مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره اول – شماره ۳– پاییز ۸۶

مقاله مروری درمان هپاتیت مزمن B

دکتر قدرت‌الله منتظری* دکتر محمدرضا قدیر** دکتر مریم رهبان*** دکتر آرزو استخری***
* استاد مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران
** استادیار بیماری‌های گوارشی، دانشگاه علوم پزشکی قم
*** پژوهش‌گر مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه و هدف

هدف اصلی درمان بیماران مبتلا به هپاتیت مزمنB، کاهش دایمی HBV-DNA به کم‌ترین اندازه ممکن است. میزان HBV-DNA برای شروع درمان جهت بیماران هپاتیت مزمن HBeAg مثبت مقدار بیشتر یا مساوی ۱۰۵ کپی در میلی‌لیتر و برای هپاتیت مزمن HBeAg منفی بیشتر یا مساوی ۱۰۴ کپی در میلی‌لیتر می‌باشد.

اینترفرون α 2b، لامی‌وودین، ادفوویردیپی ووکسیل داروهای تأیید شده توسط FDA می‌باشند که به‌عنوان درمان خط اوّل استفاده می‌شوند

اضافه‌کردن لامی‌وودین به اینترفرون معمولی یا پگ-اینترفرون باعث افزایش اثربخشی درمان نیست. هم‌چنین اضافه‌کردن لامی‌وودین به ادفوویر نیز در درمان بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن کنترل شده سبب افزایش اثربخشی آن نمی‌شود. میزان پاسخ به درمان با داروهای خط اوّل تقریباً ۴۰-۳۰ درصد است. میزان پاسخ‌دهی پگ-اینترفرون که اخیراً توسط FDA تصویب شده بیشتراست. مطالعات طولانی مدت بیشتری، جهت استفاده وسیع از این دارو به‌عنوان داروی خط اوّل درمان نیاز است. رویکرد استراتژی درمان به سمت استفاده طولانی مدت از ترکیب داروهای آنالوگ نوکلئوزیدی با یا بدون داروهای تقویت‌کننده ایمنی و با هدف ریشه‌کنی cccDNA افزایش یافته است..

کلید واژه: هپاتیت، ویروس هپاتیت B، درمان هپاتیت

نویسنده مسئول: استادیار گوارش دانشگاه علوم پزشکی قم
آدرس: قم- خیابان ساحلی، دانشگاه علوم پزشکی قم تلفن: ۰۹۱۲۲۵۱۰۳۸
Email:ghadir@ddrc.ac.ir
تاریخ دریافت: ۸۶/۵/۱ تاریخ پذیرش:۸۶/۹/۱۳

www.SID.ir

مقدمه

درمان هپاتیت مزمن B به‌خاطر پیشرفت در ویژگی‌های بیولوژی HBV به‌طور شگفت‌انگیزی تغییر پیدا کرده است.سال‌ها اینترفرون α 2b به‌عنوان تنها درمان HBV مورد استفاده قرار می‌گرفت. سپس کاربرد آنالوگ‌های نوکلئوزیدی در سرکوب ویروس، امیدواری زیادی را در محققین ایجاد کرد؛ اما این امیدواری مدت زیادی دوام نیاورد. زیرا دریافتند ریشه‌کن‌کردن cccDNA غیرقابل انجام است. مقاومت ویروسی و تکثیر مجدد ویروس بعد از درمان هپاتیت مزمن B با آنالوگ‌های نوکلئوزیدی باعث شکست این نوع درمان شد. این مقاله علاوه بر مرور مقالات بین‌المللی و سایر مقالات در زمینه درمان این بیماری بر روی نکات مربوط به جمعیت بیماران ایرانی نیز بحث می‌نماید.

گسترش بیماری

ابتلاء به ویروس هپاتیت B یک مسأله بهداشتی جهانی است و حدود ۳۵۰ میلیون نفر در سراسر جهان به هپاتیت مزمن B می‌باشند [۱].

عوارض طولانی مدت ابتلاء به این ویروس از جمله کارسینوم سلول کبدی و سیروز باعث ایجاد یک میلیون مرگ در سال است [۲].

گسترش بیماری در نقاط مختلف دنیا متفاوت است. در اروپای غربی و آمریکای شمالی میزان HBsAg مثبت کمتر از ۲ درصد است. در نواحی آسیای جنوب شرقی آفریقا و سواحل مدیترانه به‌عنوان نواحی با شیوع بالا در نظر گرفته می‌شوند. زیرا میزان HBsAg مثبت بیش از ۸ درصد است [۳] . در کشورهای خاورمیانه این میزان از ۷-۲ درصد متغیر است [۴]. در این کشورها HBV هنوز شایع‌ترین علت سیروز کبدی است [۵-۱۱] و هپاتیت مزمن B مهم‌ترین علت بیماری انتهایی کبدی است و ۲۵ درصد بیماران به‌خاطر سیروز کبدی و سرطان کبد فوت می‌کنند [۱۲]. ایران به‌عنوان ناحیه‌ای با شیوع متوسط شناخته شده‌است. مطالعات سرواپیدمیولوژیک انجام شده بر اساس جنس، جمعیت‌های خاص، در استان‌های مختلف، منطقه و زمان مطالعه در ایران این میزان از ۱/۶ تا ۷/۵ درصد متفاوت بوده است.

بیولوژی HBV

HBV یک نوع ویروس از گروه هپادنا ویروس‌هاست که DNA آن به‌صورت حلقوی و دو رشته‌ای ناقص حاوی ۳/۲ کیلو باز است و چهار ناحیه S، C، X، P جهت بیان ژن دارد [۱۳،۲].

اتصال ویروس به غشای سلول کبدی از طریق پروتئین سطحی Pre-S انجام می‌شود [۱۴]. بعد از اتصال به سلول کبدی DNA تبدیل به یک حلقه بسته و دو رشته‌ای کامل می‌شود که تحت‌عنوان covalently closed circular DNA (cccDNA) نامیده می‌شود و این تبدیل به‌وسیله آنزیم DNA پلی‌مراز میزبان انجام می‌شود. تکثیر ویروس HBV از طریق پروسه معمولی سنتز نیمه‌محافظتی زنجیره DNA انجام نمی‌گیرد بلکه از طریق سنتز RNA که می‌تواند از طریق پروسه ترانس‌کریپتاسیون به minus DNA تبدیل شود صورت گیرد cccDNA به‌طور مداوم در هپاتوسیت‌ها تولید شده و معیاری جهت تکثیر ویروس در هپاتوسیت‌هاست. RNA پره‌ژنومیک به‌وسیله آنزیم پلی‌مراز ۲ کبدی و از روی cccDNA ساخته شده و به داخل سیتوپلاسم منتقل می‌شود [۱۵].

