هپاتیت B مزمن و روش‌های درمانی و چالش‌های آن

فرهنگ بابا محمودی[۱]، محمدرضا حق‌شناس[۲]

چکیده

ویروس هپاتیت B یکی از مهم‌ترین مشکلات بهداشتی انسان در جهان می‌باشد و باعث هپاتیت حاد و مزمن، سیروز کبدی و یا هپاتوسلولار کارسینوما می‌شود. ویروس هپاتیت B شامل یک DNA دو رشته‌ای حلقوی و پوشش‌دار است که به ۸ ژنوتیپ مختلف طبقه‌بندی می‌شود (A-H). شیوع ژنوتیپ‌های مختلف HBV در مناطق مختلف متفاوت بوده و ژنوتیپ غالب در ایران ژنوتیپ D می باشد. براساس گزارش سازمان بهداشت جهانی بیش از دو میلیارد نفر در دنیا با این ویروس مواجهه دارند و در حال حاضر بیش از ۳۵۰ میلیون نفر یعنی قریب ۵ درصد از انسان‌های کره زمین این ویروس را با خود حمل می‌کنند و عده‌ای از آنها مبتلا به هپاتیت مزمن و یا نارسایی و سیروز و یا سرطان کبدی بوده. سالیانه عامل مرگ یک میلیون نفر و منبع آلودگی مهمی برای دیگران نیز می‌باشند. شیوع ویروس هپاتیت B در دنیا ۲۰- ۰/۱ درصد می‌باشد که به سه گروه تقسیم می‌شوند: ۱- مناطقی دارای شیوع کمتر از ۲ درصد، ۲- مناطقی دارای شیوع ۷-۲ درصد و ۳- مناطقی با شیوع بیش از ۸ درصد. طبق بررسی‌های انجام شده در ایران ۳/۸ -۱/۳ درصد افراد ناقل مزمن این ویروس می‌باشند. با شناسایی این ویروس و راه‌های انتقال آن دانشمندان درصدد تهیه واکسن برای پیشگیری و کشف داروهایی جهت درمان آن برآمدند که از حدود سه دهه قبل عملی و موفقیت‌های زیادی نیز کسب شده است. واکسیناسیون علیه این ویروس از سال ۱۳۷۲ در کشور ما شروع شد و در حال حاضر یکی از ۹ واکسن مرسوم و الزامی برای کودکان ایران می‌باشد. در رابطه با پیشگیری از عفونت هپاتیت B از طریق ایمن‌سازی فعال همه اتفاق نظر دارند ولی در مورد چگونگی شروع درمان و تنوع دارویی و طول مدت درمان اختلاف نظر وجود دارد. هدف مقاله حاضر مروری بر هپاتیت B مزمن، نظرات موجود در رابطه با زمان شروع درمان، داروهای موجود و نحوه استفاده از آن و چگونگی پیگیری بیماران می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: ویروس هپاتیت B، هپاتیت B مزمن، روش‌های درمانی، هپاتوسلولار کارسینوما، سیروز کبدی

۱. گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۲. نویسنده مسئول: گروه میکروب شناسی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران Email: haghshenas2001@yahoo.com
تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۲/٤ تاریخ ارجاع اصلاحات: ۱۳۹۱/۳/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/٤/۲۷

www.SID.ir

مقدمه

آلودگی به ویروس هپاتیت B یکی از مسائل عمده بهداشت عمومی در سطح جهان و همچنین ایران می باشد. ورود این ویروس به بدن انسان دو پیامد مهم را به همراه خواهد داشت که یکی التهاب حاد کبدی با طیفی از هپاتیت بدون زردی تا نوع برق آسا با مرگ و میر نسبتاً بالا و دیگری مزمن شدن و باقی ماندن در بدن به مدت طولانی و عوارض مربوطه که آن هم می‌تواند از ناقلی بدون علامت بالینی تا التهاب مزمن با سیر آهسته یا پیش‌رونده و با نارسایی کبد و یا سرطان اولیه کبدی باشد. نزدیک به سه دهه است که برای درمان این بیماری داروهایی در دسترس بشر قرار گرفته است. در این مقاله روند تکاملی مربوط به شیوه‌های درمانی این بیماری مورد بحث قرار می‌گیرد که در چه زمانی، با چه دارویی باید درمان شروع و تا چه زمانی باید ادامه یابد؟ آیا شروع درمان با یک دارو و یا بهتر است با دو دارو باشد؟ آیا مقاومت نسبت به این ترکیبات قابل انتظار است؟ و در صورت مقاوم شدن ویروس با چه داروی دیگری درمان بیماران ادامه یابد؟ آیا همه بیماران به درمان پاسخ مناسب خواهند داد؟ چگونه پاسخ بیمار به درمان ارزیابی می گردد؟ و در صورت عدم پاسخ مناسب چه باید کرد؟ اگر چه در پاسخ به بعضی از موارد فوق ممکن است اتفاق نظر وجود نداشته باشد اما بحث در مورد آن نظر تعداد قابل توجهی از بیماران و پزشکان را به خود معطوف داشته است. در این مقاله نقطه نظرات محققین و صاحبنظران را در این زمینه مورد بحث قرار خواهیم داد.

این مطالعه از نوع مروری است که در آن سعی بر استفاده از جدیدترین مقالات علمی و کتب معتبری که در این زمینه نتایج محققین را منتشر کرده‌اند شده است

اهمیت بیماری

ویروس عامل این بیماری گسترش جهانی دارد و طبق بررسی‌های انجام شده دو میلیارد نفر با آن مواجهه پیدا کرده‌اند که حدود ۴۰۰-۳۵۰ میلیون نفر یعنی ۵ درصد کل جمعیت جهان (۱، ۲، ۳) در حال حاضر به صورت مزمن ناقل آن می باشد که این افراد منبع آلودگی برای افراد دیگر نیز به حساب می‌آیند. شایع‌ترین عامل هپاتیت مزمن، سیروز و سرطان اولیه کبد و دهمین عامل مرگ این ویروس بوده، سالیانه یک میلیون نفر جان خود را در اثر عوارض آن که هپاتیت حاد برق آسا، هپاتیت مزمن، سیروز، نارسایی و سرطان اولیه کبدی (پنجمین سرطان شایع) می‌باشد، از دست می‌دهند(۳). میزان شیوع

Archive of SID
www.SID.ir

ویروس هپاتیت B در مناطق مختلف جهان متفاوت بوده و به میزان ۲۰-۰/۱ درصد می‌باشد(٤). از نظر میزان آلودگی مزمن افراد جامعه به این ویروس جهان را می‌توان به سه منطقه تقسیم نمود:

۱)مناطق با آلودگی کم (low endemic): در این کشورها میزان آلودگی افراد جامعه کمتر از ۲ درصد می‌باشد این مناطق شامل آمریکای شمالی و اروپای غربی است(۳).

۲) مناطق با آلودگی متوسط (Intermediate endemic): در این مناطق نسبت آلودگی حدود ۷-۲ درصد بوده، شامل مناطقی از خاورمیانه می‌باشد(۳).

۳) مناطق با بالاترین آلودگی (High endemic): شامل چین و کشورهای آسیای جنوب‌شرقی که ۸ درصد و گاهی تا ۲۰ درصد از جمعیت آنها را این آلودگی شامل می‌شود(۳، ۵، ٦).

ایران از نظر آلودگی به این ویروس در گروه دوم یعنی آلودگی متوسط با میانگین۳-۲/۵ درصد قرار می‌گیرد. این پراکندگی در استان‌های مختلف متفاوت بوده، در محدوده۳/۸-۱/۳ درصد می‌باشد(۸-٦).

ویروس‌شناسی هپاتیت B

این ویروس متعلق به خانواده ویروس‌های کبدی دارای DNA (Hepadnaviridae) است و DNA حلقوی دو زنجیره‌ای آن ناقص با وزن مولکولی ۳۲۰۰ bass pairs می‌باشد. یکی از موارد منحصر به فرد این ویروس تولید فراوان ذرات آنتی ژنی رشته ای و مدور از پوسته ویروس(HBsAg) علاوه بر ذرات کامل ویروسی(Dane) است. ذرات HBsAg فاقد ژنوم بوده لذا آلودگی ویروسی را به دنبال ندارند اما از توان ایمنی‌زایی بالایی برخوردار بوده آنتی بادی ضد آن در ایمن‌سازی افراد و پیشگیری از بیماری مهم‌ترین نقش را ایفاء می‌کند. لذا می‌توان از این آنتی‌ژن برای ایمن‌سازی افراد (واکسیناسیون) بهره گرفت. این واکسن باعث پیشگیری از مرگ در اثر ویروس هپاتیت B در ۹۰-۸۵ درصد موارد می‌گردد(۹،۱۰).

