

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.36-004-022.7:578.891:615.281.8(043.2)

AVRICENCO Mariana

**EFICACITATEA TERAPEUTICĂ A PREPARATELOR
ANTIVIRALE CU ACȚIUNE DIRECTĂ LA PACIENȚII CU
CIROZĂ HEPATICĂ PRIN VIRUS HEPATITIC C**

**321.09 – BOLI INFECȚIOASE, TROPICALE ȘI PARAZITOLOGIE
MEDICALĂ**

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2024

Teza a fost elaborată în cadrul Catedrei de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală și Școala doctorală în Domeniul Științelor Medicale, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Conducător

Holban Tiberiu, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Membrii comisiei de îndrumare:

Iarovoi Liviu, dr. șt. med., conf. univ.

Cojocaru Stela, dr. șt. med., conf. univ.

Bistrițchi Ina, dr. șt. med., conf. univ.

Susținerea va avea loc la data de 29 mai 2024, ora 14.00 în incinta USMF "Nicolae Testemițanu", bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 19.03.2024 (proces verbal nr. 31).

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Tcaciuc Eugen, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Secretar:

Russu Irina, dr. șt. med., conf. univ.

Membrii comisiei:

Holban Tiberiu, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Referenți oficiali:

Aramă Victoria, dr. șt. med., prof. univ.

Bistrițchi Ina, dr. șt. med., conf. univ.

Sajin Octavian, dr. șt. med.

Autor:

Avricenco Mariana

CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	4
CONȚINUTUL TEZEI.....	5
1. INFECȚIA CU VHC ȘI TRATAMENTUL ANTIVIRAL	5
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	6
2.1.Caracteristica generală a cercetării	6
2.2.Metode clinice și instrumentale de diagnostic	6
2.3.Metode utilizate la analiza rezultatelor obținute	7
3. EVALUAREA CARACTERISTICILOR GENERALE ALE POPULAȚIEI DE STUDIU.....	7
3.1.Repartiția după sex, vârstă, mediul de proveniență, genotip și durata maladiei a pacienților cu ciroză hepatică implicați în studiu.....	7
3.2.Evaluarea pacienților din studiu în funcție de stadializarea Child-Pugh, rigiditatea hepatică și maladiilor asociate	7
4. EVALUAREA EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI CU PAAD LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ CU VHC	10
4.1.Dinamica parametrilor biochimici la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC tratați cu diferite scheme de PAAD	10
4.2.Dinamica parametrilor hematologici la pacienții cu ciroză hepatică prin VHC tratați cu diferite scheme de PAAD	12
4.3.Estimarea acțiunii tratamentului cu PAAD asupra rigidității hepatice la pacienții cu ciroză hepatică VHC	14
4.4.Evaluarea răspunsului la tratamentul cu PAAD în ciroza hepatică cu VHC	15
4.5.Analiza evenimentelor adverse la terapia cu PAAD la pacienții cu ciroză hepatică VHC incluși în studiu	16
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	17
BIBLIOGRAFIE	19
LISTA ABREVIERILOR.....	23
ADNOTARE	24
АННОТАЦИЯ	25
ANNOTATION.....	26

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Hepatita virală C este o maladie cu un impact semnificativ la nivel mondial, aproximativ 71 de milioane de persoane pe glob infectate cu virusul hepatitic C (VHC) [1]. În Republica Moldova, prevalența infecției cu VHC în populația generală a fost estimată la 4,5-5,0%, predominând genotipul 1b - 98% [2; 3; 4].

Oportunitatea administrării preparatelor antivirale cu acțiune directă (PAAD) este un avantaj major în tratamentul infecției cronice cu VHC, deoarece este redusă durata de tratament cu reacții adverse minime, prezintă posibilitate de administrare orală, o rată înaltă de RVS, scăderea rigidității hepatice, ameliorarea funcției hepatice [5]. În prezent rata RVS ajunge până la 85-98% în cazul tratamentului cu PAAD chiar și la pacienții cu ciroză hepatică [6; 7].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. Evaluarea eficacității și siguranței terapiei cu PAAD la pacienții cu ciroză hepatică cu virus hepatitic C sunt importante, în special pentru elaborarea măsurilor de control și aplicarea diferitor regimuri de tratament antiviral pentru a obține răspunsul virusologic susținut. Particularitățile evolutive la pacienții cu ciroză în urma terapiei cu PAAD și riscul de dezvoltare a hepatocarcinomului la astfel de pacienți în prezent sunt insuficient studiate. Prin urmare, supravegherea pe termen lung a acestor pacienți rămâne obligatorie.

Scopul lucrării. Studierea eficacității tratamentului antiviral cu preparate antivirale cu acțiune directă la pacienții cu ciroză hepatică (prin evaluarea parametrilor clinici, biochimici, teste de biologie moleculară și imagistice), pentru optimizarea supravegherii și implementării schemelor eficiente de tratament.

Obiectivele cercetării:

1. Evaluarea datelor clinice, indicilor biochimici, hematologici și altor parametri paraclinici la bolnavii cu ciroză hepatică cu virus hepatitic C la inițierea tratamentului antiviral.
2. Aprecierea eficienței schemelor de tratament antiviral: Sofosbuvir și Dclatasvir/Ledipasvir cu Ribavirin și Sofosbuvir și Daclatasvir/Ledipasvir fără Ribavirin la pacienții cu ciroză hepatică prin VHC prin evaluarea indicilor biochimici, hematologici și teste de biologie moleculară la 1,3, 6, 12 luni de la inițierea tratamentului antiviral.
3. Evaluarea rigidității hepatice apreciată prin Fibroscan la inițierea tratamentului, la 6 și 12 luni după tratament.
4. Analiza reacțiilor adverse și a complicațiilor în timpul și după tratament antiviral la bolnavii cu ciroză prin VHC.
5. Elaborarea propunerilor privind perfecționarea algoritmilor de tratament antiviral la pacienții cu ciroză, pentru obținerea unui răspuns virusologic susținut.

Noutatea și originalitatea științifică

Pentru prima dată în Republica Moldova, pacienții cu ciroză hepatică prin VHC au posibilitatea de a urma tratamentul antiviral INF-free. De aceea, a fost posibilă aprecierea eficienței acestui tratament prin monitorizarea parametrilor clinici, paraclinici și testelor de biologie moleculară la astfel de pacienți. Au fost evaluate reacțiile adverse, complicațiile în timpul și după finalizarea terapiei antivirale pentru a îmbunătăți calitatea vieții pacienților și eliminarea definitivă a infecției cu VHC.

Problema științifică soluționată

A fost evaluată eficacitatea terapiei cu preparate antivirale cu acțiune directă la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC în diferite stadii evolutive. A fost apreciată evoluția rigidității hepatice (apreciată prin Fibroscan) după terapia antivirală la această categorie de pacienți, precum și răspunsul la tratament cu obținerea răspunsului virusologic susținut. A fost analizată evoluția maladiei după tratament, în vederea decompensării cirozei sau dezvoltării carcinomului hepatocelular. De asemenea, au fost identificate și analizate efectele adverse ale terapiei antivirale.

Semnificația teoretică

Rezultatele obținute au permis evidențierea de noi aspecte clinice și paraclinice ale tratamentului antiviral cu acțiune directă la pacienții cu ciroză hepatică prin VHC în Republica Moldova în dependență de vârstă, genotip, stadializare clinică și rigiditate hepatică.

Valoarea aplicativă a lucrării

1. Rezultatele obținute au permis aprecierea eficienței terapiei antivirale la pacienții cu diferite stadii de ciroză prin VHC și elaborarea ulterioară a schemelor de tratament antiviral pentru obținerea unui răspuns virusologic susținut.
2. Valorificarea rezultatelor în practica medicală prin realizarea Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D va contribui la diminuarea morbidității prin ciroza hepatică cu VHC și carcinomului hepatocelular.
3. Materialele tezei au fost publicate sub formă de articole și teze în diferite culegeri și reviste, au fost raportate la conferințe științifice, au fost implementate în practica medicilor infecționiști din țară, în procesul didactic al Catedrelor de Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală și de Boli infecțioase a Facultății de Educație Continuă a Medicilor.

Volumul și structura tezei. Teza este scrisă în limba română, tehnoredactată la calculator, compusă din următoarele compartimente: introducere, reviu literaturii (capitolul 1), prezentarea materialelor și metodelor de cercetare (capitolul 2), prezentarea rezultatelor cercetărilor proprii (capitolele 3, 4), concluzii generale și recomandări practice și anexe. Teza este expusă pe 95 pagini text de bază, include 18 tabele și 16 figuri, 2 anexe, fundamentată pe 203 surse bibliografice, din ele 31 surse naționale și 172 surse de peste hotare.

Cuvinte cheie: ciroza hepatică virală C, tratament antiviral, Ledipasvir, Daclatasvir, Sofosbuvir, Ribavirin.

CONȚINUTUL TEZEI

Introducerea include actualitatea și semnificația științifico-practică a temei abordate și situația din domeniul cercetat, sunt expuse scopul și obiectivele cercetării, descrierea și expunerea inovației științifice și a rezultatelor obținute, care confirmă aspectul științific al studiului efectuat și importanța lui pentru medicină.

1. INFECȚIA CU VHC ȘI TRATAMENTUL ANTIVIRAL

În acest capitol sunt prezentate date recente din literatura de specialitate, fiind incluse surse bibliografice naționale și internaționale. Analiza literaturii bibliografice reflectă rezultate noi referitoare la terapia antivirală în ciroza hepatică cu virusul hepatitic C (VHC). Prevalența

morbidității prin ciroză hepatică cu VHC în țara noastră este în creștere de la 229 cazuri în 2000 până la 1960 cazuri în 2020 [8]. Datele din literatură relevă faptul că Republica Moldova ocupă primul loc în Europa la mortalitatea prin ciroza hepatică [8; 9].

