti HCV infekciju u miševa, sE2 cjepivo je također ispitivano na majmunima. Nakon što su cijepljeni sa sE2 cjepivom u kombinaciji s različitim adjuvansima, primjećeno je da sE2 inducira Nabs protiv HCV-a. Štoviše, sE2-cijepljeni majmuni su razvili sistemske i intrahepatičke memorijske T stanice specifične za E2. Tako, sE2 cjepivo je postao obećavajući kandidat za daljnje predkliničke i kliničke studije (Li i sur., 2017).

5. Zaključak

- Hepatitis je upala jetre koja dovodi do oštećenja ili uništenja njezinih stanica (hepatocita), a može biti akutni i kronični. Upalu jetre mogu uzrokovati različiti uzročnici kao što su bakterije, virusi, alkohol, različiti toksini pa čak i lijekovi.
- Razlikujemo nekoliko virusa hepatitisa, a označavaju se slovima abecede: A, B, C, D, E... Svi ovi hepatitisi se razlikuju po načinima prijenosa, dužini inkubacije, težini bolesti, mogućnosti prelaska u kroničnu upalu i razvoju teških komplikacija kao što su ciroza jetre i karcinom jetre. Ovisno o kojoj vrsti hepatitisa se radi, primjenjuje se određeni postupak liječenja.
- Uzročnik hepatitisa C je hepatitis C virus (HCV). HCV ima 6 glavnih varijacija virusa označenih od 1 do 6, odnosno to su tzv. genotipovi. Rasprostranjen je po cijelom svijetu, s različitom učestalošću u pojedinim regijama, a u različitim dijelovima svijeta prevladavaju različiti genotipovi.
- Najpoznatiji putevi prijenosa HCV infekcije su izravna perkutana izloženost inficiranoj krvi u većem opsegu tijekom transfuzije ili transplatacije organa inficiranih davatelja, odnosno opetovano izlaganje inficiranoj krvi u manjem opsegu tijekom intravenskog uzimanja droga.
- Većina osoba nakon što su inficirane HCV-om nemaju nikakve simptome. Akutna faza prolazi praktički asimptomatski u kroničnu, koja je također uglavnom asimptomatska, a zapravo samo dio bolesnika ima potpuno nespecifične, neznatne i teško primjetne simptome koji se nerijetko razvijaju tek u uznapredovalim fazama bolesti. Ako se ne liječi, hepatitis C može dovesti do ciroze jetre, karcinoma jetre i do smrti.
- Vrlo važno je čim prije dijagnosticirati hepatitis C kako bi se moglo što prije pristupiti liječenju, a u tome od velike su koristi informacije o razinama jetrenih enzima, prisutnosti anti-HCV antitijela, te virusne nukleinske kiseline (HCV-RNA). Nadalje, potrebno je utvrditi genotip virusa kako bi se mogla primijeniti prikladna terapija.
- Liječenje hepatitisa C se može provoditi interferonom, ribavirinom, te direktnim antivirusnim lijekovima, tj. njihovim kombinacijama. Danas je moguća i terapija bez interferona, tzv. bezinterferonska terapija.
- Za razliku od interferona i ribavirina, direktni antivirusni lijekovi pokazuju veću učinkovitost, omogućuju kraće trajanje liječenja, imaju manje štetnih učinaka na organizam, te imaju jednostavnije doziranje.

- Uvodnje DAA-ova u terapiju predstavlja veliki korak naprijed u liječenju hepatitisa C, ali ovi lijekovi su i veoma skupi, pa nekim bolesnicima nisu dostupni.
- Osobe oboljele od hepatitisa C trebale bi poduzeti i određene nefarmakološke mjere u svrhu liječenja ove bolesti. Pa tako, preporučuje se: smanjenje ili apstinencija od konzumacije alkohola, zdrava prehrana, redovita tjelovježba, odmor, te kvalitetan san.
- Vrlo važna je i adherencija bolesnika kod liječenja kako bi uspješnost u liječenju bila veća.
- Treba reći da znanstvenici i dalje rade na otkrićima novih lijekova kako bi liječenje bilo još efikasnije, kraće, te s manje štetnih učinaka. U ispitivanjima je i cjepivo protiv hepatitisa C, a za sad su rezultati obećavajući.