پروتئین‌های مهم ویروسی عبارتند از: پروتئین پوششی (HBsAg)، پروتئین نوکلئوکپسید ساختمانی مرکزی ویروس (HBcAg) و پروتئین نوکلئوکپسید محلول در آب (HBeAg) (۱۱، ۱۲).

وجود HBsAg در خون مؤید آلودگی به ویروس هپاتیت B می‌باشد و (HBsAb) آنتی بادی ضد آن که علیه این آنتی ژن بوده، وجود آن نشانه مصونیت در مقابل این ویروس است. نشانه فعالیت و تکثیر ویروس در بدن وجود آنتی‌ژن e ویروس در سرم (HBeAg) می‌باشد. ریشه کن شدن این ویروس در بدن انسان بسیار مشکل است زیرا ژنوم ویروس در

Archive of SID
www.SID.ir

قسمتی از ژنوم هسته سلول کبدی جایگزین می‌شود (Covalently Closed Circular DNA :CCCDNA) (۱۲).

سن بیمار یکی از عوامل مهم خطر پیشرفت عفونت از حالت حاد به مزمن می‌باشد یعنی هر چه سن آلودگی به ویروس کمتر باشد امکان عفونت مزمن بیشتر می‌شود لذا در مواردی که ویروس از مادر به نوزاد منتقل می‌گردد سیستم دفاعی نوزاد قدرت شناخت غیر خودی را نداشته، تحمل ایمونولوژیک رخ می‌دهد و پاسخ دفاعی سلولی(Cell Mediated Immunity: CMI) در برخورد با پروتئین HBV در سطح غشاء سلول کبدی که در هپاتیت حاد رخ می‌دهد اتفاق نمی‌افتد و دفاع سلولی فرد توان حذف سلول‌های آلوده به ویروس را نخواهد داشت اما در سنین بالاتر در موارد هپاتیت حاد سیستم دفاع سلولی بدن به سلول‌های آلوده کبدی حمله کرده ویروس را از بین خواهد برد. لذا آلودگی به این ویروس در دوران نوزادی و ماههای اول با خطر مزمن شدن در نود درصد موارد همراه و در صورت کسب عفونت در سنین بالاتر این حالت در کمتر از ده درصد مشاهده می‌گردد(۱۲).

بی‌تفاوتی دفاعی (immunologic tolerance) نسبت به HBV که در ابتدای تولد رخ می‌دهد برای مدت طولانی پایدار مانده و ۴۰ درصد مردان باقیمانده که ناقل مزمن ویروس کسب شده در اوایل زندگی هستند با خطر مرگ همراه می‌شوند. درحالی‌که این خطر برای خانم‌ها کمتر از این حد است. در این فاز علیرغم تکثیر بالای ویروس آسیب کبدی چندان قابل ملاحظه نمی‌باشد(۱۲).

یک فاز دیگر در افرادی که آلودگی مزمن دارند اتفاق می‌افتد به نام فاز پاکسازی ایمنی (immune clearance) که در دهه‌های بعدی عمر رخ می‌دهد و با بیماری فعال کبدی همراه می‌گردد در این فاز بیماری که به‌طور مزمن آلوده به این ویروس بوده علامت فعال بیماری حاد را پیدا کرده، در موارد زیادی ویروس به‌طور کامل از بدن بیمار پاک شده و فرد بهبودی کامل می‌یابد اما در موارد اندکی نیز ممکن است پس از علایم بالینی این ویروس از بدن بیمار ریشه کن نگردد(۱۲).

از نظر وضعیت سرمی HBeAg این افراد را به دو گروه زیر می‌توان تقسیم کرد:

گروه اول: افرادی که از نظر آنتی ژن (HBeAg) مثبت و تکثیر ویروسی بالایی نیز دارند و ممکن است به طور خودبه‌خودی آنتی ژن منفی شده و باعث تشکیل آنتی بادی (HBeAb) شوند که در

Archive of SID
www.SID.ir

این حالت کاهش تکثیر ویروس رخ داده از نظر بالینی نیز بهبودی نسبی ایجاد می‌گردد.

گروه دوم: افرادی را شامل می شود که HBeAg در آنها منفی بوده، در اثر موتاسیون در ژن precore و یا Core promoter باعث عدم تولید HBeAg در آنها می‌شود. تعداد این افراد در حال افزایش و آسیب کبدی در آنها پیوسته پیشرفت کرده، میزان آنزیم ALT در آنها کم و زیاد می‌گردد ولی غلظت ویروس در آنها نسبتاً پایین می‌باشد و در این افراد نشانه‌ای که با اقدام درمانی HBeAg از مثبت به منفی تبدیل و پاسخ به درمان را تأیید نماید وجود نداشته تا معیاری برای قطع درمان باشد(۱۲).

ژنوتیپ‌های HBV

ویروس هپاتیت B به ۸ ژنوتیپ مختلف طبقه‌بندی می‌شود (A-H)(۱۵-۱۳). ژنوتیپ های مختلفHBV توزیع جغرافیایی مشخصی دارند که در اپیدمیولوژی مهم می‌باشد. این گروه‌ها از نظر توالی ژنومی به میزان ۸ درصد با هم اختلاف دارند. ژنوتیپ A در شمال غربی اروپا، شمال امریکا و آفریقا شیوع دارد. ژنوتیپ‌های B,C در مناطق آسیایی یافت شده‌اند، درصورتی‌که ژنوتیپ D به طور وسیعی در ناحیه مدیترانه‌ای و ترکیه یافت شده است. از طرفی ژنوتیپ E محدود به شرق آفریقا می‌شود و ژنوتیپ F در بومی‌های آمریکایی و مرکز و جنوب آفریقا دیده شده است. ژنوتیپ G در فرانسه و امریکا گزارش شده است و ژنوتیپ H در مرکز امریکا یافت شده است(۱۶). شواهد نشان می‌دهد که ژنوتیپ C منجر به بیماری کبدی شده، ژنوتیپ B با هپاتوسلولار کارسینوما وابسته است(۱۷).

در بین این ژنوتیپ‌های ویروس هپاتیت B، ژنوتیپ D بیشترین گسترش را در جهان داشته ولی در نوع B فعالیت HBeAg کمتر و نسبت به نوع C منفی شدن این آنتی ژن و تشکیل HBeAb بیشتر است. در ژنوتیپ D ممکن است نسبت به ژنوتیپ A شیوع هپاتوما و عود پس از پیوند و مورتالیتی بیشتر باشد. ژنوتیپ‌های C و D نسبت به A و B پاسخ کمتری به درمان با اینترفرون نشان می‌دهند. لذا آگاهی از نوع ژنوتیپ در انتخاب رژیم درمانی می‌تواند کمک کننده باشد. شواهد زیادی نیز وجود دارد که نشان می دهد نوع ژنوتیپ و ساب ژنوتیپ می‌توانند در میزان منفی شدن HBeAg، غلظت ویروس، الگوی موتاسیون و تظاهرات بالینی و حتی در پاسخ به درمان مؤثر باشند(۲۱-۱۸). مطالعات انجام شده در بیماران مبتلا به هپاتیت B

Archive of SID
www.SID.ir

مزمن در ایران نشان می‌دهد کـه ژنوتیـپ غالـب ژنوتیپ D بوده است(۲۸-۲۲).

ویـــروس HBV چهـــار ژن اصـــلی دارد: ژن S (Surface) که باعث کد کردن (S. Pres1 .Pres2) HBsAg و ژن C (Core) کـه باعـث کـد کـردن Precore و core (e.c Ag) مـی‌شـود و ژن P کـه پلیمراز را کد می‌کند و ژن چهارم یا X می‌باشد. بـه علت وجودOpen Reading Frames در انتهای این ویروس به طـور مکـرر موتاسـیون پیـدا مـی‌کنـد؛ مخصوصاً در مواردی که پیوند کبد انجام مـی‌شـود میزان موتاسیون ۱۰۰ برابر حالت عادی است(۲۹).

انواع تفاوت‌های ژنتیکی HBV (گونـه‌هـا و زیـر گونـه‌هـا) بـه‌طـور کلاسـیک گونـه‌هـای HBV بـا شـــاخص‌هـــای ســـروتیپی دوتـــایی d/y و w/r در HBsAg و شاخص اصلی آنتـی ژنـی α آلفـا باعـث تشکیل ٤ سروتیپ ayw, adr, adw و ayr می‌گردند و با تغییرات جزیی در این‌ها ۹ سـروتیپ شناسـایی گردید(۲۹). ویروس کامل یا Dane particle به قطر ٤۲ نانومتر و دارای پوشش می‌باشد(۳۰).

