

# Kroonilise C-hepatiidi haigete viirusevastase ravi tulemused

Vadim Brjalin<sup>1,2</sup>, Riina Salupere<sup>2</sup>,  
Tatjana Tallo<sup>3</sup>, Ljudmilla Priimägi<sup>3</sup>,  
Valentina Tefanova<sup>3</sup> – <sup>1</sup>Lääne-Tallinna  
Keskhaigla, <sup>2</sup>Tartu Ülikooli sisekliinik,  
<sup>3</sup>Tervise Arengu Instituut

**Võtmesõnad:** C-hepatiidi viirus, viiruse genotüübid, viirusevastane ravi, ravi tõhusus

**Uuringu eesmärgiks oli analüüsida kroonilise C-hepatiidi haigeil viirusevastase ravi tõhusust ning uurida viirusevastase ravi efektiivsusele mõjuvaid tegureid. Uuringus osales 83 patsienti (51 meest ja 32 naist) Lääne-Tallinna Keskhaiglast. Selgus, et C-hepatiidi viiruse genotüüp ja kogus ning patsiendi vanus ja fibroosi raskusaste maksakoes mõjutavad ravitulemust. Kõige raskemini alluvad ravile 1. genotüübiga patsiendid, tunduvalt paremad viirusevastase ravi tulemused olid 2. ja 3. genotüübiga patsientidel. Viirusevastase ravi ajal esinevate kõrvaltoimete tõttu on 24–48 nädalat kestev ravi väljakutseks nii raviarstile kui ka patsiendile.**

C-hepatiidi viirusest (HCV) põhjustatud krooniline C-hepatiit on oluline tervishoiuprobleem kogu maailmas, sest nakatunuid arvatakse olevat kuni 3% rahvastikust. Hinnanguliselt on Lääne-Euroopa riikides umbes 5 miljonit C-hepatiidi haiget (1, 2). Eesti kohta täpsed andmed puuduvad, kuid võib arvata, et vähemalt 1% rahvastikust on nakatunud C-hepatiidi viirusega (3) ja

haigete seas domineerivad noored vanuses kuni 40 aastat, kes moodustavad põhilise töövoimelise ja reproduktiivse osa ühiskonnast (4).

C-hepatiidi viirust kirjeldati esimest korda 1989. aastal (5). HCV on RNA-tüüpi viirus ning ta klassifitseeritakse kuude suuremasse genotüüpi (tähistusega 1–6) ja vähemalt 80-sse alltüüpi (6). On teada, et genotüübid erinevad geograafilise leviku poolest (7). Eestis nii nagu ka teistes Ida-Euroopa riikides domineerivad 1.b ja 3.a alltüüp (8–10). Tähelepanuväärne on, et erinevalt teistest riikidest ei ole Eestis leitud alltüüpide esinemisel seost erinevate riskiteguritega (9).

Enam kui 75% kroonilise viirushepatiidi juhtudest Eestis on põhjustatud C-hepatiidi viirusest (11). Kroonilise C-hepatiidi kulg on aeglaselt progresseeruv: aastate jooksul võib tekkida maksatsirroos, tsirroosihaigeil võib tekkida hepatotsellulaarne vähk (12, 13).

Tänapäeval kasutatakse viirusevastases ravis pegüleeritud  $\alpha$ -interferooni (peg IFN- $\alpha$ ) koos nukleosiidi analoogi ribaviriiniga (14, 15). Eesti Gastroenteroloogide Selts ja Eesti Infektsionistide Selts võtsid 2001. aastal vastu kroonilise C-hepatiidi ravijuhendi, mida ajakohastati 2006. aastal, ja praegu on kasutusel kolmas, 2007. aastal heaks kiidetud versioon (15).

Üldtunnustatult on teada, et viiruse genotüübist ja viiruse kogusest (*viral load*) sõltub viirusevastasele ravile allumise tõenäosus ning ravi kestus (16). Optimaalse kombineeritud ravi kestus 2. ja 3. genotüübi

puhul on 24 nädalat ning 1. ja 4. genotüübi puhul 48 nädalat (17, 18).