6. Literatura

1. Addressing Anticipated Adherence Problems Prior to Treatment, 2017.,
<http://www.hepatitisc.uw.edu/pdf/evaluation-treatment/addressing-adherence-problems/core-concept/all> , pristupljeno 30.8.2017.
2. Adherence to HCV Therapy, 2015.,
http://hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/Adherence.pdf , pristupljeno 30.8.2017.
3. Alexopoulou A, Karayiannis P. Interferon-based combination treatment for chronic hepatitis C in the era of direct acting antivirals. *Ann Gastroenterol*, 2015, 28, 55-65.
4. Daclatasvir (Daklinza), 2015., <http://www.catie.ca/en/fact-sheets/hepatitis/daclatasvir-daklinza> , pristupljeno 14.8.2017.
5. Daklinza : EPAR – Product Information, 2017.,
http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf , pristupljeno 12.8.2017.
6. Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija, drugo izdanje. Zagreb, Medicinska naklada, 2008, str. 450-452.
7. Dasabuvir, 2017., <https://www.drugbank.ca/drugs/DB09183> , pristupljeno 4.7.2017.
8. Dijagnostičke metode, <http://www.hepatitis.rs.ba/10/hepatitis/Dijagnosticke/metode> , pristupljeno 14.6.2017.
9. Dijagnoza, <http://www.hepatitis.rs.ba/9/hepatitis/Dijagnoza> , pristupljeno 14.6.2017.
10. Elbasvir, 2017., <https://www.drugbank.ca/drugs/DB11574> , pristupljeno 24.8.2017.
11. Epclusa : EPAR – Product Information, 2017.,
http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf , pristupljeno 25.8.2017.
12. Exviera : EPAR – Product Information, 2017.,
http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf , pristupljeno 21.8.2017.
13. Gedday A, Ibrahim YF, Elbahie NM, Ibrahim MA. Direct acting anti-hepatitis C virus drugs: Clinical pharmacology and future direction. *J Transl Intern Med*, 2017, 5, 8-17.
14. Grazoprevir, 2017., <https://www.drugbank.ca/drugs/DB11575> , pristupljeno 24.8.2017.

15. Harvoni : EPAR – Product Information, 2017.,
http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf , pristupljeno 14.8.2017.
16. Hepatitis A, 2016., <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/en/>, pristupljeno 7.1.2017.
17. Hepatitis B, 2016., <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>, pristupljeno 7.1.2017.
18. Hepatitis C, 2010., http://www.ourmed.org/wiki/Hepatitis_C , pristupljeno 6.5.2017.
19. Hepatitis C, 2016., <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>, pristupljeno 7.1.2017.
20. Hepatitis C: An Introductory Guide for Patients, 2015.,
<https://www.hepatitis.va.gov/pdf/hepatitisC-booklet.pdf> , pristupljeno 27.8.2017.
21. Hepatitis D, 2016., <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/hepatitis-d/en/>,
pristupljeno 7.1.2017.
22. Hepatitis E, 2016., <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/>, pristupljeno 7.1.2017.
23. Hepatitis, <http://www.plivazdravlje.hr/bolest-clanak/bolest/6/Hepatitis.html> , pristupljeno 22.12.2016.
24. Hrستیć I, Vucelić B. Biološke osobitosti hepatitis C virusa. *Medicina Fluminensis* : *Medicina Fluminensis*, 2007, 43, 107-111.
25. Kaić B, Vilibić-Čavlek T, Kurečić Filipović S, Nemeth-Blažić T, Pem-Novosel I, Višekruna Vučina V, Šimunović A, Zajec M, Radić I, Pavlić J, Glamočanin M, Gjenero-Margan I. Epidemiologija virusnih hepatitisa. *Acta medica croatica*, 2013, 67, 273-279.
26. Kardashian AA, Pockros PJ. Novel emerging treatments for hepatitis C infection: a fast-moving pipeline. *Therap Adv Gastroenterol*, 2017, 10, 277-282.
27. Lakošeljac D, Rukavina T. Epidemiologija hepatitis C virusne infekcije. *Medicina Fluminensis* : *Medicina Fluminensis*, 2007, 43, 112-117.
28. Ledipasvir, 2017., <https://www.drugbank.ca/drugs/DB09027> , pristupljeno 14.8.2017.