RNA پره‌ژنومیک که به‌عنوان یک واسطه در سنتز DNA است که هم‌چنین قادر بوده HBcAg ویروس و پلی‌مراز ویروس را نیز تولیدکند [۱۶]. بعد از تشکیل نوکلئوکپسید و پروسه ترانس‌کریپتاسیون معکوس و تولید minus DNA، ویروس عفونت‌زا می‌باشد. DNA تک رشته‌ای قادر است رشته دیگر خود را تولید کند ولی این رشته به‌صورت ناقص ساخته‌می‌شود. این عمل به‌وسیله آنزیم پلی‌مراز ویروسی انجام می‌شود و minusDNA در نهایت در داخل نوکلئوکپسید قرار می‌گیرد. RNA ساختمانی نیز در داخل هسته تشکیل شده و به داخل سیتوپلاسم منتقل می‌شود تا پروتئین‌های ساختمانی ویروس را تولید نماید (آنتی‌ژن‌های S ،X ،e) [۱۷].

نوکلئوکپسیدها در داخل پوشش قرار می‌گیرند و به‌عنوان ذرات DNA به‌داخل خون ترشح می‌شوند یا ممکن است مجدداً به‌داخل هسته سلول کبدی برگشته

Archive of SID
www.SID.ir

و در پروسه مجدد تکثیر ویروس در داخل سلول شرکت کنند[۱۸،۱۹].

HBV از نظر سرولوژی و ژنوتیپ به زیر گروه‌هایی تقسیم می‌شود. بر طبق مطالعات سرولوژیک آنتی‌ژن سطحی ویروس (HBsAg) نه نوع سروتیپ دارد: adw2, ayr, ayw4, ayw3, ayw2, ayw1 , adrq- , adrq+ , adw4[۲۰].

از نظر ژنوتیپ بر طبق ژن s به‌تنهایی یا آنالیز ژنومی کامل هشت ژنوتیپ از A تا H شناخته شده است[۲۱،۲۲]. در یک مطالعه در ایران ژنوتیپ ۲۶ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن بررسی شده است. بر اساس آنالیز بیان ژن C و S همه بیماران ژنوتیپ D دارند[۲۳].

سیر طبیعی عفونت HBV

ابتلاء به هپاتیت B در دوره نوزادی در اغلب موارد بدون علامت است و ۹۰ درصد احتمال مزمن شدن بیماری وجود دارد[۲۴]. عفونت مزمن هپاتیت زمانی تعریف می‌شود که HBsAg و HBcAb به‌مدت بیشتر از ۶ ماه در فرد مبتلا مثبت باشد. خطر ابتلاء به هپاتیت در دوره نوزادی به مقدار زیادی وابسته به سطح HBV-DNA خون مادر دارد[۲۵].

ابتلاء به هپاتیت در اوایل کودکی (۵-۱ سالگی) معمولاً بدون علامت بوده و در۳۰ درصد موارد به‌صورت مزمن در می‌آید. ابتلاء به این ویروس در بزرگسالی در بیشتر موارد علامت‌دار است و در ۵ درصد موارد به شکل مزمن در می‌آید[۲۶]. هپاتیت مزمن B به دو صورت وجود دارد:

۱- هپاتیت مزمن eAg مثبت

۲ - هپاتیت مزمن eAg منفی در هر دو نوع هپاتیت مزمن میزان تکثیر ویروس زیاد است و می‌تواند ه‌صورت فعال درآید. هپاتیت مزمن eAg مثبت شامل دو مرحله است:

الف- Immunotolerant: که بیشتر در دوره بزرگسالی وجود دارد و در آن که آنزیم‌های کبدی افزایش می‌یابد و سطح HBV-DNA بسیار بالاست.

ب- Immunoreactive: این مرحله در کودکانی که در اوایل تولد مبتلا شده‌اند وجود دارد. در این افراد علی‌رغم این‌که سطح HBV-DNA بسیار بالاست اما آ نزیم‌های کبدی طبیعی است.

مرحله Immunotolerant می‌تواند به مرحله Immunoreactive تبدیل شود. در افرادی که در بدو تولد مبتلا شده‌اند دوره نهفتگی ممکن است ۳۰-۲۰ سال طول بکشد ولی این زمان در افرادی که در نوجوانی یا بزرگسالی مبتلا شده‌اندکوتاه‌تر است[۲۷]. به تغییرات بیولوژیکی هیستولوژی و بیوشیمیایی که منجر به منفی شدن eAg در خون مبتلا و مثبت شدن eAb می‌شود مرحله seroconversion اطلاق می‌شود[۲۷،۲۸]. این مرحله یک دوره موقت است که قبل از مرحله inactive carrier وجود دارد ولی در ۵-۱ درصد بیمارانی که seroconversion در آن‌ها به‌وجود می‌آید یک تغییر غیرطبیعی از نظر بیولوژیکی هیستولوژی و بیوشیمیایی روی می‌دهد که هپاتیت مزمن eAg منفی نامیده می‌شود این نوع هپاتیت در سراسر جهان شایع است ولی با شیوع بیشتری در کشورهای سواحل مدیترانه وجود دارد.

در این بیماران هپاتیت از نظر شدت خفیف بوده و معمولاً میزان تکثیر ویروس کم است ولی آسیب کبدی و تغییرات سلولی زیاد است در حالی‌که پاسخ به درمان هم کاهش می‌یابد[۲۹،۳۰].