راه انتقال و سیر بیماری

راه‌های انتقال HBV از مادر به فرزند، جنسـی، جلدی، مخاطی و انتقال از طریق خون‌های آلـوده می‌باشد. میزان نقش هر کدام از روش‌های انتقـال فوق در ممالک مختلف جهان متفاوت مـی‌باشـد. در کشورهای با شیوع متوسط و بالای آلودگی راه اصلی انتقال از مادر به فرزند و در حـین زایمـان است (Perinatal) (۳۱) نوزادان آلوده شـده هـیچ گونه علایم بالینی هپاتیت را تجربه نمی‌کنند و در بـیش از ۹۰ درصـد مـوارد آلـودگی مـزمن پیـدا خواهند کرد(۳۲).

در این موارد میزان آلودگی نوزادان متولد شده از مادران HBsAg مثبت بستگی به غلظت ویروس در بدن مادر داشته چنان چـه مـادران HBeAg مثبـت باشند این میزان حدود ۹۰ درصد می‌باشد(۳۳). اگر غلظت ویروس در بدن مـادر پـایین باشـد احتمـال آلوده شدن نوزاد به کمتـر از ۱۰ درصـد مـی‌رسـد. انتقال از مـادر بـه فرزنـد در هـر ۳ حالـت داخـل رحمی، در حین و پس از زایمان دیده می‌شود، امـا نقش پیشگیری‌کنندگی ۹۵ درصدی واکسن هپاتیت B در این نوزادان مؤید این است که در اکثر مـوارد آلودگی در پروسه زایمـان رخ مـی‌دهـد. در ایـران شایع‌ترین راه سرایت بیماری از این طریق می‌باشد. در ضمن شواهدی وجـود نـدارد کـه نشـان دهـد زایمان از طریق سزارین باعث کم شـدن انتقـال بـه نوزادان می‌گردد.

راه دیگر انتقال ویـروس خصوصـاً بـه کارکنـان بخش بهداشت و درمان از طریق تماس بـا اجسـام

Archive of SID
www.SID.ir

نوک تیز و یا سوزن‌های آلوده می‌باشد. البته میزان آلودگی بستگی به غلظت ویروس در خون بیماران دارد زیرا بیش از یک‌صد هزار ویریون در میلی‌لیتر خون احتمال آلودگی بیش از ۳۰ درصد ولی در غلظت‌های پایین از طریق needle stick فقط ۰/۱ درصد باعث آلودگی می‌گردد.

در بررسی‌های انجام شده در سال‌های ۱۳۷۵ و ۱۳۷۸ در دو مطالعه جداگانه در مراکز آموزشی‌درمانی استان مازندران به ترتیب از ۱۵۲ نفر کارکنان بیمارستانی یک نفر(۳٤) و از ۱۸۳ نفر سه نفر(۳۵) HBsAg مثبت بودند که تفاوت معنی‌داری با افراد غیر بیمارستانی نداشته‌اند.

علایم بالینی

افراد مبتلا به هپاتیت مزمن معمولاً فاقد علایم بالینی می باشند مگر این‌که وارد مرحله سیروز یا سرطان اولیه کبدی (HCC) شوند. در صورت وجود علایم ضعف و تهوع و کاهش اشتها و میالژی و آرتر آلژی و تندرنس RUQ دیده می‌شود. شدت وجود علایم بستگی به سطح آنزیم‌های کبدی و میزان آسیب نسجی در بیوپسی انجام شده دارد. در معاینه فیزیکی این بیماران ممکن است نکته‌ای وجود نداشته یا در مواردی هپاتومگالی داشته باشند. وجود زردی و اسپلنومگالی و آسیت و آنسفالوپاتی نشانه سیروز است(۳٦).

پاتوژنز

قسمت اعظم بیماری‌زایی این ویروس وابسته به مکانیسم ایمونولوژیک یعنی از بین رفتن سلول‌های آلوده به وسیله لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (TCC) بوده، در موارد اندکی نیز به علت اثر سیتوتوکسیک مستقیم خود ویروس بر روی سلول‌های کبدی است، لذا علت مزمن شدن این بیماری در اثر واکنش ضعیف یا محدود سلول‌های دفاعی به آنتی‌ژن‌های ویروس و در مواردی نیز فعال شدن پدیده‌هایی که سبب ضعف سیستم دفاعی بدن می‌شوند، می‌باشد(۳۷).

دسته‌بندی انواع آلودگی مزمن به ویروس هپاتیت B با انجام آزمایش اجزای ویروسی

تشخیص آلودگی مزمن به HBV بستگی به مثبت ماندن HBsAg در خون بیماران برای بیش از ٦ ماه بوده، جهت شناخت فعالیت ویروس ارزیابی HBeAg و سنجش غلظت ویروسی با HBV DNA ضروری می‌باشد. HBeAg مثبت و

Archive of SID
www.SID.ir

بالا بودن DNA ویروس نشان دهنده فعالیت بیشتر ویروس در بدن و خطر بالاتر انتقال به دیگران می‌باشد.

جهت پی بردن به وضعیت سلامت افرادی را که آلودگی مزمن به ویروس HBV دارند ابتدا باید آنها را با انجام آزمایشات لازم دسته‌بندی نمود که عبارتند از:

۱) افرادی که در آنها HBsAg مثبت و HBeAg منفی و HBVDNA غیر قابل اندازه‌گیری و آنزیم‌های کبدی AST, ALT نرمال می‌باشد. این افراد به عنوان ناقل مزمن سالم شناخته می‌شوند و نیازمند به اقدام درمان خاصی نمی‌باشند. گرچه توصیه می‌شود به صورت دوره‌ای هر ۱۲-٦ ماه یکبار اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی و DNA ویروس جهت پی بردن به فعال شدن ویروس در آنها انجام گردد.

احتمال افزایش آنزیم‌های کبدی سالیانه چهار درصد می‌باشد و عوامل مستعد کننده برای این حالت موتاسیون pre-c جنس مردان و سن بالای ۳۰ سال است که از آنها به عنوان عامل پیشگویی‌کننده استفاده می‌شود(۳٦).

بیمارانی که منشأ آلودگی آنها از مادر و در ایام نوزادی است ممکن است دارای آنزیم کبدی نرمال یا مختصری افزایش یافته باشند که می‌تواند به علت پدیده تحمل ایمنی (immune tolerance) باشد اما اینها برخلاف افراد ناقل سالم دارای غلظت بالای DNA ویروس می‌باشند(۲۲).

۲) افرادی که در آنها HBsAg مثبت و HBeAg مثبت یا منفی است در حالی‌که التهاب پیشرونده کبدی (افزایش ترانس آمیناز کبدی) داشته باشند این افراد دارای HBV DNA قابل اندازه‌گیری و معمولاً دارای میزان بالای ALT می‌باشند، لذا این گروه از بیماران به دو دسته زیر تقسیم می‌گردند:

الف: کسانی که HBeAg در آنها مثبت باشد در افراد این گروه تیتر بالاتری از ویروس دیده می‌شود.

ب: افرادی که HBeAg منفی هستند که در آنها تکثیر ویروس کمتر است و معیار سنجش التهاب کبدی در آن‌ها تعیین غلظت ویروس می‌باشد(۳۸). قابل ذکر است که در این افراد نوعاً آنزیم کبدی (ALT) افزایش یافته می‌باشد.

۳) در افرادی که HBeAg مثبت هستند در هر زمانی ممکن است به طرف منفی شدن آن و مثبت شدن HBeAb بروند که هر ساله در موارد اندکی می افتد که اغلب با بالا رفتن آنزیم‌های کبدی همراه بوده به دنبال آن HBeAg منفی می‌شود و HBV DNA غیر قابل اندازه‌گیری و

Archive of SID
www.SID.ir

التهاب کبدی نیز بهبود می‌یابد. ولی گاهی هم ممکن است پس از منفی شدن HBeAg بیماری فعال کبدی وجود داشته و HBV DNA قابل اندازه‌گیری داشته باشند(۳۹).