Apariția și aprobarea PAAD din ultimii ani a revoluționat terapia antivirală, în special pentru pacienții cu ciroză hepatică. Deși, s-a demonstrat că un RVS la tratament antiviral cu PAAD induce regresia cirozei hepatice și reduce riscul de mortalitate la pacienții cirofici, totuși, riscul de dezvoltare a complicațiilor rămâne semnificativ [10; 11]. De aceea, pacienții cu ciroză avansată și decompensată trebuie tratați și monitorizați în centre cu experiență, iar la necesitate să fie evaluată posibilitatea unui transplant de ficat. Pacienții cu ciroză hepatică decompensată și fibroză hepatică avansată pot avea un beneficiu mai mare de pe urma terapiei antivirale după un transplant hepatic [7; 12]. Recomandările actuale ale ghidurilor acceptă utilizarea de regimuri PAAD pe bază de SOF în combinație cu LDV, VEL sau DCV, cu sau fără RBV, pentru tratamentul infecției cu VHC la pacienții cu ciroză. Majoritatea EA sunt legate de administrarea de RBV, de aceea este nevoie de ajustarea dozelor sau anularea terapiei cu acest preparat [15].

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a cercetării

Cercetarea dată reprezintă un studiu clinic comparativ randomizat. Pentru realizarea studiului au fost incluși 144 de pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică cu VHC spitalizați în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase “Toma Ciorbă”, în perioada anilor 2017-2021. Pacienții au fost împărțiți în 2 loturi în funcție de schema de tratament urmată: lotul L₀: 72 pacienți ce au urmat tratament cu Sofosbuvir (SOF) în asociere cu Ledipasvir (LDV)/Daclatasvir (DCV) plus Ribavirin (RBV) timp de 12 săptămâni și lotul L₁: 72 pacienți ce au urmat tratament cu SOF în asociere cu LDV/DCV fără RBV timp de 24 săptămâni. Randomizarea s-a efectuat aleatoriu după data spitalizării în IMSP SCBI „Toma Ciorbă”, iar schema de tratament a fost stabilită de Comisia de specialitate a Ministerului Sănătății din cadrul Programului Național de combatere a hepatitelor virale B,C și D 2017-2021, în funcție de genotipul VHC, maladiile asociate, iar pacienții care au urmat schema de PAAD în asociere cu RBV au avut valoarea hemoglobinei >110g/l. Subiecții au fost selectați în baza criteriilor de includere/excludere, iar includerea persoanelor în studiu a avut loc în baza acordului informat obținut după o explicație verbală și oferirea buchetului despre esența, riscurile și beneficiile studiului.

2.2. Metode clinice și instrumentale de diagnostic

Diagnosticul de ciroză a fost stabilit în baza manifestărilor clinice, investigațiilor paraclinice (biochimice, tehnici de biologie moleculară, imagistice) sugestive pentru boală hepatică avansată, iar gradul de fibroză hepatică a fost evaluat prin metode non-invasive (Fibroscan). Parametri clinici analizați în cadrul studiului au fost: date demografice (vârstă, sex, mediu de proveniență), date anamnestice (prezența factorilor de risc: obezitate, consum de alcool etc.), antecedente heredo-colaterale, boli cronice asociate documentate, tratamente permanente urmate, tratament antiviral urmat anterior. Evaluarea severității cirozei la toți pacienții incluși în cercetare a fost cuantificată folosind scorul Child-Pugh. Parametrii biologici evaluați: hemoleucograma: hemoglobina, eritrocite, leucocite, formula leucocitară, numărul de trombocite; teste serologice: Ac anti VHC_{sum}; Ag Hbs, Ac anti HIV (criteriu de excludere); teste de biologie moleculară: ARN VHC, genotiparea VHC; teste sindromului citolitic: ALAT, ASAT; testele sindromului de colestază: bilirubina totală și fracțiile ei, GGTP, FA; teste de evaluare a funcției renale: uree, creatinină; glicemie, amilaza serică; sindrom hepatopriv: proteina totală, timpul de protrombină.

Metodele instrumentale folosite au fost: fibroscan – pentru aprecierea rigidității hepatice; ecografia abdominală s-a realizat pentru depistarea semnelor de boală hepatică, semnelor de hipertensiune portală și pentru aprecierea prezenței hepatocarcinomului; endoscopie digestivă superioară pentru aprecierea și evidențierea semnelor de hipertensiune portală, varice esofagiene, gastropatie portal hipertensivă; electrocardiograma pentru diagnosticarea tulburărilor de ritm, tulburărilor organice; tomografia computerizată (fără contrast)/rezonanța magnetică nucleară: pentru confirmarea sau excluderea proceselor tumorale.

2.3. Metode utilizate la analiza rezultatelor obținute

Datele investigațiilor au fost prelucrate computerizat prin aplicarea tehnicilor statistico-matematice. În cazul mărimilor cantitative (continue) au fost calculate media aritmetică, abaterea standard, valorile minimă și maximă, mediana. Pentru mărimile calitative – ordinale și nominale – au fost calculate frecvențele absolute (numărul de apariții) și frecvențele relative exprimate în procente pentru un interval de încredere de 95%. Semnificația indicatorilor a fost determinată prin efectuarea testelor neparametrice (testul chi-square, testul Wilcoxon, testul U Mann-Witney) și erorilor standard.

3. EVALUAREA CARACTERISTICILOR GENERALE ALE POPULAȚIEI DE STUDIU

3.1. Repartiția după sex, vârstă, mediul de proveniență, genotip și durata maladiei a pacienților cu ciroză hepatică implicați în studiu

Vârsta medie a pacienților din lotul control (L_0) a constituit $59,3 \pm 7,8$ ani, variind în limitele dintre 36 ani și 75 ani și nu s-a deosebit semnificativ de vârsta pacienților din lotul de cercetare (L_1) – $59,6 \pm 7,2$ ani, variind între 35 și 80 ani ($t=0,240$, $p=0,8108$). Din totalul pacienților incluși în studiu, în ambele loturi, cele mai afectate au fost persoanele cu vârsta mai mare de 55 de ani, aceștia constituind 102 pacienți (70,8%) ($p=0,001$). Astfel, în L_0 , pacienți cu vârsta mai mare de 55 ani au fost 50 (69,4%) și 52 (72,2%) în L_1 . Distribuția pe sexe a fost următoarea: femei 59 (40,9%), bărbați 85 (59%). În urma analizei efectuate s-a observat o diferență în loturile comparate ($p=0,0001$), în L_0 a predominat sexul feminin 41 de persoane (56,9%) și 31 (43%) bărbați (95% $\hat{I} = 31,9(15,921-45,6825)$, Chi-square – 15,045), iar în L_1 a predominat sexul masculin 54 (75%) de persoane (95% $\hat{I} = 32(16,0198-45,7761)$, Chi-square – 15,134), femei fiind 18 (25%). Durata infecției din momentul depistării a fost între 1 și 39 de ani, în medie fiind $11,04 \pm 5,4$ ani în L_0 și $8,3 \pm 5,7$ ani în L_1 ($t=-2,918$ $p=0,0041$).

Analizând distribuția pacienților în funcție de mediul de trai s-a constatat, că pacienții au avut o distribuție egală (50%) (95% $\hat{I} = 16,7(0,4000-31,8038)$, Chi-square – 3,988, $p=0,0458$).

Repartiția pacienților în funcție de genotip a fost următoarea: 93,7% (135/144) pacienți au avut genotipul 1, genotipul 2 a fost identificat la 1,3% (2/144) pacienți, genotipul 3 la 3,4 % (5/144) pacienți și neidentificat în 1,3% (2/144) cazuri.

3.2. Evaluarea pacienților din studiu în funcție de stadializarea Child-Pugh, rigiditatea hepatică și maladiilor asociate

Urmărind obiectivele trasate, pacienții din studiu au fost repartizați în funcție de stadializarea Child-Pugh. Întregul lot de cercetare a cuprins 66 de pacienți (45,8%) din clasa A, 71 de pacienți (49,3%) din clasa B și 7 pacienți (4,8%) din clasa C.

Analizând manifestările clinice la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu, am atestat prezența sindromului asteno-vegetativ la – 135 pacienți (93,7%), sindromul dispeptic a fost prezent în 68,7% cazuri (99 pacienți), sindromului algic în hipocondrul drept – 84,7% (122 pacienți) și o frecvență ridicată a sindromului icteric – 15,2% (22 pacienți), la care s-au exclus careva factori mecanici sau hematologici. (tabelul 3.1.).

La examenul obiectiv și ultrasonografic al cavității abdominale s-a determinat splenomegalia în 92,3% (133 pacienți), în 40 cazuri (27,7%) hipersplenism de diferite grade, splenectomie au suportat 2 pacienți (1,3%) (tabelul 3.1., 3.2).

Tabelul 3.1. Caracteristica manifestărilor clinice la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC incluși în studiu

Semne și sindroame clinice	L ₀ n=72	L ₁ n=72	95% ÎÎ, Chi- square, gl=1, p
Sdr. asteno-vegetativ, n(%)	67 (93%)	68 (94,4%)	1,4(-7,4305-10,3849), 0,119, p=0,7304
Sdr. dispeptic, n(%)	46 (63,8%)	53 (73,6%)	9,8(-5,2987-24,3085), 1,597, p=0,2064
Sdr. icteric, n (%)	13 (18%)	9 (12,5%)	5,5(-6,4706-17,4150), 0,837, p=0,3603
Sdr. algic în hipocondrul drept, n(%)	60 (83,3%)	62 (86,1%)	2,8(-9,1926-14,7621), 0,216, p=0,6419
Splenomegalie, n (%)	64 (88,8%)	69 (95,8%)	7(-2,1567-16,7284), 2,465, p=0,1164
Splenectomie, n (%)	2 (2,7%)	0	2,7(-2,7342-9,4600), 1,957, p=0,1618

În baza datelor clinice, paraclinice și investigațiilor imagistice a fost evaluat gradul de decompensare a cirozei hepatice cu virusul hepatitic C la pacienții incluși în studiu. Astfel, ascita s-a înregistrat la 6,9% (10 pacienți), fiind de diferită intensitate: minimală în 3,4% (5 pacienți), moderată în 2,7% (4 cazuri), avansată s-a depistat într-un caz (0,6%) (tabelul 3.2.). Varice esofagiene au fost atestate la 51 (35,4%) pacienți, iar distribuția în funcție de gradele varicelor a fost următoarea: gradul I – 18 (12,5%) cazuri, gradul II – 26 (18%) pacienți și gradul III – 7 (4,8%) persoane (tabelul 3.2.).

FH este un marker al evoluției infecției cu VHC. Gradul de rigiditate hepatică (RH) a fost evaluat prin efectuarea Fibroscanului, fiind selectați pacienții cu elasticitatea hepatică F3 (12,5-13,9 kPa) și F4 (>14 kPa). Astfel, înainte de inițierea terapiei cu PAAD, stadiul F3 (12,5 - 13,9 kPa) a fost înregistrat la 12 (8,3%) pacienți (10 (13,8%) pacienți L₀, 2 (2,7%) pacienți L₁), stadiul F4 (>14 kPa) – 132 (91,6%) pacienți (p<0,001) (Figura 3.1).