درمان

داروهای اینترفرون، لامی‌وودین، آدفوویردیپی ووکسیل، انتاکاویر و پگ-اینترفرون از طرف FDA برای استفاده در درمان هپاتیت مزمن B در سال ۱۹۹۱، ۱۹۹۸، ۲۰۰۲ تصویب شده است. در ماه آوریل و می ۲۰۰۵ داروهای اینترفرون، لامی‌وودین، آدفوویردیپی ووکسیل به‌عنوان داروهای خط اول درمان در هپاتیت مزمن eAg منفی و مثبت مورد تأیید قرار گرفتند. اینترفرون به‌طور مستقیم اثر ضد ویروسی ندارد اما می‌تواند بیان ژن‌های مختلف ضد ویروسی را القا کند. این دارو پاسخ ایمنی سلول را بر علیه هپاتوسیت‌های آلوده شده با HBV از طریق افزایش آنتی‌ژن HLA کلاسI تحریک می‌کند. هم‌چنین این دارو سلول‌های T-helper وNatural killer را تحریک می‌کند. لامی‌وودین یک ایزومر نوری چپ‌گردان مرکب ۲و۳ دی

Archive of SID
www.SID.ir

داکسی-تیو استیدین و یک مهارگر رقابتی سیتوزین است. این دارو یک مهارگر ترانس کریپتاز معکوس است و طویل شدن minus DNA و سنتز DNA رشته‌ای را متوقف می‌کند. ترکیب ایزومر نوری چپ‌گردان لامی‌وودین از نظر ترکیب شیمیایی دارویی مطمئن و بی‌خطر است.

آدفوویر دیپی ووکسیل ۹- (۲ فسفونیل متوکسی اتیل) -آدنین در سنتز DNA دخالت کرده و از سنتز رشته جدید آن جلوگیری می‌کند [۳۱]. پاسخ به درمان بیماران هپاتیت مزمن eAg منفی و مثبت در سیر طبیعی بیماری متفاوت است به‌همین دلیل به‌طور جداگانه توضیح داده می‌شوند.

الف- هپاتیت مزمن eAg مثبت:

۱- اینترفرون:

با مطالعه به روش متاآنالیز از ۱۵ کارآزمایی تصادفی کنترل شده که ۸۳۷ بیمار بزرگسال مبتلا به این نوع هپاتیت را شامل می‌شد نشان داد که این دارو مؤثر است. میزان منفی شدن HBsAg ۷/۸ درصد بود. (مقدار کنترل ۱/۸ درصد) میزان منفی‌شدن eAg ۳۲ درصد [۳۲] (کنترل ۱۲درصد) و میزان منفی‌شدن HBV-DNA ۳۷ درصد بود. (مقدار کنترل ۱۷ درصد). کاهش سطح HBV-DNA و افزایش ALT بهترین معیارهای پیش‌آگهی پاسخ به درمان بودند[۳۳]. در مطالعات کشورهای اروپایی میزان منفی شدن HBsAg بعد از یک‌سال درمان ۱۰- ۵ درصد بود و این میزان بعد از ۵ سال به ۲۵-۱۱ درصد افزایش داشت [۳۴]. در حالی‌که در بیماران آسیایی این پاسخ چندان رضایت‌بخش نبود [۳۵]. اخیراً با روش متاآنالیز اثر اینترفرون بر روی ۱۲۹۹ بیمار و ۴۴۴ مورد کنترل در ۲۴ مطالعه کارآزمایی تصادفی کنترل شده در متوسط زمان ۶/۱ سال پی‌گیری انجام شد. در مقایسه با گروه کنترل مشخص شد که اینترفرون به‌صورت قابل توجهی باعث منفی شدن HBsAg و افزایش seroconversion و طبیعی شدن آنزیم‌های کبدی به‌مدت طولانی و پایدار می‌شود [۳۶]. در یک مطالعه طولانی مدت بر روی ۱۶۵ بیمار که اینترفرون دریافت کرده بودند و در مدت متوسط زمانی ۸/۸ سال پی‌گیری شده بودند نشان داده شد که اینترفرون میزان بقا را افزایش می‌دهد و خطر HCC را کم می‌کند [۳۷]. در مطالعه طولانی مدت دیگر بر روی ۱۰۳ بیمار با متوسط زمان پی‌گیری ۶/۲ سال شامل دو گروه پاسخ‌دهنده به درمان و غیر پاسخ‌دهنده به درمان اینترفرون قادر بود از ایجاد سیروز جلوگیری کند [۳۸].

۲- لامی‌وودین: مصرف روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم لامی‌وودین به‌مدت یک‌سال باعث کاهش HBV-DNA منفی شدن eAg و طبیعی‌شدن آنزیم‌های کبدی و بهترشدن هیستولوژی‌کبدی می‌شود [۳۹،۴۰] در صورتی که درمان به‌مدت طولانی‌تری ادامه داشته باشد پاسخ به درمان افزایش می‌یابد. seroconversion از ۱۷ درصد در سال اول به ۲۷ درصد، ۴۰ درصد، ۴۷ درصد و۵۰ درصد در سال دوم، سوم، چهارم و پنجم افزایش می‌یابد [۳۹،۴۱،۴۲]. در بیمارانی که با بیش از ۵ بار اندازه‌گیری آنزیم ALT کبدی میزان آن در محدوده فوق طبیعی قرار دارد، seroconversion به میزان ۵۶ درصد افزایش می‌یابد. مهم‌ترین علت شکست درمان با لامی‌وودین، موتاسیون ژنی YMDD است که از ۳۲-۱۴ درصد در سال اول به ۶۹ درصد در سال پنجم افزایش می‌یابد [۴۰،۴۴]. لامی‌وودین در مبتلایان به HBV که دچار ضعف ایمنی هستند نیز استفاده می‌شود به‌همین دلیل در ۱۴ نفر از بیمارانی که به‌دلیل نارسایی کلیوی تحت عمل پیوندکلیوی به‌صورت آلوگرافت قرار گرفته بودند، لامی‌وودین استفاده شد. ۳ نفر آن‌ها eAg مثبت و ۱۱ نفر eAg منفی بودند. بعد از درمان میزان HBV کاهش یافت و آنزیم‌های کبدی طبیعی شد و seroconversion در همه بیماران ایجاد شد. اشکال این مطالعه کم بودن حجم نمونه و فقدان گروه کنترل بود [۴۵].