به طور کلی افراد HBeAg مثبت مزمن را در پنج گروه زیر می‌توان دسته‌بندی نمود(۳٦):

۱- فاز تحمل ایمنی (immune tolerant) با ویژگی HBeAg مثبت و تکثیر بالای ویروس و آنزیم‌های کبدی نرمال یا مختصر افزایش یافته و چنانچه در این افراد بیوپسی کبد انجام گیرد در پاتولوژی یا نشانه‌ای از التهاب کبدی نداشته و یا مقدار آن اندک است. در این افراد منفی شدن HBeAg بسیار اندک و نوعاً در حین تولد و یا در همان سال اول آلوده شدند(۳۷، ۳۸).

۲- فاز پاسخ ایمونولوژیک (immune reactive) با ویژگی HBeAg مثبت و تکثیر اندک ویروس HBV DNA سرمی پایین و بالا بودن سطح آنزیم‌های کبدی با دوره‌های متغیر و التهاب نسبتاً بالا در هیستوپاتولوژی و پیشرفت به طرف فیبروز که ممکن است مدت‌ها طول بکشد. میزان منفی شدن خود به‌خودی HBeAg در آنها قابل توجه است. این فاز ممکن است سال‌ها پس از فاز اول رخ دهد. این نوع بیشتر در افرادی با آلودگی در سنین بلوغ اتفاق می‌افتد (۳۷، ۳۸).

۳- فاز ناقل مزمن غیر فعال (HBV carrier) در این افراد پس از منفی شدن HBeAg و مثبت شدن HBeAb غلظت ویروس بسیار پایین و یا غیرقابل اندازه‌گیری و آنزیم‌های کبدی نرمال است و در آنها ریسک سیروز و HCC بسیار اندک می‌باشد و منفی شدن خودبه‌خود HBsAg و مثبت شدن HBsAb در هر سال ۱ تا ۲ درصد است(٤۰).

٤- فاز هپاتیت مزمن با HBeAg منفی که ممکن است پس از منفی شدن HBeAg مثبت شدن HBeAb در فاز دوم باشد با ویژگی فعالیت دوره‌ای و تموج میزان HBV DNA و آنزیم‌های کبدی شناخته می‌شود این پدیده ناشی از موتاسیون در نوکلئوتیدهای ناحیه precore یا core promoter و عدم وجود HBeAg در خون و یا به میزان کم غیر قابل اندازه‌گیری باشد. احتمال بهبودی خودبه‌خودی این بیماران بسیار اندک می‌باشد. بین این گروه و دیگر ناقلین مزمن در آنها پیش آگهی خوب ولی در این‌ها سیر به طرف سیروز و HCC دیده می‌شود لذا اندازه‌گیری هر سه ماه یک بار ALT و HBV DNA ضروری است(٤۱).

۵- فاز HBsAg منفی که ممکن است در آن تکثیر ویروس به مقدار کم بوده، در خون قابل

Archive of SID
www.SID.ir

شناسایی نباشد و فقط DNA HBV را می‌توان در کبد پیدا کرد. این افراد HBcAb مثبت می‌باشند و ممکن است HBsAb آنها مثبت یا منفی باشد. با منفی شدن HBsAg پیش آگهی این بیماران بهبود و ریسک سیروز و HCC کاهش می‌یابد اثرات بالینی HBV مخفی (یافتن DNA ویروس در کبد و وجود ۲۰۰ U/ML ویروس در خون) ناشناخته است(۴۲). اما با ضعیف شدن سیستم دفاعی بیماران ممکن است باعث فعالیت مجدد ویروس گردد(۴۳، ۴۴).

قابل ذکر است که در موارد آلودگی مزمن به HBV همان‌گونه که HB VDNA باید اندازه‌گیری شود از نظر آلودگی به هپاتیت C و یا ویروس HIV و یا مصونیت از هپاتیت A نیز باید مورد توجه باشد تا در صورت لزوم علیه هپاتیت A واکسینه شوند(۳۶).

داروهای مؤثر بر هپاتیت مزمن B

درمان های دارویی که در حال حاضر انجام می‌گیرد دارای اثر محدود کوتاه مدت یا طولانی مدت می‌باشند و باید بهای دارو و عوارض آنها را در نظر داشت. همه افرادی که به‌طور مزمن به HBV آلوده هستند نیازی به درمان ندارند و توصیه‌های موارد درمانی در جدول شماره ۱ آمده است که عبارتند از:

الف) دارای شواهدی از تکثیر ویروس باشند که شامل HBeAg مثبت و HBV DNA بیش از ۲۰,۰۰۰ IU/ml

ب) HBeAg منفی و HBV DNA بیش از ۲۰,۰۰۰ IU/ml.

در هر دو حالت فوق بیماران باید آنزیم کبدی بیش از دو برابر نرمال و یا در بیوپسی کبد نکروز التهابی متوسط تا شدید داشته باشند(۳،۳۸). به‌طور کلی می‌توان گفت اندیکاسیون درمان هپاتیت مزمن بر پایه ترکیبی از سه معیار زیر می‌باشد:

۱- میزان غلظت ویروس در سرم.

۲- میزان ترانس آمینازهای کبدی.

۳- میزان نکروز (grade) و فیبروز (stage) کبدی در بیوپسی انجام شده.

Archive of SID
www.SID.ir

جدول شماره ۱: انتخاب بیماران برای شروع به درمان در هپاتیت مزمن B (۳)

انتخاب بیماران برای درمان هپاتیت مزمن B			
HBe Ag	HBV DNA	آنزیم کبدی ALT	روش درمان
مثبت	بیش از ۲۰ هزار واحد در میلی لیتر	بیش از ۲ برابر نرمال	باید تحت نظر باشند، اگر سن بیش از ۴۰ سال، ALT بین۱ تا ۲ برابر نرمال، سابقه خانوادگی سرطان اولیه کبد و HIV مثبت باشند؛ باید بیوپسی کبد انجام شود و التهاب متوسط تا شدید درمان گردند.
مثبت	بیش از ۲۰ هزار واحد در میلی لیتر	بیش از ۲ برابر نرمال	برای ۶-۳ ماه تحت نظر باشند (به منظور منفی شدن خود بخود HBe Ag و مثبت شدن HBeAb)
منفی	بیش از ۲۰ هزار واحد در میلی لیتر	بیش از ۲ برابر نرمال	شروع درمان با اینترفرون پلی اتیلن گلیکول (PEG) برای ۴۸ هفته و یا داروی خوراکی نوکلئوتیدی یا نوکلئوزیدی (زمان پایان نامشخص)
منفی	بیش از ۲۰ هزار واحد در میلی لیتر	بیش از ۱ برابر و کمتر از ۲ برابر نرمال	باید برای این بیماران بیوپسی کبد انجام گردد و در صورتی که التهاب متوسط یا شدید باشد یا فیبروز وجود داشته باشد، اینترفرون PEG یا داروی خوراکی نوکلئوتیدی یا نوکلئوزیدی شروع گردد.
منفی	بیش از ۲۰ هزار واحد در میلی لیتر	کمتر از حد فوقانی نرمال	تحت نظر قرار دادن بیمار و در صورتی که غلظت ویروس و یا ALT افزایش یابد، باید درمان گردند.
مثبت یا منفی	مثبت بودن آزمایش	سیروز	سیروز جبران شده: چنانچه غلظت ویروس بیش از دو هزار واحد بین المللی در میلی لیتر باشد، درمان با داروهای خوراکی و اگر کمتر از دو هزار باشد و ALT بیش از حد فوقانی نرمال باشد درمان خوراکی ضد ویروس و اگر سیروز جبران نشده باشد، درمان خوراکی و اقدام به پیوند کبد انجام گردد.
مثبت یا منفی	منفی	سیروز	در سیروز جبران شده، تحت نظر قرار دادن بیمار و جبران نشده، اقدام به پیوند کبد انجام گردد.

انتخاب بیماران برای درمان دارویی

هدف از درمان هپاتیت B مزمن

مهم‌ترین هدف از درمان در هپاتیت B مزمن جلوگیری از تکثیر ویروس و تخریب غیر قابل برگشت کبدی می‌باشد. در درمان تک دارویی با داروهای ضد ویروسی یا اینترفرون ریشه کن شدن ویروس محال خواهد بود. با در دست داشتن داروهای ضد ویروسی جدید در حال حاضر استفاده از داروها به صورت توأم درمانی امکان‌پذیر می باشد. توأم کردن دو یا چند دارو باید اثر تجمعی یا سینرژیسم داشته باشد. برای جلوگیری یا به تأخیر انداختن مقاومت ویروس به داروها و کم کردن اثرات توکسیک آن توأم درمانی ضروری است.