Totodată, din 91,6% (132/144) pacienți cu stadiul F4, 62,5% (90/144) pacienți aveau un grad avansat (F4>20 kPa): 45 (62,5%) de pacienți din fiecare lot (p<0,001) (Figura 3.3). Astfel, elasticitatea hepatică între 14-20kPa au prezentat 42 (29,1%) pacienți: 17 (23,6%) din L₀, 25(34,7%) din L₁. Media valorii rigidității hepatice la inițierea terapiei cu PAAD în L₀ a constituit 29,6±13 kPa și 25,3 ±8,2 kPa pentru L₁.

Tabelul 3.2. Repartiația pacienților incluși în studiu în funcție de gradul de decompensare

Sindromul clinic	L ₀ n=72	L ₁ n=72	95% Î, Chi-square, gl=1, p
Hipersplenism, n (%)			
ușor	10 (13,8%)	13 (18%)	4,2(-7,9542-16,2938), 0,472, p=0,4922
moderat	6 (8,3%)	7 (9,7%)	1,4(-8,5718-11,4453), 0,086, p=0,7699
sever	2 (5,5%)	2 (5,5%)	0(-8,5425-8,5425), 0, p=1
Ascită, n (%)			
minimă, n (%)	3 (4,1%)	2 (2,7%)	1,4(-5,8819-9,015), 0,213, p=0,6442
moderată, n (%)	3 (2,7%)	1 (1,3%)	1,4(-4,9280-8,2459), 0,358, p=0,5499
avansată, n (%)	0	1 (1,3%)	1,3(-3,8791-7,3141), 0,936, p=0,3334
Varice esofagiene, n (%)			
gr I	9 (12,5%)	9(12,5%)	0(-11,1906-11,1906), 0, p=1
gr II	14 (19,4%)	12 (16,6%)	2,8(-9,8790-15,4075), 0,190, p=0,6630
gr III	4 (5,5%)	3 (2%)	3,5(-3,7336-11,5092), 1,213, p=0,2707

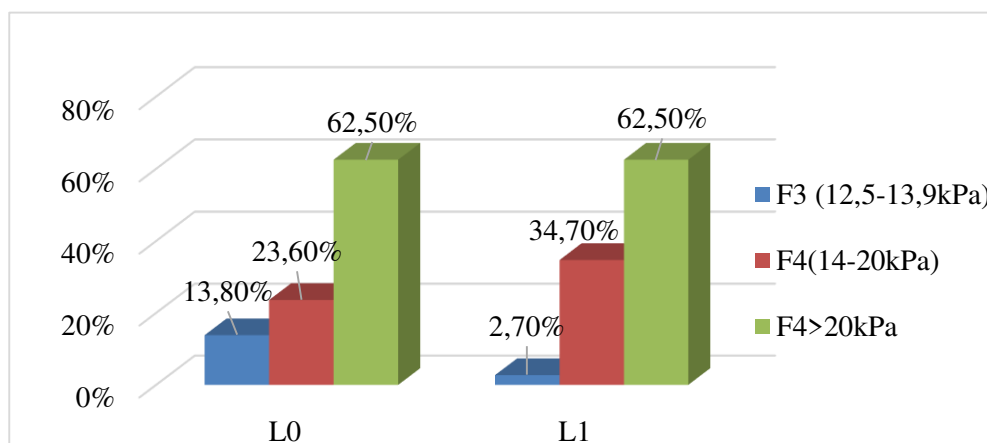


Figura 3.1. Repartiția pacienților în funcție de rigiditatea hepatică, la inițierea terapiei cu PAAD

Evaluând prezența manifestărilor extrahepatice, am detaliat spectrul manifestărilor clinice, incidența cărora în grupul de studiu a constituit: diabet zaharat – 40(27,7%) pacienți, maladii renale cronice în 18(12,5%)cazuri, artrite seronegative la 2(1,3%) cazuri, tiroidite la 2(1,3%), sindrom Raynaud și purpură vasculară câte 1 pacient (0,6%)(tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Distribuția pacienților din studiu în funcție de maladiile asociate la inițierea tratamentului cu PAAD

Maladiile asociate	L ₀ n=72	L ₁ n=72	95%ÎĪ, Chi-square, gl=1, p
Hipertensiune arterială, n (%)	32 (44,4%)	30 (41,6%)	2,8(-13,0656-18,4689), 0,114, p=0,7352
Obezitate, n (%)	6 (8,3%)	5 (6,9%)	1,4(-8,0077-10,9174), 0,100, p=0,7521
Gastroduodenopatii cronice, n (%)	13 (18%)	8 (11,1%)	6,9(-4,8544-18,6200), 1,369, p=0,2420
Colecistita a/litiazică, n (%)	49 (68%)	44 (61,1%)	6,9(-8,5842-21,9345), 0,744, p=0,3884
Manifestări extrahepatice			
Diabet zaharat, n (%)	19 (26,3%)	21 (29,1%)	2,8(-11,6916-17,1388), 0,140, p=0,7083
Maladii renale cronice, n (%)	8 (11,1%)	10 (13,8%)	2,7 (-8,4533-13,8826), 0,239, p=0,6249
Alte manifestări extrahepatice, n (%)	3 (4,1%)	3 (4,1%)	0 (-7,8391-7,8391), 0, p=1

4. EVALUAREA EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI CU PAAD LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ CU VHC

4.1. Dinamica parametrilor biochimici la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC tratați cu diferite scheme de PAAD

Evaluarea sindromului citolitic la pacienții cu ciroză hepatică s-a efectuat în baza determinării activității ALAT și ASAT, precum și a coeficientului de Ritis (ASAT/ALAT).

Efectuând analiza valorilor markerilor de citoliză la pacienții incluși în studiu la sfârșit de tratament, am stabilit o scădere a valorii medii atât ALAT: $27,0 \pm 7,4$ UI/l pentru L₀ și $27,8 \pm 7,0$ UI/l L₁ ($t = -0,666$, $p = 0,5062$), cât și ASAT: $32,4 \pm 10,0$ UI/l L₀ și $29,2 \pm 7,0$ UI/l L₁ ($t = -2,224$, $p = 0,0277$), însă fără o semnificație statistică (figura 4.1., 4.2.).

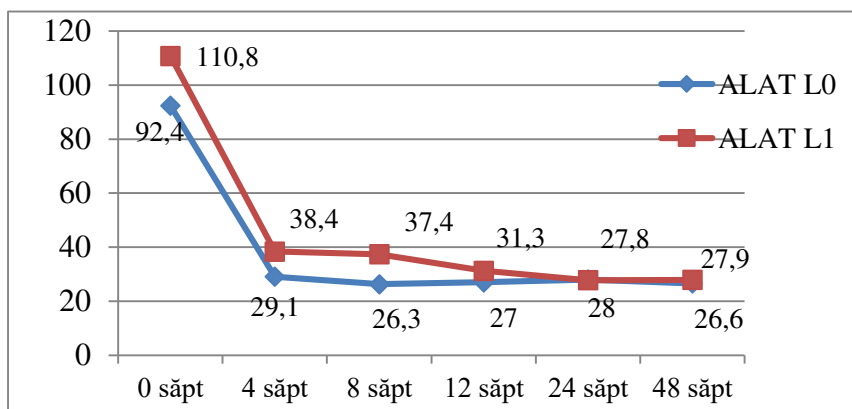


Figura 4.1. Dinamica evoluției ALAT la pacienții cu ciroză aflați în tratament cu PAAD

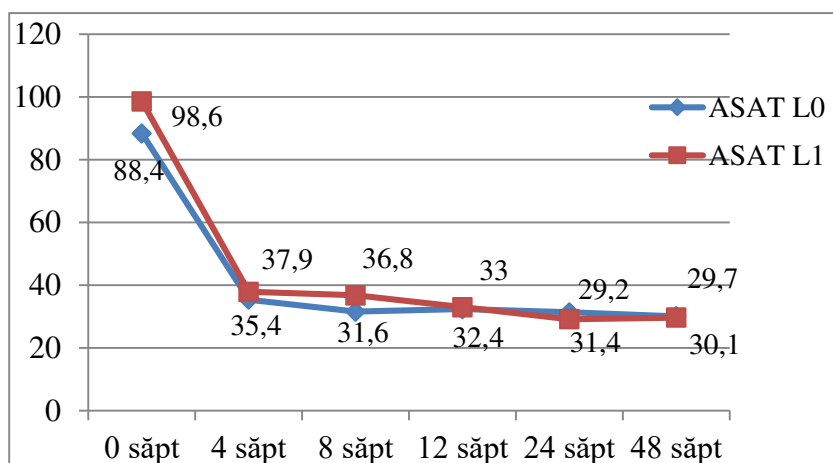


Figura 4.2. **Dinamica evoluției ASAT la pacienții cu ciroză aflați în tratament cu PAAD**

În ambele loturi, normalizarea transaminazelor s-a înregistrat încă din a doua săptămână de tratament cu PAAD.

Valori ale ALAT și ASAT mai înalte s-au determinat la pacienții cu vârsta peste 55 de ani, comparativ cu pacienții mai tineri, deși, revenirea transaminazelor până la valorile normale către finele tratamentului a fost caracteristică bolnavilor din ambele loturi, indiferent de vârsta lor. Astfel, după tratament valori normale ale ALAT în L₀ au prezentat 95,8%(69) pacienți, ASAT – 93% (67) cazuri, iar în L₁: ALAT – 94,4% (68) pacienți, ASAT – 91,6% (66) cazuri, prezentând semnificație statistică în ambele loturi ($p < 0,0001$). Asocierea dintre SOF și LDV/DCV cu/fără RBV a influențat evident sindromul de hepatocitoliză la pacienții cu ciroză hepatică, profilul transaminazelor îmbunătățindu-se semnificativ la sfârșitul tratamentului (peste 91% dintre pacienți au avut valori normale în ambele loturi), înregistrându-se răspunsul biochimic ($p < 0,0001$) (tabelul 4.1.).