29. Ledipasvir-Sofosbuvir (*Harvoni*), 2017.,
<http://www.hepatitisc.uw.edu/page/treatment/drugs/ledipasvir-sofosbuvir/drug-summary> ,
pristupljeno 15.8.2017.
30. Li D, Wang X, von Schaewen M, Tao W, Zhang Y, Heller B, Hrebikova G, Deng Q, Sun Q, Ploss A, Zhong J, Huang Z. Immunization With a Subunit Hepatitis C Virus Vaccine Elicits Pan-Genotypic Neutralizing Antibodies and Intrahepatic T-Cell Responses in Nonhuman Primates. *J Infect Dis*, 2017, 215, 1824-1831.
31. Lynch SM, Wu GY. Hepatitis C Virus: A Review of Treatment Guidelines, Cost-effectiveness, and Access to Therapy. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2016, 4, 310-319.
32. Manolakopoulos S, Zacharakis G, Zizzis M, Giannakopoulos V. Safety and efficacy of daclatasvir in the management of patients with chronic hepatitis C. *Ann Gastroenterol*, 2016, 29, 282-296.
33. O hepatitisu C, 2013., <http://www.hepatos.hr/o-hepatitisu-c/o-hepatitisu-c/hepatitis-c.html>
 , pristupljeno 22.4.2017.
34. Olysio : EPAR – Product Information, 2017.,
http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf , pristupljeno 9.8.2017.
35. Olysio : EPAR – Summary for the public, 2016.,
http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002777/WC500167869.pdf , pristupljeno 12.8.2017.
36. Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir (*Technivie*), 2017.,
<http://www.hepatitisc.uw.edu/page/treatment/drugs/ombitasvir-paritaprevir-ritonavir/prescribing-information> , pristupljeno 19.8.2017.
37. Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir and Dasabuvir (*Viekira Pak*), 2017.,
<http://www.hepatitisc.uw.edu/page/treatment/drugs/3d/prescribing-information> ,
pristupljeno 21.8.2017.
38. Ostojić R. Hepatitis C. *Medicus*, 2006, 15, 113-120.
39. Pegasys : EPAR – Product Information, 2017.,
http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf , pristupljeno 4.7.2017.

40. Pegasys : EPAR – Summary for the public, 2014.,
http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000395/WC500039196.pdf , pristupljeno 15.7.2017.
41. Peginterferon alfa-2a, 2017., <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00008> , pristupljeno 4.7.2017.
42. Peginterferon alfa-2b, 2017., <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00022> , pristupljeno 4.7.2017.
43. PegIntron : EPAR – Product Information, 2017.,
http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf , pristupljeno 18.7.2017.
44. PegIntron : EPAR – Summary for the public, 2012.,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000280/WC500039383.pdf , pristupljeno 21.7.2017.
45. Poropat G, Milić S, Štimac D. Suvremeni pristup liječenju kroničnog hepatitisa C.
Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis, 2016, 52, 4-13.
46. Preporuke za liječenje hepatitisa C, 2017., <http://www.bfm.hr/page/hepatitis-c> , pristupljeno 18.6.2017.
47. Rebetol : EPAR – Product Information, 2017.,
http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf , pristupljeno 22.7.2017.
48. Ribavirin Side Effects, 2017., <https://www.drugs.com/sfx/ribavirin-side-effects.html> , pristupljeno 31.7.2017.
49. Ribavirin, 2017., <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00811> , pristupljeno 4.7.2017.
50. Simeprevir (*Olysio*), 2017.,
<http://www.hepatitisc.uw.edu/page/treatment/drugs/simeprevir-drug> , pristupljeno 10.8.2017.
51. Sofosbuvir and velpatasvir, 2017., <https://www.drugs.com/mtm/sofosbuvir-and-velpatasvir.html> , pristupljeno 26.8.2017.
52. Sofosbuvir Side Effects, 2017., <https://www.drugs.com/sfx/sofosbuvir-side-effects.html> , pristupljeno 9.8.2017.