سئوال این است که کدام داروها با هم داده شوند؟ آیا دو یا چند دارو توأم شوند؟ آیا یک

Archive of SID
www.SID.ir

داروی ضد ویروسی همراه با داروهای تعدیل کننده ایمنی داده شود؟

شاخص‌های جواب به درمان عبارتنداز:

۱- متوقف شدن روند تکثیر ویروس یا پاک شدن DNA ویروس از سرم بیماران با روش ارزیابی هیبریداسیون (virologic response) و یا پاک شدن سرم از HBeAg خواه HBeAb مثبت شود یا نشود(Serologic Response).

۲- بهبودی گرفتاری کبدی با نرمال شدن سطح ALT سرم بیمار (Biochemical Response) و کاهش نکروز التهابی کبد که با انجام بیوپسی کبد نشان داده می شود(Histological Response).

۳- ریشه کن شدن ویروس از بدن بیمار (به ندرت ممکن است اتفاق بیفتد) با پاک شدن HBsAg از سرم بیمار با یا بدون مثبت شدن HBsAb، لذا با انجام PCR از بیماران اگر HBV DNA منفی و HBsAg بیمار مثبت باشد که این حالت نادر است.

٤- محو شدن HBV DNA از کبد بیمار.

۵- پیشگیری از سیروز و سرطان اولیه کبد و بالا بردن امید به زندگی بستگی به منفی شدن HBeAg و سوپرس شدن DNA ویروس برای طولانی مدت می‌باشد(۳۸).

درمان دارویی برای هپاتیت مزمن B تا چه زمانی باید ادامه یابد؟

در یک گزارش معیار ادامه درمان یا قطع داروها را بر مبنای فاکتورهای بیوشیمیایی ویرولوژیک و هیستولوژیک استوار کرده است (۳۹).

پاسخ مثبت به اینترفرون: چنانچه در انتهای درمان و یا ٦ ماه پس از قطع دارو HBeAg مثبت، منفی شود و HBV DNA محو گردد. البته در طول درمان کاهش HBV DNA رخ می‌دهد اما منفی شدن HBeAg و مثبت شدن HBeAb تأخیری خواهد بود.

قابل ذکر است که در افراد درمان نشده ۱۰-۵ درصد موارد منفی شدن HBeAg و HBV DNA به طور خود به خودی اتفاق می‌افتد.

با شروع درمان با اینترفرون در ۵۰- ۳۰ درصد موارد افزایش ALT به حدود دو برابر نرمال رخ می‌دهد(٤۲) که در اثر لیز شدن سلول‌های آلوده کبدی است و اگر شدید باشد و با علایم بالینی و زردی همراه شود باید دارو را به طور موقت قطع کرد. در افرادی که در ابتدا دارای ALT نرمال باشند (کودک یا بالغ) پاسخ به درمان کمتر از ۱۰ درصد می‌باشد(٤۳).

بیمارانی که در آنها HBsAg مثبت و غلظت ویروس در خونآنها کمتر از IU/ML ۱۰۰۰ و

Archive of SID
www.SID.ir

ALT آنها نرمال باشد ناقل غیر فعال بوده ریسک کمی برای پیشرفت بیماری دارند(٤٣).

اگرچه با تضعیف سیستم دفاعی و یا فعال شدن خودبه‌خود مجدد ممکن است پیشرفت رخ دهد(٤٤).

به طور عملی و قابل اثبات معیارهای پاسخ به درمان عبارتند از(٣):

١- کاهش غلظت HBeAg و یا منفی شدن آن (ناقل غیرفعال)

٢- به ندرت کاهش HBsAg و یا منفی شدن آن (بهبود سرولوژیک)

٣- کاهش غلظت ویروسی و یا غیر قابل یافتن یعنی کمتر از ١٠ یا ١٠٠ واحد ویروس در میلی‌لیتر خون بیمار (پاسخ ویرولوژیک)

٤- بهبود التهاب و فیبروز کبدی با انجام بیوپسی کبد (پاسخ هیستولوژیک)

٥- نرمال شدن میزان ALT (پاسخ بیوشیمیایی)

پاسخ به درمان زمانی است که با قطع دارو بیمار در حالت ثابت باقی بماند (این زمان گاه قابل پیش‌بینی نمی‌باشد) و یا به عبارتی باید درمان تا زمانی ادامه یابد که به معیارهای جواب به درمان مذکور برسیم.

تأکید آن سئوال مهم این است که تا چه زمانی باید داروی ضد ویروسی نوکلئوتیدی یا نوکلئوزیدی ادامه یابد؟

می‌توان گفت در افرادی که در ابتدا HBeAg آن‌ها مثبت بوده پس از منفی شدن آن و مثبت شدن HBeAb باید برای ١٢-٦ ماه دیگر درمان ادامه یابد. در مواردی که این آنتی ژن منفی نشود و یا در ابتدا منفی بوده برای مدت نامعلوم باید درمان ادامه پیدا کند مگر این که ویروس مقاوم شده باشد که در این صورت درمان طولانی مدت یا تغییر داروی استفاده شده مفید خواهد بود(٣).

داروهای ضد ویروسی

هفت دارو در امریکا برای درمان HBV مجوز استفاده دارند(٤٤). دو اینترفرون Interferon Alfa و Pegylated Interferon Alfa-2a تزریقی و داروهای دیگر نوکلئوتیدی و نوکلئوزیدی خوراکی می‌باشند. داروهای خوراکی و زمانی که مجوز استفاده برای درمان را دریافت کرده‌اند عبارتند از:

- Telbivudine (2006)،Entecavir (2005)، Adebfovir (2002) ،Lamivudine (1998) Emtrictabin,Tenofovir (2008)

Archive of SID
www.SID.ir

داروهای نوکلئوتیدی و نوکلئوزیدی مورد استفاده برای درمان هپاتیت مزمن B در سه گروه قرار می‌گیرند که عبارتند از (٤٥):

١- L-NUCLEOSIDES شامل لامیوودین، تلبیودین و امتریسیتابین.

٢- آنالوگ DEOXYGUANOSINE انتکاویر.

٣- CYCLIC NUCLEOSIDE PHOSPHATES آدفوویر وتنوفوویر.

جدول شماره ٢: داروهای پذیرفته شده برای درمان هپاتیت مزمن B (٣)

داروهای مورد تایید قرار گرفته جهت درمان هپاتیت B مزمن						
نام دارو	انترفرون آلفا PEG	لامیوودین	آدفوویر	انتکاویر	تلبیوودین	تنوفوویر
راه تجویز	زیر جلدی	خوراکی	خوراکی	خوراکی	خوراکی	خوراکی
دوز دارو	١٨٠ میکروگرم در هفته	١٠٠ میلی‌گرم روزانه	١٠ میلی‌گرم روزانه	٠.٥ میلی‌گرم روزانه. اگر مقاومت به لامیوودین باشد ١ میلی‌گرم روزانه	٦٠٠ میلی گرم روزانه	٣٠٠ میلی گرم روزانه (با یکرانی کراتینین باید دوز تعدیل شود)
طول مدت درمان به هفته	٤٨ هفته	٥٢-٤٨ هفته	٤٨ هفته یا بیشتر	٤٨ هفته یا بیشتر	٥٢ هفته یا بیشتر	٤٨ هفته یا بیشتر
تحمل بیمار به دارو	علایم شبیه آنفلوانزا	خوب	عملکرد کلیه باید مورد نظر باشد	خوب	خوب	عملکرد کلیه باید مورد نظر باشد
منفی شدن HBe Ag و مثبت شدن Ab	٪٢٧	٪٢١-١٦	٪١٢	٪٢١	٪٢٢	٪٢١
غلظت ویروس غیر قابل اندازه گیری	٪٦٣-٢٥	٪٧٣-٦٠	٪٦٤-٥١	٪٩٠-٦٧	٪٨٨-٦٠	٪٧٧
نرمال شدن آنزیم ALT	٪٣٩	٪٧٥-٤١	٪٦١-٤٨	٪٦٨	٪٦٠	٪٧٧
کم شدن HBe Ag	٪٣	کمتر از ٪١	صفر	٪٢	کمتر از ٪١	٪٣
مقاوم شدن ویروس	مشاهده نشد	٪٣٠-١٥	بسیار اندک	مشاهده نشده ولی اگر به لامیوودین مقاوم باشد ٪٧	٪٦	صفر

داروهایی که برای درمان هپاتیت مزمن استفاده می‌شود عبارتند از:

١- اینترفرون INTERFERON (IFN)

از سال‌های ١٩٨٠ به بعد از این دارو برای درمان هپاتیت مزمن به‌طور روزانه ٥ میلیون واحد و یا یک روز در میان ١٠ میلیون واحد به صورت زیر جلدی برای ١٦ هفته استفاده شده است(٤٦). اینترفرون‌ها دارای اثرات Antiviral, Anti proliferative Immunomodulatory Antifibrotic هستند.