Tabelul 4.1 Evaluarea sindromului colestatic la pacienții cu ciroză hepatică VHC tratați cu PAAD

Indicii biochimici	L ₀ n=72		L ₁ n=72		95%ÎÎ, P ₀	95%ÎÎ,P ₁
	Inițiere	Sfârșit	Inițiere	Sfârșit		
GGTP*, N** (10-38U/l), n (%)	16 (22,2%)	47 (65,2%)	19 (26,3%)	45 (62,5%)	43(27,16-55,82) p<0,0001	36,2(20,12-49,72) p<0,0001
>N**, n (%)	56 (77,7%)	25 (34,7%)	53 (73,6%)	27 (37,5%)	43(27,16-55,82) p<0,0001	2,8(-12,63-18,05) p<0,0001
Bilirubina totală, N** (5-21μmol/l), n (%)	29 (40,2%)	31 (43%)	45 (62,5%)	62 (86,1%)	2,8(-13-18,40) p= 0,7341	23,6(9,37-36,69 p=0,0012
>N**, n (%)	43 (59,7%)	41 (56,9%)	27 (37,5%)	10 (13,8%)	2,8(-13-18,41), p=0,7342	23,7 (9,49-36,77) p=0,0012

Notă: *- gama-glutamyltranspeptidaza, ** - norma

Pentru evaluarea sindromului colestatic la pacienții din studiu, au fost determinați următorii indicatori biochimici: bilirubina și fracțiile ei și gamma-glutamyltranspeptidaza (GGTP) (tabelul 4.1).

Analizând și comparând valoarea medie a bilirubinei totale la inițiere și la sfârșit de tratament, se remarcă o scădere mai mare în L_1 ($p < 0,0001$) comparativ cu L_0 ($p = 0,0585$). De asemenea, am constatat că numărul pacienților cu valori normale ale bilirubinei totale după tratament în L_1 este semnificativ mai mare 86,1%(62/72) cazuri($p=0,0012$) comparativ cu L_0 – 43% (31/72) pacienți ($p=0,7342$) (tabelul 4.1.).

Valorile GGTP au fost în scădere, după tratament, în ambele loturi, astfel, comparând dinamica valorilor medii în ambele loturi până la tratamentul cu PAAD și după tratament s-a constatat o ameliorare statistic semnificativă atât pentru pacienții din L_0 cât și pentru L_1 ($p < 0,0001$) (tabelul 4.2.). Acest fapt subliniază și absența efectului toxic al PAAD la pacienții cu ciroză hepatică prin VHC.

4.2. Dinamica parametrilor hematologici la pacienții cu ciroză hepatică prin VHC tratați cu diferite scheme de PAAD

Parametrii hematologici permit evidențierea și evaluarea dereglărilor inflamatorii la pacienții aflați în stadiul de ciroză, precum și a modificărilor trombocitare prezente. Parametrii hematologici analizați pe parcursul tratamentului au fost: numărul de leucocite, valorile hemoglobinei serice și ale trombocitelor. Dinamica valorilor numerice ale indicilor hematologici (eritrocite, leucocite și trombocite) în complex, ne permit să stabilim prezența hipersplenismului în loturile studiate. Severitatea bolii hepatice este în corelație cu gradul trombocitopeniei, cu leziunile hepatocelulare și rigiditatea hepatică. Studiul nostru a arătat influența benefică a tratamentului asupra numărului de plachete. Astfel, tendința de creștere a plachetelor s-a remarcat după a doua lună de tratament indiferent de schema urmată. Media numărului de trombocite la inițierea terapiei antivirale a constituit $105,1 \pm 40,4 \times 10^9/l$ în L_0 variind în limitele $37-257 \times 10^9/l$ și $115,0 \pm 47,9 \times 10^9/l$ pentru L_1 , variind între valorile $25-313 \times 10^9/l$ ($p=0,1822$). După tratament valorile medii ale numărului de trombocite au avut o creștere: $123,0 \pm 42,3 \times 10^9/l$ în L_0 și $126,6 \pm 41,0 \times 10^9/l$ în L_1 , dar fără o semnificație statistică ($p=0,6049$) (tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Evoluția trombocitopeniei la pacienții tratați cu PAAD

Valorile trombocitelor	L_0 n=72		L_1 n=72		95%ÎĪ, P_0	95%ÎĪ, P_1
	Inițiere	Sfârșit	Inițiere	Sfârșit		
severă ($25-69 \times 10^9/l$)	15 (20,8%)	6 (8,3%)	16 (22,2%)	9 (12,5%)	12,5(0,85-24,11) $p=0,0340$	9,7(-2,81-22) $p=0,1256$
moderată ($70-120 \times 10^9/l$)	38 (52,7%)	39 (54,1%)	30 (41,6%)	30 (41,6%)	1,4(-14,52-17,22) $p=0,8667$	0 (-15,71-15,71) $p=1$
$N^*(> 125 \times 10^9/l)$	19 (26,3%)	27 (37,5%)	26 (36,1%)	33 (45,8%)	11,2(-3,98-25,7) $p=0,1508$	9,7(-6,2417-24,97) $p=0,2382$

La finisarea terapiei antivirale, 15(10,4%) pacienți au menținut trombocitopenia severă ($52 - 69 \times 10^9/l$) ($p < 0,001$) (Tabelul 4.2). Comparând dinamica valorilor trombocitopeniei severe între loturi până și după tratamentul antiviral, s-a remarcat o reducere mai mare a numărului pacienților după tratament în $L_0 - 8,3\%$ (6/72) cazuri ($p = 0,0340$), comparativ cu $L_1 - 12,5\%$ (9/72) pacienți ($p = 0,1256$). După tratament, trombocitopenia moderată s-a păstrat la 69 (47,9%) pacienți: 39 (54,1%) în L_0 , 30 (41,6%) pacienți în L_1 . Valorile normale ale trombocitelor ($> 120 \times 10^9/l$), la inițierea terapiei antivirale, au prezentat 45 (31,2%) pacienți, iar la sfârșitul de tratament – 60 (41,6%) pacienți (tabelul 4.2).

Pentru a determina riscul de progresie a trombocitopeniei la pacienții ce au urmat tratament cu PAAD fără RBV raportat la pacienții care au administrat schema de tratament cu RBV, au fost calculați indicii statistici, astfel, pornind de la faptul că $RR = 0,87$, $PR = 0,7$ și $95\% \hat{I} = 0,7(0,36-1,3)$ indică lipsa legăturii între schema de tratament fără RBV și progresia trombocitopeniei.

La inițierea tratamentului, leucopenia ($1,8-3,9 \times 10^9/l$) a fost prezentă la 63 (43,75%) pacienți: $L_0 - 30$ (41,6%) pacienți, $L_1 - 33$ (45,8%) (tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. Evoluția parametrilor hematologici la pacienții tratați cu PAAD

Parametri hematologici	L_0 n=72		L_1 n=72		95%Î, P_0	95%Î, P_1
	Inițiere	Sfârșit	Inițiere	Sfârșit		
Leucocite						
leucopenie ($1,8-3,9 \times 10^9/l$)	30 (41,6%)	19 (26,3%)	33 (45,8%)	11 (15,2%)	15,3(-0,15-29,79) p=0,0534	30,6(15,71-43,75) p=0,0001
N* ($4-10,2 \times 10^9/l$)	42 (58,3%)	53 (73,6%)	39 (54,1%)	61 (84,7%)	15,3(-0,16-29,79) p=0,0535	30,6(15,69-43,76) p=0,0001
Hemoglobina						
<109 g/l, n (%)	0	12 (16,6%)	5 (6,9%)	1 (1,3%)	16,6(8,07-26,83) p=0,0003	5,6(-1,58-13,96) p=0,0913
110-120 g/l, n(%)	16 (22,2%)	18 (25%)	11 (15,2%)	13 (18%)	2,8(-11,03-16,5) p=0,6934	2,8(-9,53-15,08) p=0,6528
>120 g/l, n (%)	56 (77,7%)	42 (58,3%)	56 (77,7%)	58 (80,5%)	19,4(4,15-33,46) P=0,0129	2,8(-10,51-16,01) P=0,6805

Comparând valoarea medie a leucocitelor în ambele loturi după tratament s-a constatat o creștere a acestora mai mult în L_1 comparativ cu L_0 ($p < 0,0001$). Analizând numărul pacienților după tratamentul cu PAAD în ambele loturi care au păstrat leucopenia, am constatat că, numărul acestora a scăzut semnificativ în ambele loturi. Astfel, după tratament, leucopenia ($2,7 - 3,9 \times 10^9/l$) s-a păstrat la 30 (20,8%) pacienți: $L_0 - 19$ (26,3%) pacienți, $L_1 - 11$ (15,2%). Comparând numărul de pacienți cu valorile normale ale leucocitelor în ambele loturi până și după finisarea tratamentului antiviral, s-a remarcat o creștere semnificativă în ambele loturi.

La inițierea terapiei antivirale în ambele loturi, indiferent de schema de tratament urmată, a fost un număr egal de pacienți cu valoarea Hg>120g/l ($p>0,05$) (tabelul 4.3). Analizând valorile hemoglobinei la pacienții la inițierea terapiei antivirale nu am constatat diferențe statistic veridice în ambele loturi, iar după finisarea terapiei antivirale valoarea medie a hemoglobinei la pacienții ce au urmat tratament cu RBV (L_0) la sfârșit de tratament a scăzut mai mult comparativ cu lotul care a urmat tratament cu PAAD fără RBV (L_1) ($p<0,0001$).

Pacienții care au inițiat tratament cu SOF și LDV/DCV în asociere cu RBV au avut valorile Hb mai mari de 110g/l la inițierea terapiei antivirale, motivul fiind anemia ca efect al administrării RBV. Pentru a determina riscul relativ de apariție a anemiei prin scăderea valorilor Hb<120g/l la pacienți după tratamentul cu SOF+LDV/DCV, raportat la cei tratați cu RBV, au fost calculați indici statistici: REE= 14/72=0,19; REC= 30/72= 0,41; RR = 0,19/0,41 = 0,46; RRR = 1-0,46= 0,54; RAR = |0,19-0,41| = 0,22; PEC = 30/42 = 0,71; PEE = 14/58 = 0,24; PR = 0,24/0,71 = 0,33; 95%ÎÎ = 0,3(0,15-0,71), NNT=4, $p=0,004$. Pornind de la faptul că RR=0,46, PR= 0,33 și 95% ÎÎ=0,3(0,15-0,71) sunt considerați factori de protecție puternici, riscul ca pacienții tratați cu schema de tratament PAAD fara RBV să dezvolte anemie este mic ($p=0,004$), spre deosebire de cei tratați cu PAAD în asociere cu RBV.