Püsiv viroloogiline ravitulemus (*sustained viral response*, SVR) on ravi efektiivsuse kriteeriumiks. SVR on saavutatud, kui HCV RNA puudub patsientide veres 24 nädalat pärast ravi lõppu (14, 15). Kliinilistest uuringutest on teada, et kõige paremini alluvad viirusevastasele ravile 2. ja 3. genotüübiga patsiendid, kellel SVR saavutatakse kuni 80%-l ravitud haigeist (17), l.b genotüübiga haigeil saavutatakse SRV umbes 50%-l ravitud haigeist (18).

Ravitulemust ehk SVRi saavutamist mõjutavad veel mitmed patsiendist tulenevad tegurid, samuti patsiendist ravisoostumus ning see, kas kõrvaltoimete tõttu on olnud vajalik ravimite annuseid vähendada (19). Arvatakse, et patsiendi vanus, sugu, fibroosi raskusaste ja põletikuline aktiivsus maksakoes enne ravi alustamist võivad mõjutada viirusevastase ravi tõhusust (20, 21).

Ravile mittereageerivate patsientide varajane kindlakstegemine on oluline nii ravikulude vähendamiseks (22) kui ka asjatu ravimise vältimiseks (23).

**Töö eesmärgiks** oli uurida kroonilise C-hepatiidi haigete viirusevastase ravi efektiivsuse (ehk püsiva viroloogilise ravitulemuse) seost C-hepatiidi viirusest tulevate teguritega (viiruse genotüübi ja viiruse kogusega) ning hinnata kas ja kui oluliselt sõltub püsiv viroloogiline ravitulemus patsiendi tegureist (nagu vanus, sugu, maksafibroosi raskusaste).

#### UURIMISMATERJAL JA MEETODID

Alates 2005. aasta veebruarist kuni 2008. aasta oktoobrini haarati uuringusse järjestikused ambulatoorselt viirusevastast ravi saavad kroonilise C-hepatiidiga patsiendid Lääne-Tallinna Kesksaiglas. Varem nad viirusevastast ravi ei olnud saanud.

Uuringus osales 83 patsienti vanuses 19–63 a (keskmine vanus 39,9 a), neist 51 meest vanuses 19–56 a (keskmine vanus 39,0 a) ja 32 naist vanuses 21–63 a (kesk-

mine vanus 41,3 a). Tulemuste analüüsimisel jagati patsiendid vanuse alusel järgmistesse rühmadesse: 18–30 a, 31–40 a, 41–50 a, 51–60 a ning üle 60 a.

Kroonilise C-hepatiidi diagnoosimine, viirusevastane ravi ja patsiendi jälgimine viirusevastase ravi ajal toimus, lähtudes kroonilise C-hepatiidi Eesti ravijuhendist (15).

Vereanalüüsid, kus määrati transaminaaside aktiivsust, hemoglobiini väärtust, trombotsüütide ja neutrofiilide absoluut-arvu, võeti enne viirusevastase ravi alustamist ja 4. ravinädalal ning edasi 4nädalase vahega kuni ravi lõpuni. Patsiendil 1. genotüübiga tehti viiruse koguse määramiseks HCV RNA kvantitatiivne test enne viirusevastase ravi alustamist ja 12. ravinädalal, HCV RNA kvalitatiivne test tehti 4., 24., 48. ravinädalal ravi ajal ning 24. nädalal ravi järel. 2. ja 3. genotüübiga patsientidel tehti HCV RNA kvantitatiivne test enne viirusevastase ravi alustamist, ravi lõpus ja 24. nädalal pärast ravi tehti HCV RNA kvalitatiivne test.

Enne ravi alustamist määrati kõigil haigeil C-hepatiidi viiruse genotüüp (G). Uuringurühmas domineerisid esimese genotüübiga patsiendid: 1.b või 1.a genotüüp oli 55 patsiendil, 2.a või 2.c genotüüp 5 patsiendil, 3.a genotüüp 23 patsiendil.

Enne viirusevastase ravi alustamist oli väikseim viiruse kontsentratsioon 13 900 IU/ml ja suurim 11,9 mln IU/ml. Tulemuste analüüsimisel jagati patsiendid enne ravi viiruse koguse järgi nelja rühma: alla 600 000 IU/ml; 600 000 kuni <2,5 mln IU/ml; 2,5 mln kuni ≤4,0 mln IU/ml; > 4,0 mln IU/ml. Kõigil patsientidel oli enne viirusevastast ravi tehtud transkutaanne maksabiopsia, kus hinnati fibroosi astet ja põletikulist aktiivsust maksakoes. Tulemused hinnati poolkvantitatiivselt Metaviri skoori järgi.