Archive of SID
www.SID.ir

اینترفرون‌های آلفا و بتا دارای اثر برجسته ضد ویروسی می‌باشند اما اینترفرون گاما دارای اثر تنظیم کننده (Immunoregulatory) می‌باشد، به میزان کمتری اثر ضد ویروسی دارد(۳).

اینترفرون آلفا اولین داروی تایید شده برای درمان هپاتیت B مزمن در اکثر مناطق جهان است. این دارو اثر ضد ویروسی مستقیم نداشته بلکه ژن‌های ویروس را در معرض سیستم دفاعی قرار می دهد و باعث افزایش پاسخ دفاع سلولی علیه سلول‌های کبدی آلوده به ویروس با افزایش آنتی ژن کلاس یک HLA بر روی آن‌ها می‌گردد. همچنین محرک سلول‌های لنفوسیتی T helper و NK cell می‌باشد. در متاآنالیز انجام شده در سال‌های اخیر بر روی ۱۲۹۹ بیمار نشان داده شدکه اثربخشی درمان با اینترفرون آلفا با نرمال شدن ALT به میزان ۲۵ درصد و منفی شدن HBeAg در ۲۵ درصد و پاک شدن HBV DNA با روش hybridization در ۲۳درصد و منفی HBsAg در ٦ درصد موارد مشاهده شده است(٤٧،٤٨). چنانچه با درمان بیماران HBeAg منفی شوند عود بیماری شایع نمی‌باشد. در بیماران غربی که تحت درمان اینترفرون HBeAg منفی شدند پس از سال‌ها در ۸۰ درصد موارد پس از گذشت ایام درمان HBsAg منفی شدند(۴۹،۵۰). اما در بیماران آسیایی این حالت دیده نشده است(۵۱). در بررسی‌های انجام شده در ١٦٥ بیمار که با اینترفرون درمان شده بودند و برای ۸/۸ سال پیگیری شدند، در آنها باعث افزایش امید به حیات و کاهش ریسک HCC شده بود(۵۲) از اینترفرون توأم شده با پلی اتیلن گلیکول (PEG IFN) نوع آلفا ۲a و ۲b نیز در بعضی از کشورها برای درمان استفاده شده است که طریقه مصرف آن یک بار در هفته به صورت زیر جلدی است و اثربخشی آن بستگی به بیماران دارد. فاکتور پیشگویی کننده برای اثربخشی در بیماران HBeAg منفی غلظت کم HBV DNA، سن کم، جنس زن و ژنوتیپ B یا C می‌باشد(۵۳).

تمام داروهای ضد ویروسی دفع کلیوی دارند لذا تعدیل دوز این داروها در نارسایی کلیوی باید مورد توجه باشد(٤١).

در بیمارانی که ALT نرمال دارند اعم از کودک و یا بالغ اگر تحت درمان قرار گیرند جواب به درمان کمتر از ۱۰ درصد است. طول مدت درمان در بیماران HBeAg مثبت بدون در نظر گرفتن زمان منفی شدن این آنتی ژن ٤٨ هفته می‌باشد. میزان منفی شدن آن و مثبت شدن HBe Ab در سال اول ۲۷درصد است. پاسخ به درمان در

Archive of SID
www.SID.ir

مواردی که برای بیش از ۲٤ هفته از منفی شدن HBeAg داروی PEGIFN دریافت کرده‌اند بهتر بوده است(۳).

زمان قطع درمان با اینترفرون در افراد HBeAg منفی نرمال شدن ALT و کاهش غلظت ویروس است.

عوارض درمانی اینترفرون آلفا ممکن است در روزهای اول درمان و یا هفته ها و به ندرت تا پایان دوره درمان علایم شبیه آنفلوانزا شامل تب، میالژی، سردرد، بی‌حالی را داشته باشند. در مواردی که درمان برای مدت طولانی ادامه یابد لکوپنی، ترومبوسیتوپنی، ریزش مو، تغییرات خلقی مانند تحریک پذیری، بیخوابی و افسردگی‌های شدید دیده می‌شود. گاهی باعث تولید اتوآنتی بادی مانند آنتی تیروئید و تشدید بیماری اتو ایمیون می‌شود.

در سیروز جبران نشده به علت بیماری دادن اینترفرون ممنوع است ولی در موارد جبران شده مفید و اثربخش است(۳).

درمان با داروهای نوکلئوزیدی و نوکلئوتیدی خوراکی

با توجه به این که این داروها از اینترفرون بهتر تحمل می‌شوند برای طولانی مدت به منظور سوپرس کردن تکثیر ویروس و بهبود هیستولوژی کبدی استفاده می‌شوند و بر عکس اینترفرون باعث پیشگیری و یا به تأخیر انداختن پیوند کبدی می‌گردند(۳) البته با گذشت زمان مقاومت ویروس به آنها قابل توجه است.

۲- LAMIVUDINE

این دارو به صورت قرص ۱۰۰ میلی‌گرمی روزانه برای بالغین استفاده می‌شود. برای اطفال ۳ میلی‌گرم بازای هر کیلوگرم تا حداکثر ۱۰۰ میلی‌گرم در روز می‌باشد. تحمل نسبت به دارو خیلی خوب است. در موارد اختلال عملکرد کلیه‌ها در صورتی که کلیرانس کراتینین کمتر از ۵۰ml/min باشد باید دوز آن تعدیل شود. در مطالعات نشان داده شده که منفی شدن HBeAg با یکسال درمان ۲۷-۱۷ درصد و با ۵ سال درمان به ۵۰ درصد می‌رسد. میزان منفی شدن بستگی به مقدار ALT دارد و اگر نرمال باشد میزان منفی شدن کمتر از ۱۰ درصد در یکسال است. در بیماران با HBeAg منفی نیز پاسخ همسان است. در سیروز جبران شده و نشده از این دارو می‌توان استفاده کرد. لامیوودین می‌تواند باعث سوپرس شدن تکثیر ویروس گردد اما قادر به محو کردن CCC DNA نمی‌باشد، لذا در مواردی که HBeAg مثبت باقیمانده باشد به سرعت عود

Archive of SID
www.SID.ir

می‌کند. در بیماران HBeAg مثبت که با درمان منفی شوند لازم است تا یکسال درمان ادامه یابد وگرنه عود زیاد خواهد شد. اگر HBeAg منفی نشود ولی HBV DNA سوپرس شده باشد درمان باید ادامه یابد(۳).

۳- ADEFOVIR

آدفوویر یک آنالوگ نوکلئوتید فسفونات از آدنوزین منوفسفات است که باعث مهار HBV DNA Polymerase در دوزهای خیلی پایین‌تر نسبت به مهار DNA پلیمراز انسانی می‌گردد. در یک مطالعه پس از ٤٨ هفته درمان روزانه با ۱۰ mg در ۵۱ درصد بیماران سوپرس شدن ویروسی و ٦٤ درصد بهبودی هیستولوژیکی مشاهده شد و تا ٦۰ هفته از درمان مقاومت اتفاق نیفتاده بود.

عوارض: سردرد و درد شکم شایع‌ترین عوارض در بررسی‌ها بوده است. با دوز بالای ۱۲۰mg/day که در بیماران مبتلا به HIV استفاده شده، توکسیسیتی کلیوی شبیه فانکونی اتفاق افتاده ولی در دوز پایین دیده نشده و بر روی یروس‌های مقاوم به لامیوودین نیز اثربخش بوده است.

٤- ENTECAVIR

این دارو آنالوگ گوانوزین است که باعث مهار هر سه عملکرد پلیمراز HBV می‌گردد دوز mg/day ۰/۵ در افرادی که قبلاً لامیوودین استفاده نکرده‌اند ولی در افرادی که قبلاً با لامیوودین درمان شدند باید روزانه یک میلی‌گرم داده شود. در مقام مقایسه با لامیوودین کاهش غلظت ویروس و غیر قابل اندازه‌گیری بودن در این دارو ۹۰ درصد و لامیوودین ۷۲ درصد بوده است.

عوارض: سردرد، درد شکم و اسهال

:TELBIVUDINE

یک آنالوگ L. Nucleaside که از نظر ساختمانی وابسته به لامیوودین است و مقاومت متقاطع با آن داشته ولی باعث مهار HIV1 نمی‌شود با دوز روزانه ٦۰۰mg اثربخش‌تر از لامیوودین در کاهش غلظت ویروس در عرض ۵۲ هفته بوده به ندرت باعث افزایش CPK همراه با دردهای عضلانی شده است.