53. Sofosbuvir-Velpatasvir (*Epclusa*), 2017.,
<http://www.hepatitisc.uw.edu/page/treatment/drugs/epclusa/prescribing-information> ,
pristupljeno 25.8.2017.
54. Sovaldi : EPAR – Product Information, 2017.,
[http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-
_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf) , pristupljeno 3.8.2017.
55. Štimac D, Luzer J, Milić S. Liječenje hepatitisa C. *Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis*, 2007, 43, 143-149.
56. The 5 types of hepatitis, 2015.,
<https://singaporeosteopathy.com/author/orchardhealthclinic1/>, pristupljeno 9.1.2016.
57. Velpatasvir, 2017., <https://www.drugbank.ca/drugs/DB11613> , pristupljeno 26.8.2017.
58. Viekirax : EPAR – Product Information, 2017.,
[http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-
_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf) , pristupljeno 17.8.2017.
59. Viekirax : EPAR – Summary for the public, 2016.,
[http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-
_Summary_for_the_public/human/003839/WC500184000.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003839/WC500184000.pdf) , pristupljeno 17.8.2017.
60. Vilibic-Cavlek T, Kucinar J, Kaic B, Vilibic M, Pandak N, Barbic Lj, Stevanovic V, Vranes J. Epidemiology of hepatitis C in Croatia in the European context. *World J Gastroenterol*, 2015, 21, 9476-9493.
61. Villar LM, Cruz HM, Barbosa JR, Bezerra CS, Portilho MM, Scalioni LP. Update on hepatitis B and C virus diagnosis. *World J Virol*, 2015, 4, 323-342.
62. Viral hepatitis, 2014., <http://emedicine.medscape.com/article/775507-overview#a4>,
pristupljeno 6.1.2017.
63. Virusni hepatitisi, <http://www.hepatitis.rs.ba/3/hepatitis/Hepatitis> , pristupljeno 2.1.2017.
64. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Nader F, Younossi Y, Hunt S. Adherence to treatment of chronic hepatitis C: from interferon containing regimens to interferon and ribavirin free regimens. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95, 1-8.

65. Zepatier : EPAR – Product Information, 2017.,
[http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-
_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf) , pristupljeno 23.8.2017.
66. Zeuzem S. Treatment Options in Hepatitis C. *Dtsch Arztebl Int*, 2017, 114, 11-21.

7. Sažetak/Summary

7.1. SAŽETAK

Hepatitis je upala jetre koja dovodi do oštećenja ili uništenja njezinih stanica (hepatocita), a može biti akutni i kronični. Upalu jetre mogu uzrokovati različiti uzročnici kao što su bakterije, virusi, alkohol, toksini pa čak i lijekovi. Od virusnih hepatitisa razlikujemo A, B, C, D, E... Svi ovi hepatitisi razlikuju se po načinima prijenosa, dužini inkubacije, težini bolesti, mogućnosti prelaska u kroničnu upalu i razvoju teških komplikacija kao što su ciroza jetre i karcinom jetre. Razlikuju se također i u postupcima liječenja.

Hepatitis C uzrokuje virus hepatitisa C (HCV). To je RNA virus, koji postoji u 6 glavnih varijacija označenih od 1 do 6, a to su tzv. genotipovi. Prenosi se inficiranom krvlju. Prema procjenama, u svijetu je oko 150 milijuna ljudi zaraženo s HCV-om, a globalna prevalencija iznosi oko 2,2 %. Infekciju HCV-om možemo kategorizirati u dva stupnja. Prvi stupanj predstavlja akutna, a drugi stupanj kronična infekcija. Akutni stadij predstavlja razdoblje prvih 6 mjeseci infekcije, te može biti bez primjetnih simptoma. Manji broj ljudi inficiranih s HCV-om prirodno izbacuju virus iz tijela tijekom prvih 6 mjeseci, dok u većine će doći do razvoja kronične infekcije. I kronična infekcija može biti bez simptoma, i to dugo vremena. Često se događa da i kad se iskažu simptomi kao što su umor, depresija, nesanica, problemi s kožom, bol i probavne smetnje, osobe ni ne pomisle na hepatitis, jer svim ovim simptomima mogu biti i drugi uzroci. Hepatitis C ako se ne liječi može dovesti do ciroze jetre, karcinoma jetre i do smrti. Vrlo važno ga je i čim prije dijagnosticirati, utvrditi genotip virusa, te procijeniti oštećenje jetre (kako bi se moglo započeti s adekvatnom terapijom), a pri tome se koriste različite dijagnostičke metode. Liječenje se može provoditi interferonom, ribavirinom, te direktnim antivirusnim lijekovima (DAA-ovima), tj. njihovim kombinacijama. Do 2011. godine, standard liječenja je bila kombinacija pegiliranog interferona i ribavirina (tzv. dvojna terapija). Nakon toga, dvojna terapija proširena je dodavanjem DAA-ova, te je omogućena primjena trojne terapije. Primjenom trojne terapije ostvareni su veliki pomaci u postotku izlječenja, odnosno postizanju održivog virološkog odgovora (SVR-a), koji predstavlja osnovni cilj terapije. Danas je dostupna i tzv. bezinterferonska terapija. Uvođenjem DAA-ova u terapiju omogućen je SVR i preko 90 %. Vrlo važna je i adherencija bolesnika kod liječenja hepatitisa C, jer viša adherencija kod primijenjenog režima je povezana s višim HCV virološkim odgovorom