Fibroosi raskusastme järgi maksabiopstaadi histoloogilises leius jagati patsiendid järgmistesse gruppidesse: fibroosi puudumine ja minimaalne fibroos (0. aste ja 1. aste) – 64 patsienti; kerge fibroos (kiud-

**Tabel 1.** Patsientide isiku- ja kliinilised andmed (abs/%)

	G1, n = 55	G2, 3, n = 28	Kõik patsiendid, n = 83
Mehed	33/60,0	18/64,3	51/61,4
Naised	22/40,0	10/35,7	32/38,6
Vanus (aastates)	19–63	21–55	19–63
Keskmine vanus	42,0	35,7	39,9
Viiruse kogus, IU/ml			
< 600 000	12/21,8	8/28,6	20/24,1
> 600 000 – 2,5 mln	29/52,7	13/46,4	42/50,6
> 2,5 – 4,0 mln	7/12,8	5/17,9	12/14,5
> 4,0 mln	7/12,7	2/7,1	9/10,8
Fibroos maksakoes			
0. aste	27/49,1	13/46,4	40/48,2
1. aste	18/32,7	6/21,4	24/28,9
2. aste	4/7,3	8/28,6	12/14,5
3. aste	2/3,6	1/3,6	3/3,6
4. aste (tsirroos)	4/7,3	0/0	4/4,8

sidekoe proliferatsioon portaalväljades koos üksikute sidekoeväärtide kulgemisega intralobulaarsele ehk 2. aste) – 12 patsienti; mõõdukas fibroos (märkimisväärne kiudsidekoe proliferatsioon portaalväljades koos kiudsidekoeseptide tekkega ehk 3. aste) – 3 patsienti; raske fibroos ehk tsirroos (portoportaalse ja portotsentraalse septe teke ehk 4. aste) – 4 patsienti.

Patsientide isikuandmed ja põhilised laboratoorsed näitajad on toodud tabelis 1. Kõigil haigeil sõltumata viiruse genotüübist kasutati viirusevastases ravis pegüleeritud  $\alpha 2a$ -interferooni (*Pegasys*) 180  $\mu\text{g}$  nahaalusi kord nädalas ja ribaviriini (*Copegus*) vastavalt kehakaalule ning genotüübile. 1. genotüübi puhul kasutati ribaviriini 1000 mg päevas, kui kehakaal oli alla 75 kg, või 1200 mg, kui kaal oli üle 75 kg. 2. ja 3. genotüübi puhul oli ribaviriini annus 800 mg päevas.

Ravi kestus 1.b genotüübiga haigeil oli 48 nädalat, 2. ja 3. genotüübi puhul 24 nädalat. Püsiv viroloogiline ravitulemus peeti saavutatuks, kui HCV RNA oli 24 nädalat pärast ravi lõppu negatiivne.

Statistiliseks analüüsiks ja rühmadevaheliste oluliste erinevuste hindamiseks kasutati dispersioonanalüüsi, korrelatsioonanalüüsi ja mitteparameetrilise statistika meetodeid ning Studenti ja Fisheri testi.

## TULEMUSED

Viirusevastase ravi tulemuste alusel jagati uuritavad järgmistesse rühmadesse: 1) patsiendid, kes saavutasid püsiva viroloogilise ravitulemuse; 2) patsiendid, kellel HCV RNA kogus ravi ajal oluliselt ei muutunud ehk nn mittevastajaid (*nonresponder*); 3) patsiendid, kellel HCV RNA kogus ravi ajal küll vähenes, kuid kellel ravi lõpus või ravi järel 24. nädalal oli HCV RNA positiivne ehk nn tagasilangejad (*relapser*); 4) patsiendid, kes kõrvaltoimete tõttu või muul põhjusel katkestasid ravi.

Kõigist ravitud patsientidest saavutas SVRi 57,8% (48/83), nn mittevastajaid ja tagasilangejaid oli võrdselt 13,3% (kummaski rühmas 11 patsienti), kõrvaltoime tõttu või muul põhjusel katkestas ravi 15,6% (13 patsienti) haigetest.