4.3. Estimarea acțiunii tratamentului cu PAAD asupra rigidității hepatice la pacienții cu ciroză hepatică VHC

Scorurile APRI și Fib-4 sunt considerate markeri de evaluare a rigidității hepatice [13]. Valoarea medie a scorului APRI la inițierea terapiei antivirale a constituit $2,6 \pm 1,6$ în L_0 și $2,6 \pm 1,8$ pentru L_1 . Valoarea medie a scorului APRI la 6 luni după tratament a scăzut semnificativ în ambele loturi. Astfel la 6 luni după tratament media scorului APRI în L_0 a fost $0,6 \pm 0,2$, iar în L_1 – $0,6 \pm 0,3$ (tabelul4.4.).

Tabelul 4.4. Dinamica scorului APRI și FIB-4 la inițiere și după tratamentul antiviral

Valoarea scorului	L_0 (n = 72)		L_1 (n = 72)		95%ÎÎ, P_0	95%ÎÎ, P_1
	Inițiere	6 luni după trat.	Inițiere	6 luni după trat.		
APRI						
< 1	13 (18%)	63 (87,5%)	20 (27,7%)	63 (87,5%)	69,5 (55,34-78,71) $p< 0,0001$	59,8 (45,01-70,5) $p< 0,0001$
1 – 2	24 (33,3%)	9 (12,5%)	24 (33,3%)	8 (11,1%)	20,8 (7,09-33,65) $p=0,0031$	22,2 (8,68-34,87) $p=0,0014$
> 2	35 (48,6%)	0	28 (38,8%)	1 (1,3%)	48,6 (36,32-59,91) $p< 0,0001$	37,5(25,47-49,09) $p< 0,0001$
Fib-4						
<1,45	4 (5,5%)	7 (9,7%)	4 (5,5%)	11 (15,2%)	4,2 (-5,07-13,81) $p=0,3433$	9,7 (-0,50-20,27) $p= 0,0569$
1,45– 3,25	16 (22,2%)	26 (36,1%)	21 (29,1%)	36 (50%)	13,9 (-0,95-27,96) $p=0,0674$	20,9 (4,92-35,44) $p=0,0106$
>3,25	52 (72,2%)	39 (54,1%)	47 (65,2%)	25 (34,7%)	18,1 (2,34-32,65) $p=0,0249$	30,5(14,21-44,60) $p= 0,0003$

În studiul nostru am făcut corelația între valorile scorului APRI și Fibroscan la inițierea terapiei antivirale și la 6 luni după tratament și am remarcat că, la inițierea tratamentului antiviral, scorul APRI este în corelație cu valorile Fibroscanului. Totuși, analizând valoarea APRI la inițiere și la 6 luni după finalizarea tratamentului se remarcă o scădere statistic semnificativă $p < 0,001$ (tabelul 4.4). Ameliorarea scorului APRI, după tratamentul cu PAAD, se explică prin normalizarea enzimelor hepatice și creșterea numărului de trombocite) [14]. Rezultate asemănătoare au fost remarcate și pentru scorul Fib-4 (tabelul 4.4). Dacă la inițierea terapiei antivirale 99(68,7%) pacienți prezentau Fib-4 > 3,25, la 6 luni după tratament numărul pacienților cu valoarea Fib-4 >3,25 s-a redus la 64 (44,4%) pacienți ($p < 0,001$) (tabelul 4.4). Totuși, Fib-4 a fost corelat strâns cu rezultatele Fibroscanului pentru scoruri < 1,45 sau > 3,25.

Rezultatele studiului nostru au relevat o ameliorare a rigidității hepatice la sfârșit de tratament și 6 luni după terapia cu PAAD cu/fără RBV (tabelul 4.5). La inițierea terapiei stadiul F3 a fost prezent la 8,3% (12 /144) pacienți și F4 la 91,6% (132 /144) pacienți. La sfârșit de tratament și 6 luni de la finalizarea terapiei, F3 s-a înregistrat la 21,5% (31/144) și respectiv 31,9% (46/144) de pacienți, iar F4 la 78,4% (113/144) pacienți și respectiv 68% (98 /144) de pacienți. De asemenea s-a remarcat o scădere a mediei VRH: de la $29,5 \pm 13,1$ kPa în L_0 și $25,5 \pm 9,0$ kPa în L_1 , la $22,5 \pm 9,5$ kPa în L_0 și $21,1 \pm 7,7$ kPa în L_1 la 6 luni după terapia antivirală. Nu au existat asocieri semnificative între regresia rigidității hepatice și sexul, vârsta pacientului sau schema de tratament urmată.

Tabelul 4.5. Evoluția rigidității hepatice la inițiere și după tratament la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu

Perioada	L_0 n=72				L_1 n=72			
	Media VRH kPa	F3 12,5- 13,9kPa	F4 14- 20kPa	F4 >20kPa	Media	F3 12,5- 13,9kPa	F4 14- 20kPa	F4 >20kPa
La inițiere tratament	29,5±13,1	10 (13,8%)	17 (23,6%)	45 (62,5%)	25,5±9,0	2 (92,7%)	25 (34,7%)	45 (62,5%)
La sfârșit de tratament	25,1±10,0	15 (20,8%)	18 (25%)	39 (95,1%)	22,7±8,5	16 (22,2%)	21 (29,1%)	35 (48,6%)
La 6 luni după tratament	22,5±9,5	25 (64,7%)	15 (20,8%)	32 (44,4%)	21,1±7,7	21 (29,1%)	21 (29,1%)	30 (41,6%)

4.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu PAAD în ciroza hepatică cu VHC

Răspuns virusologic la tratamentul cu PAAD, cu sau fără RBV și ARN-VHC nedetectabil la finalizarea terapiei, au prezentat 142 pacienți (98,6%), la 6 luni după finalizarea terapiei cu PAAD, RVS au obținut 136 (94,4%) pacienți, la 12 luni după finalizarea terapiei antivirale cu PAAD 134 (93%) pacienți au avut PCR ARN -VHC nedetectabil (figura 4.3).

Lipsa răspunsului la tratament au prezentat 10 (6,9%) pacienți: 2 (1,3%) pacienți (L_0) au avut PCR ARN-VHC pozitiv la sfârșit de tratament, la 6 luni de la finalizarea terapiei antivirale 6 (4,1%) pacienți au prezentat ARN-VHC pozitiv și 2 (1,3%) pacienți au avut PCR ARN-VHC cantitativ pozitiv la 12 luni după finalizarea tratamentului cu PAAD (Figura 4.3). De asemenea, s-a constatat că 8/10 (80%) pacienți cu eșec la tratament au prezentat un grad avansat de fibroză (>20 kPa, scara Metavir) și trombocitopenie semnificativă ($55 - 80 \times 10^9/l$). S-a remarcat că, din

cei 11 (7,6%) pacienți ce au urmat în antecedente tratament antiviral standard de asociere alfa-PEG –INT și RBV, 2 (18,1%) pacienți au înregistrat eșec și la această terapie.

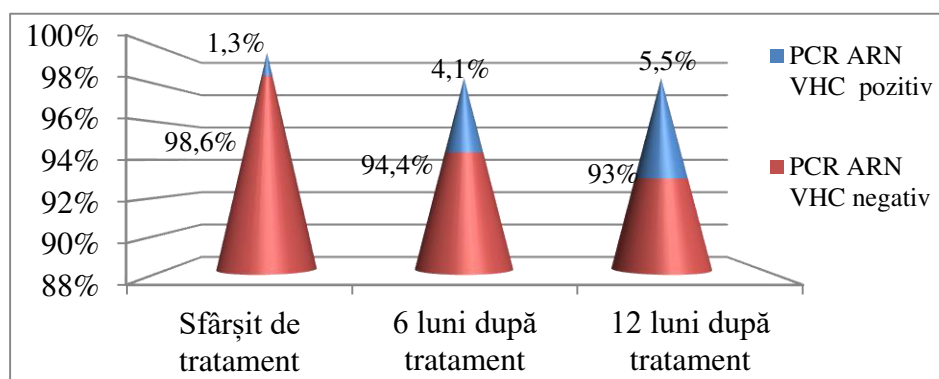


Figura 4.3. Răspunsul la tratamentul cu PAAD în ciroza hepatică cu VHC, %

Pentru a determina riscul relativ (RR) cu eșec la tratament la pacienții care au urmat schema cu SOF+LDV/DCV, raportat la cei tratați cu SOF+LDV/DCV+RBV, am calculat un șir de indici statistici. Astfel, am obținut următoarele rezultate: REE= 4/72=0,05; REC= 6/72= 0,08; RR = 0,05/0,08 = 0,62; RRR = 1-0,62= 0,38; RAR = |0,05-0,08| = 0,03; PEC = 6/66 = 0,09; PEE = 4/68 = 0,05; PR = 0,05/0,09 = 0,65; 95%ÎÎ = 0,64(0,17-2,40), NNT= 36, p<0,001. Valoarea RR= 0,62, PR= 0,65 și 95% ÎÎ = 0,64(0,17-2,40), p<0,001 indică o asociere pozitivă între tratamentul SOF+LDV/DCV și obținerea RVS, fiind considerat factor moderat de protecție, iar riscul ca pacienții care urmează schema de tratament fără RBV să nu înregistreze răspuns la tratament este mic. După o lună de tratament doza de RBV a fost redusă cu 200mg (1 tabletă) la 14 (19,4%) pacienți și la 8 (11,1%) a fost întrerupt tratamentul cu RBV. Astfel, doza completă de RBV până la sfârșitul tratamentului au urmat 36 (50%) pacienți.

După finisarea terapiei cu PAAD cu/fără RBV, 7 (4,8%) pacienți au fost diagnosticați cu CHC: 5 (6,9%) pacienți din L₀, 2 (2,7%) pacienți din L₁. Din ei, eșec la tratament au avut 2 (2,7%) pacienți, ambii fiind din L₀. Astfel, pentru a evalua riscul relativ de dezvoltare a CHC la pacienții tratați cu SOF+LDV/DCV fără RBV au fost calculați indici statistici: REE= 42/72=0,02; REC= 5/72= 0,06; RR = 0,02/0,06 = 0,33; RRR = 1-0,33= 0,67; RAR = |0,02-0,06| = 0,04; PEC = 5/67 = 0,07; PEE = 2/70 = 0,02; PR = 0,02/0,07 = 0,28; 95%ÎÎ = 0,39(0,07-2,04), NNT= 24, p<0,001. Având în vedere faptul că, RR=0,33, PR= 0,28 și ÎÎ 0,39(0,07-2,04), p<0,001, sunt considerați factori de protecție puternici, iar riscul ca pacienții tratați cu SOF+LDV/DCV timp de 24 săptămâni să dezvolte CHC este mic. După finisarea terapiei antivirale au fost înregistrate 7(4,8%) decese: 6 (85,7%) cu CHC, 1(14,2%) pacient la două luni de la finisarea tratamentului, diagnosticat cu cancer de cap de pancreas.