۳ – آدفوویردیپی ووکسیل مصرف روزانه ۱۰ میلی‌گرم آدفوویر به‌مدت یک‌سال سبب کاهش تکثیر ویروس بهترشدن تغییرات هیستولوژیک‌کبدی و طبیعی شدن آنزیم‌های کبدی می‌شود. با طولانی‌شدن مدت درمان پاسخ به درمان هم افزایش می‌یابد.

در هفته ۷۲، eAg در۴۴ درصد بیماران منفی می‌شود، و آنزیم‌های کبدی در ۷۵ درصد موارد طبیعی شده و seroconversio در ۲۳ درصد بیماران اتفاق می‌افتد.

Archive of SID
www.SID.ir

میـزان HBV-DNA بـا روش PCR در ۴۶ درصـد بیماران درمان شده غیرقابل اندازه‌گیری می‌شـود. هـیچ نوع موتاسیونی در استفاده یک‌ساله از ایـن دارو گـزارش نشده است [۴۶]. موتاسـیون در هفتـه ۱۴۴ در دو نقطـه جدید rtA181V , rtN236T از ژن پلی‌مـراز دیـده می‌شود. میزان موتاسیون تقریباً ۴ درصد در سـال سـوم درمان است [۴۷].

۴–پگ-اینترفرون

تأثیر درمان با ۴۰ کیلو دالتون از پگ-اینترفرون با اینترفرون معمولی در ۱۹۴ بیمار مقایسه شده است. در این مطالعه پگ-اینترفرون در مقایسه با اینترفرون معمولی در منفی‌شدن eAg، کاهش HBV-DNA و طبیعی‌شدن ALT مؤثرتر است. به‌طوری که نتیجه‌گیری کلی به‌دست آمده از مجموع اثرات دارو در کاهش HBV-DNA،منفی‌شدن eAg و طبیعی‌شدن آنزیم‌های کبدی در صورت استفاده از پگ-اینترفرون ۲۴ درصد و در استفاده از اینترفرون معمولی ۱۲ درصد بود [۴۸].

۵- درمان ترکیبی:

اگر چه درمان ترکیبی اینترفرون معمولی به‌همراه لامی‌وودین در درمان بیماران مؤثر بوده است ولی در این مورد نتایج متفاوتی وجود دارد [۴۹،۵۰]. پگ-اینترفرون ممکن است به‌تنهایی یا به همراه لامی‌وودین استفاده شود. در مطالعه بر روی ۳۰۷ بیمار نشان داده شد که در گروهی که فقط پگ-اینترفرون استفاده می‌کردند میزان منفی‌شدن eAg ۳۶ درصد بود. میزان پاسخ به درمان با پگ-اینترفرون به‌تنهایی بیشتر از درمان ترکیبی لامی‌وودین و اینترفرون معمولی بود. اضافه‌کردن لامی‌وودین به پگ-اینترفرون میزان پاسخ را افزایش نداد [۵۱]. در مطالعه‌ای استفاده از لامی‌وودین در مقایسه با ترکیب لامی‌وودین و اینترفرون در بیمارانی که به اینترفرون به‌تنهایی پاسخ نداده بودند بررسی شد. ترکیب اینترفرون و لامی‌وودین اثر یکسانی در مقایسه با مصرف لامی‌وودین به‌تنهایی داشت [۵۲]. هم‌چنین درمان ترکیبی آدفوویر و لامی‌وودین مطالعه شد. این مطالعه شامل ۵۹ بیمار eAg مثبت که به لامی‌وودین به‌تنهایی مقاوم بودند انجام شد. در این مطالعه تفاوت قابل‌توجهی بین گروهی که آدفوویر به‌تنهایی مصرف می‌کردند و گروهی که ترکیب آدفوویر و لامی‌وودین مصرف می‌کردند وجود نداشت.

(مقدارکاهش DNA برابر با ۳/۹۵ logcopies/ml– و ۴/۰۴-) و طبیعی‌شدن آنزیم‌ها به‌خصوص ALT (۵۳ درصد و ۴۷ درصد) و منفی‌شدن eAg (۳ بیمار در هر گروه) [۵۳].

در مطالعه دیگر مصرف آدفوویر به‌تنهایی و ترکیب آدفوویر و لامی‌وودین در ۱۱۲ بیمار که قبلاً درمان نگرفته بودند بررسی شد. نتایج به‌دست آمده هیچ تفاوتی بین دو گروه را نشان نداد. (مقدار کاهش DNA برابر با logcopies /ml ۴/۸–و ۵/۱۴-) و طبیعی‌شدن ALT (۳۹ درصد و ۴۱ درصد) منفی‌شدن eAg (۱۹درصد و ۲۰ درصد).

میزان مقاومت دارویی در گروه درمان ترکیبی آدفوویر و لامی‌وودین ۲ درصد در مقایسه با ۲۰ درصد مقاومت دارویی در گروه درمان آدفوویر به‌تنهایی بود که از نظر آماری معنی‌دار بود. (مقدار ارزش P آماری کمتر از ۰/۰۰۳) [۵۴].

ب – هپاتیت مزمن eAg منفی:

۱ – اینترفرون

پاسخ‌درمانی به اینترفرون ۱۵ تا ۲۵ درصد گزارش شده است [۵۵]. در افرادی که بیش از ۱۲ ماه به‌طور مداوم اینترفرون مصرف کردند پاسخ‌درمانی افزایش یافت و در ۳۲ درصد از بیمارانی که به درمان پاسخ داده بودند eAg منفی شد. عوارض دارو در مصرف طولانی مدت در افرادی که پاسخ داده بودند در مقایسه با افرادی که پاسخ نداده بودند کمتر بود [۵۷]. نتیجه‌گیری کلی بر اساس یافته‌ها نشان می‌دهد که میزان پاسخ به درمان اینترفرون با دوز یکسان و زمان مصرف یکسان در گروهی که هپاتیت مزمن eAg منفی دارند در مقایسه با افرادی که مبتلا به هپاتیت مزمن eAg مثبت هستند کمتر است. و این تفاوت با افزایش دوره درمان به مدت یک‌سال قابل‌جبران است. به‌علاوه پیش‌آگهی طولانی مدت بیمارانی که هپاتیت مزمن eAg منفی دارند و به درمان اینترفرون پاسخ داده‌اند در مقایسه با افرادی که به این درمان پاسخ ندادند بهتر است [۵۷].