Esimese genotüübiga patsientide grupist saavutas püsiva viroloogilise ravitulemuse 43,6% (24/55), nn mittevastajate ja tagasilangejate osa oli võrdselt 18,2% (kummaski rühmas 10 patsienti) ning 20,0% (11/55) haigetest katkestas ravi kõrvaltoime tõttu või muul põhjusel.

Statistiliselt tõepäraselt paremad ( $p < 0,001$ ) ravitulemused võrreldes 1. genotüübiga haigetega olid 2. ja 3. genotüübiga haigetel, kus 85,7% (24/28) patsientidest

**Tabel 2.** Püsiv viroloogiline ravitulemus (SVRi %) ja vireemia jaotus genotüüpide järgi

Vireemia	1. genotüüp, arv/koguarv (%)	2., 3. genotüüp, arv/koguarv (%)	Kokku, arv/koguarv (%)
< 600 000	7/12 (58,3)	7/8 (87,5)	14/20 (70)
> 600 000 – 2,5 mln	12/29 (41,4)	11/13 (84,6)	23/42 (54,8)
> 2,5 ≤ 4,0 mln	2/7 (28,6)	5/5 (100)	7/12 (58,3)
> 4,0 mln	3/7 (42,9)	1/2 (50)	4/9 (44,4)

saavutas püsiva viroloogilise ravitulemuse; nn mittevastajaid ja tagasilangejaid oli kummaski grupis üks haige (3,6%) ning 2 patsienti (7,1%) katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu või muul põhjusel.

Püsiva viroloogilise ravitulemuse saavutasid need patsiendid (70,0%), kellel viiruse kogus oli väiksem kui 600 000 IU/ml, kuigi statistiliselt usaldusväärset erinevust ( $p = 0,461$ ) ei olnud (vt tabel 2). Kui võrrelda viiruse kogust ja genotüüpe, siis on nendes alarühmades patsientide arv liiga väike, et genotüübist tingitud erinevus osutuks statistiliselt oluliseks ( $p > 0,05$ ).

Ravitulemus sõltub ka fibroosi staadiumist: 62,5% patsientidest (40/64) 0. ja 1. astme fibroosiga saavutas püsiva viroloogilise ravitulemuse, 2. ja 3. astme fibroosiga rühmas oli SVR 53,3%-l (8/15) patsientidest. Ükski 4. astme fibroosiga ehk maksa-tsirroosiga patsientidest püsivat viroloogilist ravitulemust ei saavutanud.

Kui uurida SVRi sõltuvust genotüübist erinevate fibroosiaastmete korral, siis näitab

analüüs, et 0. ja 1. fibroosi korral on SVRi sõltuvus genotüübist statistiliselt oluline ( $p < 0,05$ ), kuid 2., 3., 4. fibroosiga patsientide grupis ei osutunud erinevus genotüüpide vahel statistiliselt oluliseks ( $p > 0,05$ ).

Naistel oli püsiva viroloogilise ravitulemuse saavutamine sagedasem kui meestel – vastavalt 65,6% ja 52,9% –, kuid erinevus ei osutunud statistiliselt oluliseks ( $p = 0,361$ ). Vanuserühmas alla 40 aastat oli SVR 81,8%, vanemates gruppides oli SVR 2 korda väiksem (42,0%) ning see erinevus oli statistiliselt usaldusväärne ( $p = 0,0031$ ).

Kroonilise C-hepatiidi viirusevastase ravi ajal võib esineda kõrvaltoimeid tulevalt nii kasutatavaist ravimeist, ravimite annustest kui ka ravi kestusest. Sõltumata genotüübist esines sagedamini väsimust ja luuüdi muutuseid (neutro-, leuko- ning trombotsütopeeniat). Kõrvaltoimed on toodud tabelis 3. Nn teiste kõrvaltoimete rühma kuulusid üksikuil haigeil näiteks hüpertooniaalne kriis, hüpertüreosis, südameelihaseinfarkt ja oftalmopaatia.