7.2. SUMMARY

Hepatitis is a liver inflammation that leads to damage or destruction of its cells (hepatocytes) and may be acute and chronic. Liver inflammation can be caused by various agents such as bacteria, viruses, alcohol, toxins, and even drugs. Viral hepatitis include hepatitis A, B, C, D E... All of these hepatitis differ by modes of transmission, incubation period, severity of the disease, possibility of transition to chronic inflammation and development of severe complications such as liver cirrhosis and liver cancer. They are also distinguished in treatment procedures.

Hepatitis C is caused by hepatitis C virus (HCV). It is an RNA virus, which exists in 6 major variants marked from 1 to 6, which are so-called genotypes. It is transmitted with infected blood. According to estimates, around 150 million people in the world are infected with HCV and the global prevalence is about 2,2 %. HCV infection can be categorized in two stages. The first stage is acute and the second stage is chronic infection. Acute stage is the period of the first 6 months of infection and may be without noticeable symptoms. A smaller number of people infected with HCV naturally discharge the virus from the body during the first 6 months, while most will develop chronic infection. Chronic infection can be also without symptoms, for a long time. It is often the case that symptoms such as tiredness, depression, insomnia, skin problems, pain and digestive disorders are felt and people do not even think about hepatitis, because all these symptoms may have other causes. Hepatitis C if not treated can lead to cirrhosis of the liver, liver cancer and death. It is very important to diagnose it as soon as possible, to identify the genotype of the virus, and to evaluate the liver damage (so that it can be started with adequate therapy), using different diagnostic methods. Treatment can be performed with interferon, ribavirin, and direct acting antivirals (DAAs), i.e. with their combinations. By 2011, the standard of treatment was a combination of pegylated interferon and ribavirin (so-called dual therapy). Thereafter, the dual therapy was extended by adding DAAs, and triple therapy was enabled. Using the triple therapy, there were great advances in the percentage of cure, i.e. in the achievement of a sustained virological response (SVR), which is the main goal of the therapy. Today, so-called interferon-free therapy is also available. By using DAAs in therapy, SVR rates over 90 % were enabled. Adherence of patients with hepatitis C is also of great importance, as higher adherence in the administrated regime is associated with higher HCV virological response.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za farmakologiju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

HEPATITIS C- TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

Mario Smoljan

SAŽETAK

Hepatitis je upala jetre koja dovodi do oštećenja ili uništenja njezinih stanica (hepatocita), a može biti akutni i kronični. Upalu jetre mogu uzrokovati različiti uzročnici kao što su bakterije, virusi, alkohol, toksini pa čak i lijekovi. Od virusnih hepatitisa razlikujemo A, B, C, D, E... Svi ovi hepatitisi razlikuju se po načinima prijenosa, dužini inkubacije, težini bolesti, mogućnosti prelaska u kroničnu upalu i razvoju teških komplikacija kao što su ciroza jetre i karcinom jetre. Razlikuju se također i u postupcima liječenja.