4.5. Analiza evenimentelor adverse la terapia cu PAAD la pacienții cu ciroză hepatică VHC incluși în studiu

Sunt puține studii ce descriu efectele adverse (EA) asociate terapiei cu PAAD la pacienții cu ciroză hepatică [10; 15]. În ansamblu tratamentul a fost bine tolerat în ambele loturi. Totuși, pe parcursul tratamentului cu PAAD în asociere cu RBV un număr mai mare de bolnavi – 22 (30,5%) au relatat cel puțin o reacție adversă minoră (tabelul 4.6.).

Astfel, pacienții din L₀, au prezentat mai frecvent reacții adverse comparativ cu L₁ (tabelul 4.7). Cele mai frecvente EA raportate, în studiul nostru, au fost: astenia – 36 (25%), cefaleea – 29 (20,1%)pacienți, insomnia – 22 (15,2%), grețuri – 14 (9,7%), anemie (9%),

iritabilitate (7,6%). EA cum ar fi: diaree (4,8%), vome (4,1%), tulburări de ritm (4,1%), erupții (1,3%) au avut o frecvență redusă.

Anemia indusă de RBV poate fi moderată/severă, fapt ce necesită ajustarea dozei sau anularea terapiei cu acest preparat. Pentru a estima riscul relativ de progresie a anemiei cu valorile Hb <109g/l la pacienții tratați cu SOF+LDV/DCV fără RBV comparativ cu pacienții care au urmat schema de tratament PAAD asociat cu RBV, am calculat indicii statistici: REE= 1/72=0,01; REC= 12/72= 0,16; RR = 0,01/0,16 = 0,06; RRR = 1-0,06= 0,94; RAR = |0,01-0,16| = 0,15; PEC = 12/60 = 0,2; PEE = 1/71 = 0,01; PR = 0,01/0,2 = 0,05; 95%ÎÎ = 0,07(0,01-0,55), NNT=6, p<0,001.

Tabelul 4.6. Evenimente adverse înregistrate la pacienții din studiu

Reacții adverse	L ₀ n=72	L ₁ n=72	RR ₀₋₁	95% ÎÎ, p
Fatigabilitate, n(%)	22 (30,5%)	14 (19,4%)	0,63	0,54(0,25-1,18), p=0,12
Cefalee, n (%)	22 (30,5%)	7 (9,7%)	0,31	0,24(0,09-0,61), p<0,01
Grețuri, n(%)	10 (13,8%)	4 (5,5%)	0,4	0,36(1,1-1,22), p=0,10
Vome, n(%)	4 (5,5%)	2 (2,7%)	0,5	0,48(0,09- 2,73), p=0,41
Diaree, n(%)	2 (2,7%)	5 (6,9%)	2,5	2,61(0,5-13,92), p=0,26
Insomnie, n(%)	15 (20,8%)	7 (9,7%)	0,46	0,4(0,15-1,07), p=0,06
Iritabilitate, n(%)	8 (11,1%)	3 (4,1%)	0,37	0,34(0,08-1,36), p=0,13
Erupții, n(%)	0	2 (2,7%)	5	5,14(0,24-109), p=0,293
Tulburări de ritm	6 (8,3%)	0	0,07	0,07(0,003-1,3), p=0,072
Anemie (Hb<109g/l), n(%)	12 (16,6%)	1 (1,3%)	0,08	0,07(0,01-0,55), p<0,001

Astfel, pornind la faptul că RR= 0,06, PR= 0,05, ÎÎ 0,07(0,01-0,55), p<0,001, sunt considerați factori de protecție puternici, riscul ca la pacienții tratați cu SOF+LDV/DCV timp de 24 săptămâni să progreseze anemia este foarte mic, comparativ cu cei tratați cu SOF+LDV/DCV și RBV. Reacții adverse majore, care ar impune întreruperea tratamentului cu PAAD, nu au fost înregistrate, iar EA prezente nu au influențat răspunsul la terapia antivirală.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii generale

1. În urma analizei efectuate, am constatat că vârsta medie a pacienților din studiu cu ciroză hepatică virală C a fost de 59,6±7,2 ani, sexul masculin a constituit 59% (85/144) pacienți, 63,8% (92/144) cazuri au avut durata infecției cu VHC mai mică de 10 ani din momentul depistării, experiență de tratament antiviral în antecedente au avut 12,5% (18/144) pacienți, genotipul 1 a fost prezent în 93,7% (135/144) cazuri.

2. La inițierea terapiei cu SOF+LDV/DCV cu/fără RBV, la pacienții cu ciroză hepatică virală C, cu elasticitatea hepatică ≤ 14kPa a fost înregistrat la 8,3% (12/144) pacienți, elasticitatea hepatică >14 kPa la 91,6% (132/144) pacienți, după stadializarea Child Pugh,

pacienții aflați în stadiile B și C au constituit 54,1% (78/144) cazuri, manifestări extrahepatice determinate de infecția cu VHC au prezentat 44,4% (64/72) pacienți.

3. Răspuns virusologic susținut la terapia cu SOF+LDV/DCV cu/fără RBV s-a obținut la 93,05% pacienți, iar lipsa răspunsului la tratament s-a înregistrat la 6,9% pacienți, 80% din ei rigiditate hepatică avansată (>20 kPa) și trombocitopenie semnificativă ($55 - 80 \times 10^9/l$).

4. Rezultatele studiului nostru au relevat o ameliorare atât a valorilor rigidității hepatice (apreciată prin fibroscan), cât și a scorurilor APRI și Fib-4 la sfârșit de tratament și la 6 luni după terapia cu SOF+LDV/DCV cu/fără RBV, fără a exista asocieri importante între regresia rigidității hepatice și sexul, vârsta pacientului sau schema de tratament urmată.

5. Combinația dintre SOF+LDV/DCV cu/fără RBV a influențat evident sindromul de hepatocitoliză, astfel peste 91% din pacienți au avut valori normale ale transaminazelor la sfârșit de tratament în ambele loturi.

6. După terapia cu SOF+LDV/DCV cu/fără RBV, 7 (4,8%) pacienți au fost diagnosticați cu CHC, 6 au decedat la interval de 2-16 luni, 1 deces – cancer de cap de pancreas.

7. Tratamentul cu SOF+LDV/DCV cu/fără RBV a influențat benefic evoluția parametrilor hematologici în ambele loturi, indiferent de schema urmată, iar pacienții în stadiile Child-Pugh B și C au înregistrat o creștere mai lentă a numărului de trombocite.

8. Tratamentul a fost în ansamblu bine tolerat, fără a fi necesară întreruperea administrării SOF+LDV/DCV, iar majoritatea reacțiilor adverse le-au prezentat pacienții care au urmat tratament în asociere cu RBV(L₀), de aceea a fost necesară ajustarea dozei și/sau anularea terapiei cu acest preparat la 36 (50%) pacienți.

Recomandări practice

1. Asocierea SOF+LDV/DCV cu sau fără RBV este eficientă în tratamentul cirozei hepatice cu VHC cu o rată înaltă a RVS, prin urmare se recomandă în calitate de tratament antiviral de prima linie la pacienții cu ciroză hepatică virală C.

2. Combinațiile cu PAAD fără IFN sunt cea mai bună și rezonabilă opțiune pentru pacienții cu ciroză hepatică avansată, având drept avantaje: posibilitate de administrare orală, durată scurtă de tratament, un RVS înalt și reacții adverse minime, scăderea rigidității hepatice (fibrozei) chiar și în lipsa RVS, îmbunătățirea funcției hepatice.

3. Înainte de a lua decizia în favoarea unui anumit regim de tratament cu PAAD, trebuie luați în considerație mai mulți factori ce ar putea influența această terapie: genotiparea VHC, severitatea bolii hepatice, prezența comorbidităților și manifestărilor extrahepatice, a coinjecțiilor (VHB-VHC, HIV-VHC), potențiale interacțiuni medicament-medicament, analiza funcției renale (rata estimată de filtrare glomerulară), prezența de contraindicații.

4. Pacienții cu recidivă sau fără răspuns după tratamentele anterioare urmate cu PAAD pot fi asociați cu rezistență la tratament, de aceea se recomandă determinarea rezistenței pentru a selecta o combinație de PAAD eficientă.

5. Tratamentul infecției cronice cu VHC este necesar, prioritar, pacienților cu fibroză hepatică severă și ciroză, din cauza riscului crescut de decompensare și de dezvoltare a CHC.

6. Anemia indusă de RBV poate fi moderată/severă, fapt ce necesită ajustarea dozei sau anularea terapiei cu acest preparat, iar pacienților cu ciroză decompensată se sugerează administrarea RBV cu o doză inițială de 600 mg/zi și crescută în funcție de tolerabilitatea pacienților.

7. Șansa de a realiza RVS cu PAAD la pacienții cu ciroză compensată (Child-Pugh A) este comparabilă cu pacienții non-cirofici, dar, totuși, există un risc pentru decompensare și insuficiență hepatică acută în timpul și după tratament. De aceea, pacienții cu ciroză avansată și decompensată trebuie tratați și monitorizați în centre cu experiență în domeniu, iar la necesitate să fie evaluată posibilitatea unui transplant de ficat.

8. Infecția cronică cu VHC poate induce și tulburări sistemice, cum ar fi diabetul zaharat și bolile renale cronice, motiv din care, acești pacienți necesită investigarea la anti HCV pentru depistarea cazurilor noi de infecție cu VHC și inițierea terapiei antivirale.

BIBLIOGRAFIE

1. World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. [Online] 2018. [Citat: 12.09.2019] Disponibil: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550345>.

2. Iarovoi P, Guțu L, Sajin O. Unele aspecte epidemiologice ale hepatitei virale C în Republica Moldova în perioada anilor 1992-2010. In: *Analele științifice ale USMF "N. Testemițanu"*.2011, Vol. 2 (13), pp. 65-70.