**Tabel 3.** Kombineeritud viirusevastase ravi käigus tekkinud kõrvaltoimed (%)

Kõrvaltoime	1. genotüüp, n = 55	2., 3. genotüüp, n = 28	Kokku, n = 83
Aneemia	27,3	14,3	22,9
Leukopeenia	74,5	64,3	71,1
Neutropeenia	67,3	78,6	71,1
Trombotsütopeeniat	47,3	64,3	84,3
Maksatsütolüüs	20,0	32,1	24,1
Väsimus	89,1	85,7	84,3
Peavalud	7,3	7,1	7,3
Palavik > 37,2 °C	9,1	10,7	9,6
Lihasevalud	9,1	7,1	8,4
Depressioon	14,5	7,1	12
Allopeetsia	18,2	10,7	15,7
Nahareaktsioon	9,1	7,1	8,4
Kaalulangus > 4 kg	14,5	17,9	15,7
Teised	10,9	3,6	8,4

**ARUTELU**

Krooniline C-hepatiit on Eestis üks sagedasemaid kroonilisi maksahaigusi. C-hepatiidi viirusevastast ravi pegüleeritud interferoon alfa ja ribaviiriniga tuleb pidada oluliseks edusammuks krooniliste maksahaiguste ravi ajaloos. Patsiendile annab viirusevastase ravi kasutamine võimaluse C-hepatiidist tervistuda. Püsiv viroloogiline ravivastus ehk HCV RNA puudumine 24 nädalat pärast viirusevastase ravi lõppu tähendab patsiendile viirusest vabanemist ja kroonilise maksahaiguse progresseerumise peatumist. Viimastes uuringutes on tõestatud, et ka tsirroosistaadiumis haigel tähendab viirusest vabanemine edasiste maksatsirroosi tüsistuste, sealhulgas ka hepatotsellulaarse vähi tekkeriski vähendamist ja elulemuse paranemist (24).

Viirusevastase ravi tõhusust mõjutavad nii viirusest kui ka patsiendist tulenevad tegurid. Seni on peetud peamiseks ravi efektiivsuse määrajaks viiruse genotüüpi. Püsivat viroloogilist ravitulemust on kõige raskem saavutada viiruse 1. genotüübiga nakatunud haigeil (21, 25). Ka käesolevas uuringus leidis kinnitust, et Eesti patsientidest alluvad viirusevastasele ravile kõige halvemini just esimese genotüübiga patsiendid, kellel oli püsivat viroloogilist ravitulemust statistilisest tõepäraselt raskem ( $p < 0,001$ ) saavutada võrreldes teise ja kolmanda genotüübiga patsientidega. Püsiv viroloogiline ravitulemus 1. genotüübiga grupis oli Eestis isegi väiksem võrreldes rahvusvaheliste kliiniliste uuringute tulemustega (18). Põhjuseks võib olla asjaolu, et Eesti uuring oli nn tegeliku elu uuring ning uuringusse kaasati järjestikused patsiendid gastroenteroloogi vastuvõtult. Samas ei erinenud aga 2. ja 3. genotüübi puhul püsiva viroloogilise ravitulemuse saavutamine rahvusvaheliste uuringute tulemustest (17, 26).

Viiruse kogus on sõltumatu püsiva viroloogilise vastuse prognoosija: mida väiksem on viiruse kogus, seda kindlam on, et saavutatakse viirusest vabanemine (19, 21). Käes-

oleva uuringu tulemused kinnitasid, et 70% patsientidest viiruse väikese kogusega ( $< 600\,000$  IU/ml) saavutas viirusest vabanemise.

Fibroosi raskusaste avaldab mõju viirusevastase ravi tõhususele (27). Ka käesolevas uuringus saavutasid parema tulemuse patsiendid, kellel fibroosi raskusaste oli väike. Ükski viirusevastast ravi saanud patsient raske fibroosiga (ehk tsirroosiga) püsivat viroloogilist ravivastust ei saanud. See asjaolu kinnitab veel kord, et viirusevastase ravi alustamisega ei ole mõtet oodata: aastatega maksakahjustuse progresseerudes süveneb fibroosi raskusaste ja sellest tulenevalt väheneb tõenäosus saavutada viirusevastase raviga püsiv viroloogiline ravitulemus.

On teada, et vanus üle 40 eluaasta ja meessugu mõjuvad ravi efektiivsusele negatiivselt (20, 28). Seda kinnitavad ka Eesti andmed: vanuserühmas alla 40 eluaasta on püsiva viroloogilise ravitulemuse saavutamise tõenäosus suurem. Ravi tõhusus meestel ja naistel statistiliselt oluliselt ei erinenud.