Archive of SID
www.SID.ir

۲ – لامی‌وودین

دوسوم بیمارانی که با لامی‌وودین درمان می‌شوند از نظر بیوشیمیایی، ویروس‌شناسی و هیستولوژی به این درمان پاسخ می‌دهند ولی میزان عود بیماری بالاست [۵۸]. درمان طولانی مدت می‌تواند پاسخ ویروسی و بیوشیمیایی را حفظ کند ولی ایجاد موتاسیون YMDD یک عامل مهم شکست درمان است. به‌طور معمول در ۴۰ درصد بیمارانی که درمان را به‌مدت بیش از ۳۰ ماه دریافت می‌کنند آنزیم‌های کبد طبیعی می‌ماند و DNA ویروسی غیرقابل اندازه‌گیری می‌شود. بروز YMDD ۱۹ تا ۲۷ درصد در سال اول به ۴۴ درصد و۶۰ درصد در سال دوم و چهارم افزایش می‌یابد[۵۹].

بیولوژی موتاسیون YMDD در انواع eAg منفی نسبت به eAg مثبت تفاوت دارد؛ طوری که در eAg منفی آسیب کبدی پیشرونده بیشتر است [۶۰].

۳- آدفوویر

یک مطالعه دو سوکور تصادفی بر روی ۱۸۵ بیمار انجام شد که در این مطالعه بیماران روزانه ۱۰ میلی‌گرم آدفوویر برای ۴۸ هفته دریافت کردند. بیمارانی که آدفوویر دریافت‌کردند در مقایسه با گروهی که دارونما دریافت کردند از نظر هیستولوژی (۴۶ درصد در برابر ۳۳ درصد)، ویرولوژی (کاهش DNA ۳/۴– دربرابر ۱/۵۳-) و پاسخ‌های بیوشیمیایی (۷۲ درصد در برابر ۲۹ درصد) بهبود می‌یافتند [۶۱]. با ادامه درمان به‌مدت بیش از ۱۴۴ هفته نشان داده شد که اثرات مفید دریافت آدفوویر به‌مدت ۴۸ هفته و در صورت ادامه درمان تا هفته ۱۴۴ باقی می‌ماند ولی در صورت عدم ادامه درمان بیش از ۴۸ هفته از بین می‌رود. میزان مقاومت ۵/۹ درصد بود و موتاسیون در دو نقطه متفاوت rtN236T و rtA181V از ژن پلی‌مراز اتفاق افتاد [۶۲].

۴- درمان ترکیبی

در یک کارآزمایی دوسوکور تصادفی اثر لامی‌وودین به‌تنهایی و یا ترکیبی از لامی‌وودین به‌همراه پگ-اینترفرون به‌مدت ۴۸ هفته بررسی شد. در این مطالعه ۱۷۷ بیمار به‌طور هفتگی ۱۸۰ مایکروگرم پگ-اینترفرون و دارونما دریافت کردند و ۱۷۹ بیمار ۱۸۰ مایکروگرم پگ-اینترفرون هفتگی به اضافه لامی‌وودین۱۰۰ میلی‌گرم روزانه و ۱۸۱ بیمار۱۰۰ میلی‌گرم تنها لامی‌وودین روزانه دریافت کردند. پاسخ پایدار ویروسی و بیوشیمیایی در گروهی که پگ-اینترفرون دریافت‌کردند بیشتر بود. اضافه‌کردن لامی‌وودین به پگ-اینترفرون هیچ اثر اضافه مفیدی در درمان نداشت [۶۳]. در مطالعه دیگر اثرات مفید دریافت لامی‌وودین به‌تنهایی با دریافت درمان ترکیبی اینترفرون معمولی و لامی‌وودین در ۳۸ بیمار که قبلاً به درمان اینترفرون پاسخ نداده بودند مقایسه شد. ۲۲ بیمار eAg منفی و بقیه eAg مثبت بودند. میزان پاسخ گروه اول (دریافت لامی‌وودین به‌تنهایی) و گروه دوم (لامی‌وودین و اینترفرون) اثر متفاوتی از نظر هیستولوژی (۳۸ درصد در برابر ۲۷/۷ درصد) و پاسخ بیوشیمیایی (۳۱/۲ درصد در برابر ۲۸/۰۶ درصد) نداشت. در در مورد مبتلایان در ایران نیز این نتیجه‌گیری به‌دست آمد که لامی‌وودین برای آن دسته از مواردی که مقاوم به اینترفرون بودند و یا مقاوم به لامی‌وودین و اینترفرون معمولی بودند بهترین انتخاب درمانی است [۵۲]. در یک مطالعه دیگر در ایران دریافت ترکیب لامی‌وودین و اینترفرون در ۲۲ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن که در طی مدت یک‌سال درمان با لامی‌وودین به‌تنهایی پاسخ نداده بودند نشان داد که درمان ترکیبی لامی‌وودین و اینترفرون به‌نظر می‌رسد بهتر از درمان با لامی‌وودین است.

با وجود این نتیجه‌گیری کاملا قطعی از این مطالعه نمی‌توان گرفت به‌خاطر این‌که میزان نمونه‌گیری در این مطالعه کم بود.

۵- سیروز جبران نشده

در این بیماران اینترفرون معمولی نباید استفاده شود. لامی‌وودین از تکثیر ویروس جلوگیری می‌کند و عملکرد کبد را بهبود می‌بخشد و نیاز به پیوند کبد را کاهش می‌دهد با وجود این درمان ضدویروسی ممکن است در بعضی بیماران ضرورت نداشته باشد. به‌علاوه اثرات مفید درمان در این بیماران با HBV-DNA کمتر از ۱۰۵copies/ml نامشخص است [۶۶].

Archive of SID
www.SID.ir

لامی‌وودین در ۵۵ بیمار کـه مبـتلا بـه سـیروز جبـران نشده هستند استفاده شده است. بیماران حـداقل ۶ مـاه لامی‌وودین دریافت کردند. تـست‌هـای کبـدی طبیعـی شدند و معیارهای child-pough به‌طور قابل تـوجهی در مقایـسه بـا سـطح پایـه کـاهش یافـت. بـه‌عـلاوه seroconversion در ۴ نفـر از ۲۲ نفـر فـرد eAg مثبت اتفاق افتاد [۶۷]. در مطالعه دیگر ۳ بیمار مبتلا بـه سیروز به‌وسـیله درمـان بهبـود یافتنـد. متوسـط درجـه فیبـروز از ۵/۸ بـه ۰/۵ کـاهش یافـت. متوسـط درجـه التهـاب از ۱۰/۸ بـه ۳/۲ کـاهش یافـت و متوسـط معیارchild–poughاز ۸ به ۵ کاهش یافت [۶۸].