Hepatitis C uzrokuje virus hepatitisa C (HCV). To je RNA virus, koji postoji u 6 glavnih varijacija označenih od 1 do 6, a to su tzv. genotipovi. Prenosi se inficiranom krvlju. Prema procjenama, u svijetu je oko 150 milijuna ljudi zaraženo s HCV-om, a globalna prevalencija iznosi oko 2,2 %. Infekciju HCV-om možemo kategorizirati u dva stupnja. Prvi stupanj predstavlja akutna, a drugi stupanj kronična infekcija. Akutni stadij predstavlja razdoblje prvih 6 mjeseci infekcije, te može biti bez primjetnih simptoma. Manji broj ljudi inficiranih s HCV-om prirodno izbacuju virus iz tijela tijekom prvih 6 mjeseci, dok u većine će doći do razvoja kronične infekcije. I kronična infekcija može biti bez simptoma, i to dugo vremena. Često se događa da i kad se iskažu simptomi kao što su umor, depresija, nesanica, problemi s kožom, bol i probavne smetnje, osobe ni ne pomisle na hepatitis, jer svim ovim simptomima mogu biti i drugi uzroci. Hepatitis C ako se ne liječi može dovesti do ciroze jetre, karcinoma jetre i do smrti. Vrlo važno ga je i čim prije dijagnosticirati, utvrditi genotip virusa, te procijeniti oštećenje jetre (kako bi se moglo započeti s adekvatnom terapijom), a pri tome se koriste različite dijagnostičke metode. Liječenje se može provoditi interferonom, ribavirinom, te direktnim antivirusnim lijekovima (DAA-ovima), tj. njihovim kombinacijama. Do 2011. godine, standard liječenja je bila kombinacija pegiliranog interferona i ribavirina (tzv. dvojna terapija). Nakon toga, dvojna terapija proširena je dodavanjem DAA-ova, te je omogućena primjena trojne terapije. Primjenom trojne terapije ostvareni su veliki pomaci u postotku izlječenja, odnosno postizanju održivog virološkog odgovora (SVR-a), koji predstavlja osnovni cilj terapije. Danas je dostupna i tzv. bezinterferonska terapija. Uvođenjem DAA-ova u terapiju omogućen je SVR i preko 90 %. Vrlo važna je i adherencija bolesnika kod liječenja hepatitisa C, jer viša adherencija kod primijenjenog režima je povezana s višim HCV virološkim odgovorom.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 67 stranica, 17 slika, 2 tablice i 66 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.
Ključne riječi: Hepatitis, epidemiologija, etiologija, patofiziologija, dijagnostika, terapijske mogućnosti
Mentor: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*
Ocjenjivači: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*
Dr. sc. Lidija Bach-Rojevsky, *izvanredni profesor, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Jozsef Petrik, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2017.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmacology
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

HEPATITIS C- THERAPEUTIC OPTIONS

Mario Smoljan

SUMMARY

Hepatitis is a liver inflammation that leads to damage or destruction of its cells (hepatocytes) and may be acute and chronic. Liver inflammation can be caused by various agents such as bacteria, viruses, alcohol, toxins, and even drugs. Viral hepatitis include hepatitis A, B, C, D E... All of these hepatitis differ by modes of transmission, incubation period, severity of the disease, possibility of transition to chronic inflammation and development of severe complications such as liver cirrhosis and liver cancer. They are also distinguished in treatment procedures.

Hepatitis C is caused by hepatitis C virus (HCV). It is an RNA virus, which exists in 6 major variants marked from 1 to 6, which are so-called genotypes. It is transmitted with infected blood. According to estimates, around 150 million people in the world are infected with HCV and the global prevalence is about 2,2 %. HCV infection can be categorized in two stages. The first stage is acute and the second stage is chronic infection. Acute stage is the period of the first 6 months of infection and may be without noticeable symptoms. A smaller number of people infected with HCV naturally discharge the virus from the body during the first 6 months, while most will develop chronic infection. Chronic infection can be also without symptoms, for a long time. It is often the case that symptoms such as tiredness, depression, insomnia, skin problems, pain and digestive disorders are felt and people do not even think about hepatitis, because all these symptoms may have other causes. Hepatitis C if not treated can lead to cirrhosis of the liver, liver cancer and death. It is very important to diagnose it as soon as possible, to identify the genotype of the virus, and to evaluate the liver damage (so that it can be started with adequate therapy), using different diagnostic methods. Treatment can be performed with interferon, ribavirin, and direct acting antivirals (DAAs), i.e. with their combinations. By 2011, the standard of treatment was a combination of pegylated interferon and ribavirin (so-called dual therapy). Thereafter, the dual therapy was extended by adding DAAs, and triple therapy was enabled. Using the triple therapy, there were great advances in the percentage of cure, i.e. in the achievement of a sustained virological response (SVR), which is the main goal of the therapy. Today, so-called interferon-free therapy is also available. By using DAAs in therapy, SVR rates over 90 % were enabled. Adherence of patients with hepatitis C is also of great importance, as higher adherence in the administrated regime is associated with higher HCV virological response.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 67 pages, 17 figures, 2 tables and 66 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Hepatitis, epidemiology, etiology, pathophysiology, diagnostics, therapeutic options

Mentor: **Petra Turčić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Petra Turčić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Lidija Bach-Rojecky, Ph.D. *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Jozsef Petrik, Ph.D. *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2017.