Üheks püsiva viroloogilise ravitulemuse mitteraavutamise põhjuseks on viirusevastase ravi katkestamine või viirusevastaste ravimite annuste vähendamine kõrvaltoimete tõttu. Kõrvaltoimetest võivad esineda gripitaolised sümptomid, lihase- ja liigesevalud, iiveldus, peavalu, isutus, nahakuivus, väsimus, ärevus, depressioon (23, 29). Meie uuringu käigus esines ka palju kõrvaltoimeid, nendest sagedamini väsimus ja luuüdi supressioon.

Vaatamata progressile kroonilise C-hepatiidi ravis ei tervistu mitte kõik patsiendid. Edasised uuringud tõestavad, kas uute viirusevastaste ravimite lisamine olemasolevaile parandab püsiva viroloogilise ravitulemuse saavutamise tõenäosust. Samuti on võimalik, et C-hepatiidi viiruse geneetilise muutlikkuse uuringud mõnedes HCV genoomi regioonides (30, 31) võimaldavad edaspidi paremini prognoosida ravitulemust.

**JÄRELDUSED**

1. Kroonilise C-hepatiidi 1. genotüüpiga patsiendid on kõige halvemini viirusevastasele ravile alluv rühm. Püsiva viroloogilise ravivastuse saavutamine viirusevastase raviga on kõige tõenäolisem 2. ja 3. genotüübiga patsientidel.
2. Viiruse genotüüp, fibroosi aste maksa-koes ja patsientide vanus mõjutavad kroonilise C-hepatiidi ravi efektiivsust.
3. Kombineeritud viirusevastase ravi (pegüleeritud interferoon alfa pluss ribaviriin) käigus tekib palju kõrvaltoimeid, peamiselt väsimus ja luuüdi supressioon. Seetõttu on patsiendi regulaarne jälgi-

mine ja tihe koostöö viirusevastast ravi tegeva arstiga (gastroenteroloogi või nakkusarstiga) tõhusa ravi eelduseks.

**TÄNUAVALDUS**

Autorid tänavad Lääne-Tallinna Haigla öde Margariita Malist ning Tervise Arengu Instituudi viroloogia osakonna vanemlaboranti Sofia Sidorovat kliiniliste andmete kogumise eest. Uurimistööd toetas Eesti Teadusfond (grant nr 7650). Uuringu teostamise kiitisi heaks Tallinna meditsiiniuuringute eetikakomitee.

Huvide konflikt puudub: autorid ei ole saanud honorari ega muid hüvesid.

*brjalin@hot.ee*

**KIRJANDUS**

1. Marcellin P. Hepatitis B and Hepatitis C in 2009. *Liver Int* 2009;29:1–8.
2. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008;48:148–62.
3. Margus B, Salupere R, Prükk T, Ott K. Kroonilise C-hepatiidi ravijuhend. *Eesti Arst* 2006;85:610–13.
4. Tefanova V, Tallo T, Jaroslavtsev M jt. B- ja C-viirusehepatiitid – aktuaalne epidemioloogiline probleem Eestis viimastel aastatel. *Eesti Arst* 2004;11:738–43.
5. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359–62.
6. Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005;42:962–73.
7. Smith DB, Simmonds P. Review: molecular epidemiology of hepatitis C virus. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:522–7.
8. Tallo T, Lappalainen M, Tefanova V, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C in Northern Estonia. *Acta Virol* 2000;44:175–8.
9. Tallo T, Norder H, Tefanova V, et al. Genetic characterization of hepatitis C virus strains in Estonia: fluctuations in the predominant subtype with time. *J Med Virol* 2007;79:374–82.
10. Zusinaite E, Krispin T, Raukas E, et al. Hepatitis C virus genotypes in Estonia. *APMIS* 2000;10:739–46.
11. Tefanova V, Tallo T, Kutsar K, et al. Current trends in the epidemiology of viral hepatitis B and C in Estonia. *Epi North* 2005;3:57–61.
12. Hoofnagle JH. Course and outcomes of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:521–9.
13. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007;13:2436–41.
14. National Institute of Health (NIH). 2002. Management of Hepatitis C. Consensus Conference Statement. <http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116html.htm>.
15. Margus B, Salupere R, Ott K. Kroonilise C-hepatiidi ravijuhend 2007. *Eesti Arst* 2007;86:778–83.
16. Feld JJ, Hoofnagle H. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005;436:967–72.
17. Fried MW, Shiffman M, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–82.
18. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic

- hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346–55.
19. Wohnslund A, Hofmann WP, Sarrazin C. Viral determinants of resistance to treatment in patients with hepatitis C. *Clin Microbiol Rev* 2007;1:23–38.
20. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003;37:600–9.
21. Mihm U, Herrmann E, Sarrazin C, et al. Review article: predicting response in hepatitis C virus therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1043–54.
22. Wright M, Grieve R, Roberts J, et al. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006;10:1–113.
23. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:5237–44.
24. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2008;135:821–9.
25. Yamada G, Iino S, Okuno T, et al. Virological response in patients with hepatitis C virus genotype 1b and a high viral load: impact of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin dose reductions and host-related factors. *Clin Drug Investig* 2008;28:9–16.
26. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004;40:993–9.
27. Wright TL. Treatment of patients with hepatitis C and cirrhosis. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1):S185–94.
28. Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? *Ann Intern Med* 2004;140:370–81.
29. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Side effects of combination therapy of peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *Intern Med* 2007;46:1827–32.
30. Ukai K, Ishigami M, Yoshioka K, et al. Mutations in carboxy-terminal part of E2 including PKR/eIF2α phosphorylation homology domain and interferon sensitivity determining region of non-structural 5A of hepatitis C virus 1b: Their correlation with response to interferon monotherapy and viral load. *World J Gastroenterol* 2006;12:3722–8.
31. Torres-Puente M, Cuevas JM, Jimenez-Hernandez N, et al. Genetic variability in hepatitis C virus and its role in antiviral treatment response. *J Vir Hepat* 2008;15:188–99.

**SUMMARY****The results of antiviral therapy in patients with chronic C-hepatitis**

**AIM.** To evaluate the efficacy of combined antiviral therapy in Estonian patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection.

**METHODS.** From February 2005 to October 2008, a total of 83 treatment-naïve patients (51 male and 32 female, age range 19 to 63 years, mean age 39.9) with chronic HCV infection were enrolled in the study and treated on an outpatient basis with a standard regimen of PegIFN $\alpha$ -2a plus Ribavirin according to the virus genotype (G): for G1 the treatment lasted 48 weeks and for G2 and G3, 24 weeks.

There were 55 patients with G1 infection and 28 patients with G2 or G3 infection. The baseline viral load ranged from 13 900 IU/ml to 11 900 000 IU/ml. Histologically, 64 (77.1%) patients had a fibrosis score of 0–1. Four patients, all with G1 infection, had a fibrosis score of 4 (cirrhosis).

**RESULTS.** Sustained virological response (SVR) in this setting was achieved in 48 patients (57.8%). Among the patients infected with G2 and G3, 24 (85.7%) attained SVR, while among the patients with G1, SVR was achieved in 24 (43.6%) ( $P < 0.001$ ). Altogether, 70% of the patients

with a viral load of  $< 600\,000$  IU/ml attained SVR. The SVR level was higher in patients with G2 and G3 than in those with G1, but there was no significant difference between these groups. Forty patients (62.5%) with a fibrosis score of 0–1 attained SVR; in the group with fibrosis scores of 2 and 3 only 8 patients (53.3%) showed SVR; all patients with cirrhosis failed to attain SVR. The level of SVR was significantly ( $P < 0.05$ ) higher in patients under 40 years of age than in older patients. The most prevalent side effects of interferon plus ribavirin therapy included fatigue, and haematologic abnormalities such as anaemia, and leuko-, neutro- and thrombocytopenia.

**CONCLUSIONS.** It was shown that such viral factors as HCV genotype and baseline viral load, and such host factors as score of fibrosis and age predetermined the results of combined therapy with pegylated interferon-alpha and ribavirin in Estonian patients with chronic HCV infection. Special attention should be paid to patients with G1, because of worse baseline parameters and low rate of sustained virologic response, compared with other genotypes, as well as to the high percentage of nonresponders and relapsers.