3. Pântea V. *Hepatitele virale acute și cronice (etiologie, epidemiologie, patogenie, tablou clinic, diagnostic, tratament și profilaxie)*. Chișinău: Sirius, 2014. 259 p.

4. Sajin O. *Particularitățile epidemiologice ale hepatitei virale C în grupurile cu risc sporit de infectare*. tz. de doct. în medicină. Chisinau, 2015, 103 p.

5. Tcaciuc E, Holban T, Plăcintă G, Vasilița S, Ardeleanu D, Olaru-Stăvilă C. Tratamentul antiviral al hepatitei cronice virale C în Republica Moldova. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2020, Vol. 3 (25), pp. 40-49.

6. Afdhal N, Everson G, Calleja J, McCaughan G. Sofosbuvir and ribavirin for the treatment of chronic HCV with cirrhosis and portal hypertension with and without decompensation: early virologic response and safety. In: *Journal of Hepatology*. 60, 2014, 149(3) pp. 612-618.

7. Charlton MR, Samuel D, Manns MP, Forns X., et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin is safe in > 600 decompensated and post liver transplantation patients with HCV infection: an integrated safety analysis of the solar 1 and solar 2 trials. *Gastroenterology*. 148, 2015, S971–S9

8. Paraschiv A, Stratulat S, Halacu A, Rusu I, Furtună N, Gheorgiță Ș. et al. *Analiza sistemului de supraveghere epidemiologică în hepatitele virale B, C și D și implementarea măsurilor de control și răspuns*. Chișinău: Sirius, 2021. 176 p.

9. Sajin O, Spinu C, Suveica L, Holban T. Rezultatele implementării Programului național de combatere a hepatitelor virale B, C și D în anul 2017. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 1-2, 2018, Vols. 75-76, 69-73.

10. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke G, Hill A. Long-term treatment outcomes of patients infected with hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response. In: *Clinical Infectious Diseases*. 2015, 61(5), pp. 730-740.

11. Kanwal F, Kramer J, Asch S, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag H. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. In: *Gastroenterology*. 2017, 153(4), pp. 996-1005.
12. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology*. 63, 2016, Vol. 5, 1493-505.
13. Berliba E, Dumbrava V, Peltec A, Ghercavi D, Rusanovschi V. Metode neinvazive de evaluare a fibrozei hepatice. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2016, 4(68), pp. 35-38.
14. **Avricenco M.**, Holban T. Dinamica concentrației trombocitelor în sânge în ciroza hepatică cu virusul hepatitic C după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2021, Vol. 26(1), 141-149.
15. Rusu I, **Avricenco M.**, Holban T. Reacțiile adverse la tratamentul antiviral al pacienților cu hepatită virală C cronică. In: *Materialele "Congresului consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. 2020, pp. 181-182.

INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**
- ✓ **articole în reviste de categoria B**
- 1. **Avricenco M.**, Rusu I., Baba L. Eficacitatea terapeutică a preparatelor antivirale cu acțiune directă la pacienții cu ciroză hepatică prin virus hepatitic C. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2017; 4(74): pp. 92-95. ISSN 1729-8687.
- 2. Rusu I., **Avricenco M.**, Holban T. Eficacitatea tratamentului antiviral cu sofosbuvir și ledipasvir în hepatita virală C cronică. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2018; 1-2(75-76): pp. 79-82. ISSN 1729-8687.
- 3. **Avricenco M.** Direct-acting antivirals: a new strategy in the treatment of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis. În: *Moldovan Medical Journal*. 2019; 4(62): pp. 70-75. ISSN 2537-6373.
- 4. **Avricenco M.**, Rusu I., Holban T. Evoluția fibrozei hepatice după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă în ciroza hepatică: experiența unui centru. În: *Arta Medica*. 2020; 3(76): pp. 8-13. ISSN 1810-1852.
- ✓ **articole în reviste de categoria C**
- 5. **Avricenco M.**, Rusu I., Holban T. Eficacitatea Sofosbuvir / Daclatasvir cu sau fără Ribavirin în ciroza hepatică cu virus hepatitic C: studiu prospectiv, randomizat. În: *Moldovan Journal of Health Sciences /Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2020; 4(25): pp. 4-15. ISSN 2345-1467.
- 6. **Avricenco M.**, Holban T. Dinamica concentrației trombocitelor în sânge în ciroza hepatică cu virusul hepatitic C după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă. În: *Moldovan Journal of Health Sciences /Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2021; 1(26): pp. 141-149. ISSN 2345-1467.

- **Articole în culegeri științifice internaționale:**

7. **Avricenco M.,** Rusu I., Baba L., Holban T. Tratatamentul cu Daclatasvir și Sofosbuvir cu/fără ribavirin, pentru 12 săptămâni în ciroza hepatică cu VHC. În: *Certitudini și Controverse în Patologia infecțioasă*. Iași, România, 2018, pp. 14-20. ISBN 978-606-544-543-7.
8. **Avricenco M.,** Rusu I., Holban T. Eficacitatea sofosbuvir și ledipasvir/daclatasvir în asociere cu ribavirin la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC. În: *Provocarea teoriei în practica medicală curentă*. Iași, România, 2019, pp. 35-42. ISBN 978-606-544-607-6.
9. **Avricenco M.** Evoluția markerilor non-invazivi de fibroză hepatică după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă în ciroza hepatică cu virus hepatitic C. În: *Abordarea interdisciplinară a patologiei infecțioase în an pandemic. Ediția a VII-a*. Iași, România, 2021, pp. 38-46. ISBN 978-606-544-773-8.

- **Articole în lucrările conferințelor științifice:**

- ✓ **internaționale desfășurate peste hotare**

10. Russu I., **Avricenco M.,** Holban T. Tratatamentul interferon-free cu preparate antivirale generice cu acțiune directă la pacienții cu hepatită cronică virală C. În: *Materialele Conferinței Naționale cu participare Internațională. Probleme de patologie infecțioasă la frontiere*. Galați, România, 2018, p. 72. ISBN 978-606-969-117-2.

- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

11. **Avricenco M.,** Holban T., Baba L., Cojocaru S. Evaluation of hematological parameters during direct acting antivirals and ribavirin regimen in HCV compensated cirrhotic patients. În: *Abstract volume 13-yr edition of The Scientific days of the National Institute for Infectious Diseases "Prof. Dr. Matei Balș"*. Bucharest, Romania, 2017, pp. 9-10. ISSN 2457-8525.
12. **Avricenco M.,** Rusu I., Holban T. Evoluția fibrozei hepatice după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC. În: *Materialele Congresului consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău; 2020, p. 312. ISSN 1810-1852.
13. Russu I., **Avricenco M.,** Holban T. Reacțiile adverse la tratamentul antiviral al pacienților cu hepatită virală C cronică. În: *Materialele Congresului consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău; 2020, p. 181. ISSN 1810-1852.
14. **Avricenco M.,** Holban T. Dynamics of platelet count concentration in cirrhosis with hepatitis c virus after treatment with direct-acting antivirals. În: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău; 2021, p. 91. ISBN: 978-9975-82-223-7.
15. **Avricenco M.** Evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice în rezultatul tratamentului antiviral cu acțiune directă în ciroza hepatică virală C: experiența unui centru. În: *Materialele The 37th Balkan Medical Week. The perspectives of Balkan Medicine in post COVID-19 era*. Chișinău; 2023, p. 159. ISSN 1584-9244.

- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**

16. **Avricenco M.,** Holban T. Metodă de eliminare a virusului hepatitic C prin administrarea preparatelor antivirale cu acțiune directă la pacienții cu ciroză hepatică virală C. Certificat de inovator Nr. 6084, 2023.06.14.

- **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**

- ✓ **internaționale**

17. **Avricenco M.,** Holban T., Baba L., Cojocaru S. Evaluation of hematological parameters during direct acting antivirals and ribavirin regimen in HCV compensated cirrhotic patients. *13-th edition of The Scientific days of the National Institute for Infectious Diseases "Prof.Dr. Matei Balș"*. Bucharest, Romania, 8-10 noiembrie 2017.
18. **Avricenco M.,** Rusu I., Baba L., Holban T. Tratatamentul cu Daclatasvir și Sofosbuvir cu/fără ribavirin, pentru 12 săptămâni în ciroza hepatică cu VHC. *Certitudini și Controverse în Patologia infecțioasă*. Iași, România, 21-23 iunie 2018.
19. **Avricenco M.,** Rusu I., Holban T. Eficacitatea sofosbuvir și ledipasvir/daclatasvir în asociere cu ribavirin la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC. *Provocarea teoriei în practica medicală curentă*. Iași, România, 19-22 iunie 2019.
20. **Avricenco M.** Evoluția markerilor non-invazivi de fibroză hepatică după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă în ciroza hepatică cu virus hepatitic C. *Abordarea interdisciplinară a patologiei infecțioase în an pandemic*. Ediția a VII-a. Iași, România, 24-26 iunie 2021.

- ✓ **naționale**

21. **Avricenco M.,** Rusu I., Holban T. Evoluția fibrozei hepatice după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău; 21-23 octombrie 2020.
22. **Avricenco M.** Evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice în rezultatul tratamentului antiviral cu acțiune directă în ciroza hepatică virală C: experiența unui centru. *The 37th Balkan Medical Week "The perspectives of Balkan Medicine in post COVID-19 era"*. Chișinău, 7-9 iunie 2023.

- **Participări cu postere la foruri științifice:**

Avricenco M., Rusu I., Holban T. Effect of Direct Acting Antivirals with/without Ribavirin on hematological parameters in cirrhosis with HCV. *19-th edition of The Scientific days of the National Institute for Infectious Diseases "Prof.Dr. Matei Balș"*. Bucharest, România, 14-17 septembrie 2023.