در بیمارانی که سیروز جبران نشده دارند هنوز طول مدت درمان مشخص نشده و اثرات مفید درمان با لامی‌وودین بر روی طول عمر این بیماران هنوز معلوم نیست.

آنالوگ‌های نوکلئوزیدی جدید

۱- امتریسی تابین (FTC)

این دارو یک آنالوگ نوکلئوزید پیریمیدینی است و تفاوت آن با لامی‌وودین در فلورین در محل شماره ۵ دی داکسی‌ریبوز است. در یک مطالعه مقادیر ۲۵ میلی‌گرم و۱۰۰ میلی‌گرم از این دارو برای درمان ۹۸ بیمار استفاده شد و درمان به‌مدت ۴۸ هفته ادامه یافت (۷۷ نفر eAg مثبت و ۲۱ نفر eAg منفی بودند). تجویز۲۰۰ میلی‌گرم از این دارو برای یک دوره ۴۸ هفته‌ای دیگر ادامه یافت. بعد از پایان درمان میزان HBV-DNA مساوی و کمتر از ۴۷۰۰ کپی در میلی‌لیتر شد و در ۳۳ درصد بیماران seroconversion اتفاق افتاد و در ۸۵ درصد موارد آنزیم‌های کبدی طبیعی شدند. میزان موتاسیون ۱۶درصد، ۱۲درصد و ۹درصد به‌ترتیب با مصرف ۲۵ میلی‌گرم ۱۰۰ میلی‌گرم و ۲۰۰ میلی‌گرم بعد از گذشت یک‌سال بود. محل موتاسیون در نقاط rtM204I/T همراه یا بدون موتاسیون rtL180M در ژن پلی‌مراز است. در این مطالعه حداکثر دوز مفید درمانی مقدار۲۰۰ میلی‌گرم در نظر گرفته شد. استفاده از این دارو به‌عنوان تنها درمان بیماری به‌خاطر شباهت ساختمانی به لامی‌وودین و خطر پیشرفت مقاومت محدود است [۶۹].

۲- انتاکاویر

این دارو یک آنالوگ گوانوزین سیکلوپنتیل است که از priming و طویل‌شدن DNA ویروس، Minus DNA و DNA رشته‌ای جلوگیری می‌کند [۷۰]. بنابراین نسبت به لامی‌وودین درسرکوب HBV-DNA قوی‌تر است [۷۱]. این دارو به‌مدت ۳ سال روی دارکوب‌ها آزمایش شد که نتیجه آن افزایش بقا در استفاده طولانی مدت با این دارو در مقایسه با گروه کنترل (Historical) بود. در ۸ حیوان از ۹ حیوان cccDNA در نمونه‌های کبدی و در انتهای درمان غیرقابل اندازه‌گیری بود و حداقل به‌مدت ۵ ماه بعد از اتمام درمان به‌همین شکل منفی باقی ماند [۷۳]. در یک مطالعه دیگر ۷۰۹ بیمار به‌طور تصادفی انتخاب شدند که گروهی لامی‌وودین و گروه دیگر انتاکاویر دریافت‌کردند. نتایج نشان داد که پاسخ هیستولوژیک و ویرولوژی به‌درمان با مصرف انتاکاویر قوی‌تر از لامی‌وودین است [۷۳]. در مطالعه دیگر موتاسیون در نقاط rt184 rt202 rt250 در ۵/۸ درصد از ۱۷۲ بیمار که قبلاً لامی‌وودین دریافت کرده بودند دیده شد ولی هیچ موتاسیونی در ۴۳۲ بیمار که لامی‌وودین دریافت نکرده بودند دیده نشد.

۳- سلوودین

این دارو یک آنالوگ پیریمیدین (L–F-MAU) است که از طریق مهار سنتز رشته مثبت DNA عمل می‌کند [۷۵]. در یک مدل حیوانی DNA به میزان ۸ لگاریتم ۱۰ و هم‌چنین HBsAg و cccDNA بعد از ۴ هفته درمان کاهش پیدا کرد. در۵۰ درصد بیمارانی که از این دارو استفاده کردند ۱۲ هفته بعد از توقف درمان میزان DNA افزایش نیافت [۷۶]. مقاومت در مدل حیوانی در ژن پلی‌مراز ناحیه غالب B ایجاد می‌شود که ۱۲-۶ ماه بعد از درمان هنوز مقاومت به لامی‌وودین و فام سیکلوویر را مطرح می‌کند [۷۷]. در کارآزمایی فاز ۲ بالینی سطح DNA ویروس بعد از چهار هفته درمان به‌میزان ۵ لگاریتم ۱۰ کاهش می‌یابد [۷۸].

Archive of SID
www.SID.ir

۴- تلبی‌وودین

این دارو یک ترکیب B-L دی اکسی تیمیدین است. در یک مطالعه ۱۰۴ بیمار eAg مثبت به‌طور تصادفی انتخاب شدند و۴۰۰ میلی‌گرم یا ۶۰۰ میلی‌گرم تلبی‌وودین به‌تنهایی یا به‌همراه لامی‌وودین به‌مدت ۵۲ هفته دریافت کردند. میزان کاهش DNA و منفی‌شدن eAg در مصرف تلبی‌وودین در مقایسه با لامی‌وودین بیشتر است. در مصرف تلبی وودین به‌تنهایی میزان کاهش DNA، ۶/۰۱-لگاریتم ۵/۹۹-۴/۵۷-لگاریتم است و eAg در ۳۳ درصد، ۱۷ درصد و ۲۸درصد منفی شد و درصد منفی‌شدن DNA، ۶۱ درصد بود. در مصرف هم‌زمان تلبی‌وودین و لامی‌وودین درصد منفی‌شدن DNA ۴۹ درصد و در مصرف لامی‌وودین به‌تنهایی ۳۲ درصد بود.