۵- TENOFOVIR DISOPRSXIL FUMARATE

(Tenofovir DF)

در سال ۲۰۰۸ برای درمان HBV مورد تأکید قرار گرفته برای درمان HIV1 نیز استفاده شده اما در مقایسه با درمان ٤٨ هفته ای در سوپرس کردن ویروس از آدفوویر اثربخش تر بوده خواه بیماران HBeAg مثبت یا منفی بوده باشند(۳).

عوارض این دارو نارسایی کلیوی با افزایش کراتینین سرم می باشد.

Archive of SID
www.SID.ir

سایر داروهای دیگر مؤثر بر هپاتیت مزمن

از Emtricitabine, Clenudine گزارشاتی وجود دارد که بر روی بیماری مؤثر است(۳).

توأم درمانی

استفاده از دو دارو در درمان بیماری با هدف اثربخشی بیشتر و کم کردن مقاومت ویروس جاذبه خوبی دارد اما تا به حال به صورت مشخص نشان داده نشده است. توأم درمانی PEG IFN Alfa و لامیوودین در پایان ٤٨ هفته درمانی نشان داد که غلظت ویروسی را بهتر از تک دارویی پایین می‌آورد اما با قطع درمان عود بیماری بیشتر بوده است و توأم درمانی آدفوویر و لامیوودین نیز اثرات خوبی داشته است(۳، ٥٤).

نتیجه‌گیری

با توجه به مطالعات انجام شده توسط محققین و کلینیسن‌های مختلف در سال‌های اخیر نتایج و نظرات متفاوتی در مورد درمان هپاتیت B مزمن وجود دارد که همگی در مورد آن اتفاق نظر دارند و عبارتند از:

۱- درمان هپاتیت مزمن B باعث بهبود کلی بیمار و کاهش سیروز و سرطان اولیه کبدی (HCC) می‌گردد.

۲- شروع درمان با دومارکر غلظت ویروسی HBV DNA PCR و آنزیم کبدی ALT می‌باشد.

۳- در مواردی که HBeAg منفی و HBeAb مثبت گردد. تا یک سال بعد از این تاریخ درمان با داروهای خوراکی ضد ویروسی نوکلئوئیدی و نوکلئوزیدی باید ادامه یابد.

٤- جواب به درمان با داروهای خوراکی ضد این ویروس در مواردی که ابتدا بیمار HBeAg منفی باشد با شاخص غلظت HBV DNA کنترل می‌گردد و باید درمان برای مدت طولانی‌تری ادامه یابد.

٥- درمان توأم امروزه از نظر تئوریک به درمان تک دارویی ارجحیت دارد و باعث بهینه شدن جواب به درمان می گردد و سرعت مقاوم شدن ویروس به داروها کاهش می یابد. اما توافق کلی در این زمینه وجود ندارد.

٦- داروی لامیوودین می‌تواند باعث کاهش غلظت ویروس و نرمال شدن ALT شود اما تأثیری بر ژنوم ویروس که در درون ژنوم سلول‌های کبدی انتگره شده (CCC DNA) ندارد زیرا در درون زنجیره ژنوم سلول‌های کبدی به صورت چسبیده یا انتگره می‌باشند.

۷- جهت درمان همزمان بیماران هپاتیت مزمن B و ویروس HIV از داروهایی باید استفاده شود که بر هر دو ویروس مؤثر باشد و دوز دارو باید با دوز

Archive of SID
www.SID.ir

درمانی ویروس ایدز تنظیم گردد مانند: لامیـوودین و امتریسیتابین.

۸- در سیروز جبران نشده استفاده از اینترفرون باعـث تشـدید بیمـاری شـده لـذا اسـتفاده از آن ممنوع است.

۹- تمامی داروهـای ضـد ویروسـی چـون دفـع کلیوی دارند در تجـویز آن‌هـا بایـد احتیاطـات لازم انجام شود.

References

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat. 2004. 11 (2): 97-107.
2. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. 2006; Epidemiology Rev. 28(1): 112-125.
3. Koziel MJ, Thioc CL. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta virus: Mandell GE, Bennett JE, Dolin R, et al. Mandell, Doglas, and Bennetts principles and practice of infectious diseases. Vol 2. 7th ed. Philadelphia, PA: Charchill Livingstone 2001; 2059-86.
4. Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med. 1997; 337 (24): 1733-45.
5. Qibri N, Hall AJ. Epidemiology of hepatitis B virus infection in Middle East. East Mediterr- Health J. 2001; 7(6): 1034-45.
6. Doosti A, Amini-Bavil-Olyaee S, Tajbakhsh E, Adeli A, Mahboudi F. Prevalence of viral hepatitis and Molecular analysis of HBV among Voluntary blood donors in West Iran. New Microbiol. 2002 32: 193-98.
7. Milani S, Sgarifi Z, Hosseini M, Mahmoodian Shooshtari M. Determination of HBV genotypes among HBsAg positive blood donors in Tehran, Iran using PCR- RFLP. Iranian J Pub Health. 2009; 36 (1): 41-7.
8. Merat S, Malekzadeh R, Rezvan H, Khatibian M. Hepatitis B in Iran. Arch Iran Med. 2000; 3: 192-201.
9. Mason WS, Seal G, Summers J. Virus of pekin ducks with structural and biological relatedness to human heman hepatitis B virus. J Virol. 1980; 36(3): 829-39.
10. World heaith organization, hepatitis B immunization, 1211, Geneva, 27, 2001
11. Mason WS, Seal G, Summers J. Virus of pekin ducks with structural and biological relatedness to human hepatitis B virus. J Virus. 1980; 36(3): 829-36.
12. Jules L, Dienstag MD. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med. 2008; 359: 1486-500.
13. Okamoto, H., Tsuda, F., Sakugawa, H., Sastrosoewignjo, RI., Imai. M., Miyakawa, Y, Mayumi, M. 1988. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. J Gen Virol.1988, 2575-83.
14. Mast EF, Alter MJ, Margolis HS. Strategies prevent and control hepatitis B and C virus infection: a global perspective. Vaccine.1999; 17: 1730.
15. Serin MS, Akkiz H, Abayli B, Okuz M, Aslan G, Emekdas G. Genotyping of hepatitis B virus isolated from chronic hepatitis patitis in the south of turkey by

Archive of SID

www.SID.ir

DNA cycle- sequencing method. Diagen Microbiol Infect Dis. 2005; 53: 57-60.
16. Saudy N, etal. Genotypes and phylogenetic characterization of hepatitis B and delt viruses in Egypt. J Med Virol. 2003; 70: 529-36.
17. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes Correlate with clinical out comes in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2000; 118: 554-9.
18. Osiowy C. Detection of HBs Ag Mutants. J Med Virol. 2006; 78 suppl 1: 546-8-51.
19. Schaefer S. Hepatitis B Virus: Significance of genotypes. J Virol. 2005; 12(2): 111- 24.
20. Echevarria JM, Avellon A. Hepatitis B virus genetic diversity. J Med Virol. 2006; 78 suppl 1: 536-42.
21. Curry MP, Chopra S. Acute viral hepatitis. Mandell, Douglas and Bennetts principles and practice of infection diseases seventh edition Vol 1. 7th ed. Philadelphia, PA: Charchill living. 2010; 1577-1617.
22. Mohebbi SR, Amini – Bavil- Olyaee S, Zali N, Noorinayer B, Derakhshan F, Chiani M, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Iran. Clin Microbiol Infect. 2008; 14 (9): 858-66.
23. Bahramali G, Sadeghizadeh M, Amini-Bavil-Olyaee S, Alavian SM, Behzad- Behbahani A, Adeli A, et al. Clinical, virologic and phylogenetic features of hepatitis B infection in Iranian patients. World J Gastroenterol. 2008; 14(35): 5448-53.
24. Alavian SM, Keyvani H, Rezai M, Ashayeri N, Sadeghi HM. Preliminary report of hepatitis B virus genotype prevalence in Iran. World J Gastroentrol 2006; 12 (32): 5211-3.
25. Amini-Bavil-Olyaee S, Sarrami-Forooshani R, Adeli A, Sabahi F, Abachi M, Azizi M, et al. Complete genomic sequence and phylogenrtic relatedness of hepatitis B virus isolates from Iran. J Med Virol. 2005; 76 (3): 318-26.
26. Mojiri A, Behzad-Behbahani A, Saberifirozi M, Ardabili M, Beheshti M, Rahsaz M, et al. Hepatitis B virus genotypes in southwest Iran: molecu; ar, serological and clinical out comes. World J Gastroenterol. 2008; 14 (10): 1510-3.
27. Vaezjalali M, Alavian SM, Jazayeri SM, Nategh R, Mahmoodi M, Hajibeigi B, Mokhtari Azad T. Genotype of Hepatitis B Virus Isolates from Iranian Chronic Carriers of the Virus. Hepat Mon. 2008; 8(2): 97-100.
28. Haghshenas MR, Mosavi T, Rafiee AR, Hosseini V, Hosseinikha Z. Prevalence of Hepatitis B virus genotypes with HBsAg positive patients in the Northern of Iran (Mazandaran) during 2010-2011. Health Med. 2012; 6(5): 1568-73.
29. Detta S. An Overview of molecular Epidemiology of hepatitis B virus (HBV) in India.Virology Journal. 2008; 5: 156.
30. Curry MP, Chopra S. Acute viral hepatitis. Mandell, Douglas and Bennetts principles and practice of infectious diseases seventh edition.Vol 1. 7th ed. Philadelphia, PA: Charchill livingstone. 2010; 1577-1617.
31. Alter MJ, Hadlersc, Margolis HS. The changing epidemiology of Hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies JAMA 1990; 263: 121
32. Mc Mahan BJ, Alward WL, Hall DB. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of carrier state. J Infect Dis. 1985; 151: 599-603
33. Stevens CE, Beasley RP, Lee WC. Vertical transinission of Hepatitis B