LISTA ABREVIERILOR

ADN	Acid dezoxiribonucleic
ARN	Acid ribonucleic
Ac	Anticorpi
AFP	Alfa-fetoproteina
ALAT	Alaninaminotransferaza
ARN	Acid ribonucleic
ASAT	Aspartataminotransferaza
DCV	Daclatasvir
CHC	Carcinom hepatocelular
CH	Ciroza hepatică
EA	Efecte adverse
FA	Fosfataza alcalină
FH	Fibroza hepatică
GGT	Gama-glutamyltransferaza
HIV	Virusul imunodeficienței umane (Human Immunodeficiency Virus)
HVC	Hepatita virală C
IFN	Interferon
LDV	Ledipasvir
PAAD	Preparate antivirale cu acțiune directă
PCR	Reacția de polimerizare în lanț (Polymerase Chain Reaction)
PEG-IFN	Interferon pegilat
RBV	Ribavirin
RH	Rigiditate hepatică
RVS	Răspuns virusologic susținut
SOF	Sofosbuvir
VHB	Virusul hepatitic B
VHC	Virusul hepatitic C
VHD	Virusul hepatitic D
VRH	Valoarea rigidității hepatice

ADNOTARE

Avricenco Mariana. Eficacitatea terapeutică a preparatelor antivirale cu acțiune directă la pacienții cu ciroză hepatică prin virus hepatitic C.

Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2023

Volumul și structura tezei: introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii și recomandări, bibliografie din 203 surse, 18 tabele, 16 figuri, 2 anexe, expuse pe 95 pagini.

Rezultatele cercetării au fost publicate în 15 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: ciroza hepatică virală C, tratament antiviral, Ledipasvir, Daclatasvir, Sofosbuvir, Ribavirin.

Domeniul de cercetare: boli infecțioase, hepatologie

Scopul cercetării: Aprecierea eficacității tratamentului antiviral cu preparate antivirale cu acțiune directă la pacienții cu ciroză hepatică (prin evaluarea parametrilor clinici, biochimici, imagistici și virusologici), pentru optimizarea supravegherii și implementării schemelor eficiente de tratament.

Obiectivele cercetării. Evaluarea datelor clinice, indicilor biochimici, virusologici și altor parametri paraclinici la bolnavii cu ciroză hepatică cu virus hepatitic C la inițierea tratamentului antiviral. Aprecierea eficienței schemelor de tratament antiviral: Sofosbuvir și Daclatasvir/Ledipasvir cu Ribavirin și Sofosbuvir și Daclatasvir/Ledipasvir fără Ribavirin la pacienții cu ciroză hepatică prin VHC prin evaluarea indicilor biochimici, hematologici și virusologici la 1,3, 6, 12 luni de la inițierea tratamentului antiviral. Evaluarea fibrozei hepatice apreciată prin Fibroscan la inițierea tratamentului și la 6,12 luni după tratament. Analiza reacțiilor adverse și a complicațiilor în timpul și după tratament antiviral la bolnavii cu ciroză prin HVC. Elaborarea propunerilor privind perfecționarea algoritmilor de tratament antiviral la pacienții cu ciroză pentru obținerea unui răspuns virusologic susținut.

Noutatea științifică: pentru prima dată în Republica Moldova, pacienții cu ciroză hepatică prin VHC au posibilitatea de a urma tratament antiviral Interferon-free. Astfel, fiind posibilă aprecierea eficienței tratamentului și monitorizarea parametrilor clinici, paraclinici și virusologici la acești pacienți pentru a ameliora calitatea vieții pacienților și eliminarea definitivă a virusului hepatitic C.

Direcții noi de cercetare: a fost evaluată eficacitatea terapiei cu preparate antivirale cu acțiune directă la pacienții cu ciroza hepatică cu VHC în diferite stadii evolutive, a fost apreciată evoluția fibrozei hepatice după terapia antivirală la această categorie de pacienți, a fost analizată evoluția maladiei după tratament, în vederea decompensării sau dezvoltării carcinomului hepatocelular.

Valoarea teoretică și aplicativă: Valorificarea rezultatelor în practica medicală prin realizarea Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2017-2021 va contribui la diminuarea morbidității cirozei hepatice prin HVC și carcinomului hepatocelular.

Implementarea rezultatelor științifice: materialele tezei au fost publicate sub formă de articole în diferite culegeri și reviste, au fost raportate la diferite conferințe științifice, au fost implementate în practica medicilor infecționiști din întreaga republică, în procesul didactic al Catedrelor de Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală.

АННОТАЦИЯ

Авриченко Марьяна. Терапевтическая эффективность противовирусных препаратов прямого действия у больных циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук, Кишинев, 2023.

Объем и структура диссертации: введение, 4 главы, обобщение полученных результатов, выводы и рекомендации, библиография из 203 источников, 18 таблицы, 16 рисунков, 2 приложения, размещенные на 95 страницах.

Результаты исследования опубликованы в 15 научных статьях.

Ключевые слова: цирроз печени, противовирусное лечение, Ледипасвир, Даклатасвир, Софосбувир, Рибавирин.

Область исследования: инфекционные болезни, гепатология.

Цель исследования: Оценка эффективности противовирусного лечения противовирусными препаратами прямого действия у больных циррозом печени (путем оценки клинических, биохимических, вирусологических показателей и методов визуализации печени), для оптимизации наблюдения и реализации эффективных схем лечения.

Задачи исследования. Оценка клинических данных, биохимических, вирусологических показателей и других параклинических показателей у больных циррозом печени с вирусным гепатитом С (ВГС) в начале противовирусного лечения. Оценка эффективности схем противовирусного лечения: Софосбувир и Даклатасвир/Ледипасвир с Рибавирином и Софосбувир и Даклатасвир/Ледипасвир без Рибавирина у больных циррозом печени на фоне ВГС путем оценки биохимических, гематологических и вирусологических показателей через 1, 3, 6, 12 месяцев после начала лечения препаратами прямого действия. Оценка фиброза печени с помощью Fibroscan на исходном уровне и через 6,12 месяца после лечения. Анализ побочных реакций и осложнений во время и после противовирусного лечения у пациентов с циррозом печени вызванным ВГС. Разработка предложений по совершенствованию алгоритмов противовирусной терапии больных циррозом печени для получения устойчивого вирусологического ответа.

Научная новизна: впервые в Республике Молдова у пациентов с циррозом печени, вызванным ВГС, появилась возможность пройти безинтерфероновое противовирусное лечение. Таким образом, можно оценить эффективность лечения и контролировать клинические, параклинические и вирусологические показатели у этих больных с целью улучшения качества жизни больных и окончательной элиминации вируса гепатита С.

Новые направления исследований: роведена оценка эффективности терапии противовирусными препаратами прямого действия у больных циррозом печени с ВГС на разных стадиях эволюции, оценена эволюция фиброза печени после противовирусной терапии у данной категории больных, проанализирована эволюция заболевания после лечения, с целью компенсации или развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Теоретическая и практическая значимость: Использование результатов в медицинской практике путем реализации Национальной программы по борьбе с вирусными гепатитами В, С и D на 2017-2021 годы будет способствовать снижению заболеваемости циррозом печени ВГС и гепатоцеллюлярной карциномой.

Внедрение научных результатов: материалы диссертации публиковались в виде статей в различных сборниках и журналах, докладывались на различных научных конференциях, внедрялись в практику врачей-инфекционистов всей республики, в учебно-методический процесс Кафедр инфекционных, тропических болезней и паразитологии.

ANNOTATION

Avricenco Mariana. Therapeutic efficacy of direct-acting antivirals in liver cirrhosis with hepatitis C virus.

The PhD thesis in medical sciences titled. Chisinau, 2023.

The volume and structure of the thesis: introduction, 4 chapters, the main conclusions and recommendations, bibliography of 203 sources, the main body of the text 95, 18 tables, 16 figures, 2 appendix.

The results were published in 15 scientific papers.

Keywords: liver cirrhosis, antiviral therapy, Ledipasvir, Daclatasvir, Sofosbuvir, Ribavirin.

Field of the study: infection disease, hepatology.

Purpose of the thesis: Assessing the effectiveness of antiviral treatment with direct-acting antiviral preparations in patients with liver cirrhosis (by evaluating clinical, biochemical, imaging and virological parameters), to optimize the supervision and implementation of efficient treatment regimens.

The study objectives: Evaluation of clinical data, biochemical, virological indices and other paraclinical parameters in patients with liver cirrhosis with hepatitis C virus at the initiation of antiviral treatment. Assessment of the effectiveness of antiviral treatment regimens: Sofosbuvir and Daclatasvir/Ledipasvir with Ribavirin and Sofosbuvir and Daclatasvir/Ledipasvir without Ribavirin in patients with liver cirrhosis due to HCV by evaluating biochemical, hematological and virological indices at 1, 3, 6, 12 months after initiation of treatment antiviral. Fibroscan assessment of liver fibrosis at baseline and 6, 12 months post-treatment. Analysis of adverse reactions and complications during and after antiviral treatment in patients with HVC cirrhosis. Elaboration of proposals regarding the improvement of antiviral treatment algorithms in patients with cirrhosis to obtain a sustained virological response.

Scientific novelty: for the first time in the Republic of Moldova, patients with liver cirrhosis due to HCV have the opportunity to undergo Interferon-free antiviral treatment. Thus, it is possible to assess the effectiveness of the treatment and monitor the clinical, paraclinical and virological parameters in these patients in order to improve the quality of life of the patients and the definitive elimination of the hepatitis C virus.

New research directions: the effectiveness of therapy with direct-acting antiviral preparations in patients with liver cirrhosis with HCV in different evolutionary stages was evaluated, the evolution of liver fibrosis after antiviral therapy in this category of patients was assessed, the evolution of the disease after treatment was analyzed, in order to compensate or the development of hepatocellular carcinoma.

Theoretical and applicative value: Capitalizing on the results in medical practice through the implementation of the National Program to combat viral hepatitis B, C and D for the years 2017-2021 will contribute to reducing the morbidity of liver cirrhosis through HCV and hepatocellular carcinoma.

Implementation of the scientific results: the thesis materials were published in the form of articles in various collections and magazines, were reported at various scientific conferences, were implemented in the practice of infectious disease doctors throughout the republic, in the didactic process of the Departments of Infectious, Tropical Diseases and Medical Parasitology.

AVRICENCO MARIANA

**EFICACITATEA TERAPEUTICĂ A PREPARATELOR ANTIVIRALE CU
ACȚIUNE DIRECTĂ LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ PRIN
VIRUS HEPATITIC C**

**321.09 – BOLI INFECȚIOASE, TROPICALE ȘI
PARAZITOLOGIE MEDICALĂ**

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 19 04 2024
Hârtie ofset.
Coli de tipar: 1,69

Formatul hârtiei 60x84 1/16
Tiraj 30 ex.
Comanda nr. 105

USMF Nicolae Testemițanu CEP *Medicina*
Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 194