موتاسیون YMDD در ۴/۴ درصد در مصرف تلبی‌وودین و ۱۲/۲ درصد در درمان ترکیبی و ۱۲/۱درصد در مصرف لامی‌وودین به‌تنهایی به وجود می‌آید. این مطالعه به‌روشنی نشان می‌دهد که تلبی‌وودین اثر بیشتری نسبت به لامی‌وودین دارد و ترکیب این دو دارو هم‌زمان اثر قابل‌توجهی نسبت به مصرف تنهایی آن‌ها ندارد به‌علاوه مقاومت به تلبی‌وودین کمتر از لامی‌وودین است [۷۹].

ایمونوتراپی

ویروس HBV از طریق لیز سلولی عمل نمی‌کند بلکه تخریب سلول کبدی وابسته به تحریک سیستم ایمنی بدن است. که با همکاری لنفوسیت‌های T تحریک‌کننده ایمنی و آنتی‌ژن HLA کلاس I انجام می‌گیرد تحریک ایمنی هومورال و تحریک ایمنی سلولی سبب از بین بردن سلول‌های عفونی می‌شود [۸۱،۸۰].

فرآیند ظهور آنتی‌ژن در موجود زنده هم ایمنی سلولی و هم ایمنی هومورال را تحریک می‌کند و این عمل به‌طور هم‌زمان انجام می‌شود [۸۲]. اگر چه ایمونوتراپی هنوز در مراحل اولیه و ابتدایی است اما در آینده با برخوردهای علمی می‌تواند در درمان هپاتیت مزمن B کمک‌کننده باشد. در بعضی مطالعات از ژن‌های پلاسمیدهای مناسب در فراهم‌کردن آنتی‌ژنمی مداوم و تحریک ایمنی طولانی مدت استفاده شده است [۸۴،۸۳].

اگرچه نتایج به‌دست آمده با یکدیگر مغایرت دارد ولی به‌نظر می‌رسد که هر دو نوع ایمنی سلولی و هومورال تحریک شده و با کمک ایمونوتراپی منفی‌شدن HBsAg تسهیل می‌گردد. در مطالعه دیگری جهت تحریک سیستم ایمنی، HBsAg معمولی به‌طور داخل جلدی تزریق شد. تزریق داخل جلدی به دلیل قدرت بیان آنتی‌ژنی این سلول‌ها ۱۰۰ برابر بیش‌تر از سلول‌های عضله است.

در این مطالعه به ۴۲ ناقل غیرفعال ۲۰ میکروگرم آنتی‌ژن HBS داخل جلد در ماه‌های صفر، یک وشش تزریق شد. بیماران ۶ ماه بعد از آخرین تزریق پی‌گیری شدند. سرعت منفی‌شدن HBsAg ۴/۴۷ درصد بود که از نظر آماری معنی‌دار است (در مقایسه با گروه کنترل historical).

موتاسیون YMDD

هنوز با مصرف اینترفرون هیچ‌گونه مقاومت دارویی گزارش نشده است. درمان با لامی‌وودین در ۳۲-۱۴درصد در پایان سال اول و ۶۹ درصد در پایان ۵ سال با موتاسیون YMDD و مقاومت دارویی ارتباط داشته است [۴۴،۴۰].

مهم‌ترین موتاسیون، جایگزینی والین یا ایزولوسین به‌جای متیونین اصلی‌ترین موتاسیون YMDD در ژن پلی‌مراز است.

(rtM204V/I). در تعدادی از بیماران موتاسیون دیگری وجود دارد که در آن متیونین به‌جای لوسین در بالاترین منطقه ژن پلی‌مراز قرار می‌گیرد (rtL180M). مقاومت به لامی‌وودین با افزایش سطح DNA که به‌دنبال آن افزایش سطح آنزیم‌های کبدی اتفاق می‌افتد به‌وجود می‌آید. تجویز آدفوویر دیپی‌ووکسیل به میزان ۱۰ میلی‌گرم روزانه برای چنین مواردی توصیه شده است.

استفاده از آدفوویر به‌تنهایی یا به‌صورت ترکیب با لامی‌وودین در کاهش سطح HBV-DNA، ایجاد seroconversion و طبیعی‌شدن آنزیم‌های کبدی اثر یکسانی دارد. درمان با آدفوویر زمانی شروع می‌شود که آنزیم‌های کبدی به‌طور خفیف افزایش یافته‌است. در

Archive of SID
www.SID.ir

هیچ یک از بیماران افزایش آنزیم‌های کبدی به‌وجود نیامده بنابر این مصرف آدفوویر به‌تنهایی در هپاتیت جبران شده کافی است [۵۳]. با وجودی‌که در فرآیند تغییر رژیم درمانی از لامی‌وودین به آدفوویر احتمال بازگشت نوع وحشی ویروس وجود دارد و این امر در بیمارانی که هپاتیت جبران نشده دارند خطرآفرین است ولی اضافه‌کردن آدفوویر همراه با لامی‌وودین به رژیم درمانی بیمار توصیه شده‌است [۸۸].

نتیجه‌گیری کلی و دیدگاه آینده

در این مقاله جزییات یک الگوریتم درمان هپاتیت مزمن B مرور شد و با افزودن تجربیات دیگر به‌صورت جدید و امروزی‌تر بیان شد [۸۶-۹۰]. اینترفرون، لامی‌وودین و آدفوویر، دیپی‌ووکسیل داروهایی هستند که به‌عنوان داروهای خط اول درمان هپاتیت مزمن توسط FDA تأیید شده‌اند برای انتخاب این داروها باید به‌چندین فاکتور مهم از جمله اثر بخشی طولانی مدت، ارزان‌بودن، در دسترس‌بودن و کم عارضه‌بودن آن‌ها توجه دقیق داشت. اینترفرون قدیمی‌ترین دارو در درمان هپاتیت مزمن B بوده که با توجه به اثربخشی آن انتخاب شده است. این دارو به‌علت عوارض زیاد در بیمارانی که سیروز جبران نشده دارند قابل‌استفاده نیست و به‌دلیل اثربخشی کم در درمان بیمارانی که میزان HBV-DNA، در آن‌ها بسیار بالاست و هپاتیت مزمن نوع eAg منفی دارند داروی مطلوبی به‌شمار نمی‌رود. این دارو یک داروی تحریک‌کننده ایمنی بدن است و پاسخ بدن در اثر این دارو در مقایسه با داروهای آنالوگ نوکلئوزیدی به‌مدت طولانی‌تری باقی می‌ماند. در کشورهای غربی ترجیح می‌دهند که به‌جای ۶ ماه مصرف اینترفرون، لامی‌وودین به‌دلیل اثربخشی زیاد مدت یک‌سال استفاده شود.