Archive of SID
www.SID.ir

antigen in Taiwan. Engle J Med. 1975; 292:771.
34. Babamahmoodi F. study of Hepatitis and C in Razi and Hazrat Fatemeh Zahra hospital staff of Mazandaran university of Medical Sciences in 1997. J Mazand Univ Med Sci. 2000; 25: 25-29.
35.Babamahmoodi F. Evaluation of Hepatitis B antibody (HBS) levels in nursing staff of Gaemshahr Razi hospital and its variation with duration of immunity post HB vaccination. J Mazand Univ Med Sci. 2000; 27: 48-52.
36. Kumar M, Chauhan R. Gupta N. Spontaneous increases in alanine aminotranferase levels in asymptomatic chronic hepatitis B virus-infected. Patients. Gastroenterology. 2009; 136 (4): 1272-1280.
37. Bortoletti F. Chronic viral hepatitis in childhood.Bailers clin Gastroenterology. 1996:10 (2): 185-206.
38. Carman WF, Jacyna MR. Hadiyanniss, Mutation preventing formation of hepatitis Be Antigen in patients with chronic hepatitis B infection Lancet, 1989; 2(8663): 588-591.
39. Bonino F, Rosina F, Rizzetto, M. Chronic hepatitis in HBSAg Carriers eith serum HBV DNA and anti HBe, Gastroenterology. 1986; 9(SPT1): 1288-1273.
40. Same to 2. Margaret James Koziels chole lynne. Hepatitis B virus anal Hepatitis, Delta virus.Mandell, Douglas, and Bennett, Principles and practice of infectious disease seventh edition. 2010;146: 2059-2088.
41. Morris Sherman phD, Stephen Shfran MD, Kelly Burak MD, Karen Doucette MD, Winnie Wong MD, Nigel Girgrah MD, et al. management of chronic hepatitis B: consensus guidelines. Can J Gastroenterol 2007; 21 (Supple c): 5 $_c$- 23$_c$.
42. Lock AS, Mcmahan BJ. Chronic Hepatitis B. Hepatology. 2007; 45(2): 507-539.
43. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle IH. Management of Hepatits B: 2000- summory of a worlshop. Gastroenterology.2001; 120: 1826-53.
44. Pellillo RP. The management of chronic hepatitis B. AM J Med. 1994; 96: 345.
45. European Association for the Study of Licer. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J Hepatol. 2009; 5(2): 227- 242.
46. Torse D, Tambini R. Interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B in children, ameta-analysis. Clin infect Dis. 1996; 23 (1): 131-37.
47. Janssen HL, van Zonnvel M, sentark H. pegylated intention Alfa- 2b alone or in combination with lamirudine for HBC Ag positive chronic hepatitis B: a randomized trial. European Association for the Study of the Live. J Hepatol. 2009; 50: 227-242
48. Hoofnagle JH, Doo E, Kiang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: Summary of a clinical research Workchop. Hepatoligy. 2007; 45: 1056-1075.
49. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology. 2007; 45:507-539.
50. Martinot–Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, pham BN, Oiiivier S, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver Histology in inactive HBsAg carriers. J Hepatol. 2002; 36: 543-546.
51. Hadiyannis SJ, Vassilopous D. Hepatitis Be antigen–negative chronic hepatitis B. Hepatology. 2001; 34: 617-624.
52. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al.

Archive of SID
www.SID.ir

Statements from the expert meeting On occult B virus infection. J Hepatol.2008; 49: 652-657.

53. Knoll a, Pietrzyk M, Loss M, Goetz WA, Jilg W. Solid – organ Transplantation in HBsAg-negative patient with antibodies to HBV core antigen: low risk of HBV reactivation. Transplantation. 2005; 79: 1631-1633.

54. Jules L. Dienstag. Chronic Hepatitis, Harrisons principles of internal medicine, 18th edition, 2012: 2567- 2588.

Archive of SID

www.SID.ir

سوالات:

۱- تعداد ژنوتایپ هپاتیت B و ژنوتایپ غالب در ایران کدام است؟

الف) ٦ و A

ب) ۷ و C

ج) ۸ و D

د) ۹ و B

۲- میزان درصد آلودگی جمعیت جهان به ویروس هپاتیت B و جایگاه این ویروس به عنوان عامل مرگ انسان کدامیک از موارد زیر است؟

الف) ٤ درصد و هشتمین عامل

ب) ۵ درصد و دهمین عامل

ج) ٦ درصد و دوازدهمین عامل

د) ۷ درصد و چهاردهمین عامل

۳- کدامیک از عوامل زیر در هپاتیت B نشان دهنده آلودگی فرد به ویروس و عامل اصلی تحریک سیستم ایمنی برای ایجاد مصونیت می‌باشد؟

الف) HBS Ag

ب) HBe Ag

ج) HBc Ag

د) همه موارد

٤- کدامیک از عوامل زیر، مهمترین فاکتور مزمن شدن ویروس HBV در بدن انسان می‌باشد؟

الف) نژاد

ب) جنس

ج) سن

د) ژنوتایپ ویروس

Archive of SID

www.SID.ir

۵- بیمار در صورت ابتلا به کدامیک از ژنوتایپهای ویروس هپاتیت B پاسخ کمتری به درمان با انترفرون می دهد؟

الف) A

ب) B

ج) D

د) E

٦- در کشور ما، ایران، شایعترین راه انتقال ویروس هپاتیت B کدامیک از موارد زیر است؟

الف) خونی

ب) جنسی

ج) جلدی

د) مادر به فرزند

۷- با انجام واکسیناسیون در نوزادی که از مادر آلوده به ویروس هپاتیت B متولد شده است، با چه درصدی از آلودگی پیشگیری می‌شود؟

الف) ۸۵

ب) ۹۰

ج) ۹۵

د) ۱۰۰

۸- در نزد افرادی که آلودگی مزمن به ویروس HBV دارند، کدامیک از موارد زیر بیشتر به طور بالینی مشاهده می‌گردد؟

الف) فاقد علائم بالینی

ب) ضعف و بی حالی

ج) تهوع و استفراغ

د) بی اشتهایی و میالژی

Archive of SID

www.SID.ir

۹- فردی که با در دست داشتن آزمایش HBS Ag مثبت به شما مراجعه کرده است، کدامیک از اقدام‌های زیر را برای ایشان منطقی‌تر می‌دانید؟

الف)HBe Ag و آنزیم‌های کبدی

ب)HBC Ab و آنزیم‌های کبدی

ج) آنزیم‌های کبدی و غلظت ویروس

د) غلظت ویروس و بیوپسی کبد

۱۰- با درمان دارویی فردی که مبتلا به هپاتیت مزمن B بوده، انتظار دارید که کدامیک از حالات زیر زودتر مشاهده شود؟

الف) نرمال شدن آنزیم‌های کبدی

ب) منفی شدن HBe Ag

ج) محو شدن HBV DNA

د) نرمال شدن هیستولوژی

Archive of SID

www.SID.ir