مصرف طولانی‌تر لامی‌وودین باعث افزایش seroconversion و پایدار ماندن آن می‌شود و در بیمارانی که سیروز جبران نشده دارند می‌توان از این دارو استفاده‌کرد. در مصرف لامی‌وودین دو عارضه مهم شامل موتاسیون YMDD در صورت مصرف طولانی مدت آن و افزایش میزان عود بیماری در صورت قطع مصرف دارو به‌وجود می‌آید. هنوز بیولوژی دقیق موتاسیون YMDD آشکار نیست؛ به‌همین جهت استفاده مداوم از لامی‌وودین توصیه نمی‌شود. توصیه شده بعد از منفی‌شدن eAg و تولید eAb در اثردارو به‌دلیل این‌که seroconversion ادامه داشته باشد بهتر است از زمان منفی‌شدن eAg شش ماه دیگر دارو ادامه یابد. طول مدت درمان با لامی‌وودین از این جهت که به‌صورت پایدار کاهش HBV-DNA باقی بماند هنوز در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن eAg منفی مشخص نیست ولی امروزه مصرف مداوم دارو به‌مدت دو سال توصیه شده است. آدفوویر دیپی‌ووکسیل یک داروی جدید است که مقاومت در برابر آن بعد از دو سال از مصرف دارو به‌وجود می‌آید و ممکن است پس از قطع دارو مجدداً تکثیر ویروس اتفاق بیافتد. هیچ‌گونه مقاومتی در اثر واکنش متقاطع بین دو داروی لامی‌وودین و آدفوویر به‌وجود نمی‌آید. بلکه در بیمارانی که به‌خاطر لامی‌وودین موتاسیون به‌وجود آمده است آدفوویر برای درمان انتخاب مناسبی است. مؤثرترین و بی‌خطرترین دوز دارو، مصرف روزانه ۱۰ میلی‌گرم از این داروست ولی در دوزهای بالاتر ممکن است باعث نارسایی کلیوی شود.

پگ-اینترفرون که اخیراً توسط FDA تأیید شده‌است به‌نظر می‌رسد از اینترفرون معمولی و لامی‌وودین داروی قوی‌تری باشد. اضافه‌کردن لامی وودین به پگ-اینترفرون یا اینترفرون معمولی اثربخشی آن را در مقایسه با مصرف دارو به‌تنهایی افزایش نمی‌دهد. این دارو در مقایسه با اینترفرون معمولی گران‌تر است ولی عوارض کمتری دارد ولی اثربخشی آن بیشتر است و معمولاً به‌عنوان داروی خط اول حتی به‌صورت ترکیبی با داروهای آنالوگ نوکلئوزیدی توصیه نمی‌شود. داروی انتاکاویر نیز داروی جدیدی است که برای درمان هپاتیت eAg منفی که نسبت به لامی‌وودین و جهش ژنی کمتری ایجاد می‌کند توصیه‌شده در درمان درازمدت به‌جای لامی‌وودین استفاده شود [۹۱].

تصمیم‌گیری برای درمان بر اساس سطح HBV-DNA وALT صورت می‌گیرد. سطح HBV-DNA برابر یا بیشتر از۱۰۴ در هپاتیت eAg منفی به‌همراه افزایش

Archive of SID
www.SID.ir

ALT به‌عنوان آستانه شروع درمان در نظر گرفته شده است و معمولاً مثبت بودن کیفی DNA به‌روش PCR چندان اهمیتی در شروع درمان ندارد. به‌همین دلیل سنجش DNA به‌روش کمی بایستی با روش‌های قابل‌اعتماد و دقیق صورت بگیرد. تکنیک DNA کمی، تکنیک مشکلی است که نیازمند تجربه فراوان، کیت‌های قابل اعتماد و وسایل‌گران‌قیمت است و پزشکی که این آزمایش را درخواست می‌کند باید به همه محدودیت‌هایی این آزمایش واقف باشد. هنوز نقش بیوپسی‌کبدی به‌طور آشکار مشخص نشده است و به‌خاطر عوارض آن بسیاری از محققین و بیماران چندان به انجام این کار رضایت ندارند با وجود این اهمیت بیوپسی‌کبد به‌عنوان استاندارد طلایی در ارزیابی میزان التهاب و فیبروزکبدی نباید نادیده گرفته شود.

در یک مطالعه بر روی ۴۸ بیماری که ۶ ماه یا بیشتر به‌طور مداوم میزان آنزیم‌های کبدی آن‌ها در حد طبیعی بود بیوپسی‌کبدی انجام گرفت و نشان داده شد که ۵۴ درصد بیماران از نظر هیستولوژی فعال بودند و اندکس‌ها در آن‌ها بیش از ۴ بود [۹۲].

بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که تنها از روی طبیعی‌بودن آنزیم‌های کبدی نمی‌توان میزان آسیب سلول کبدی را پیش‌بینی کرد. کارآزمایی‌های بالینی در به کارگیری داروهای جدید نیازمند پی‌گیری‌های دقیق‌تر و بیشتر بیماران تحت مطالعه است و در این زمینه مفیدبودن و قابل‌قبول‌بودن انجام بیوپسی‌های مکررکبدی مورد سوال است. اگرچه استفاده از مارکرهای فیبروزکبدی چه به‌صورت منفرد چه به‌صورت ترکیبی گزارش شده‌اند. در مطالعه‌ای که ما انجام دادیم سطح ۱۲۶ نانوگرم‌متر بر میلی لیتر اسید هیالورونیک قادر است فیبروز شدید را از نوع خفیف افتراق دهد این آزمایش دارای حساسیت ۹۰/۹ درصد و ویژگی ۹۸/۱ درصد بود و از طرف دیگر این مقدار اسید هیالورونیک می‌تواند میزان التهاب شدید را از نوع خفیف افتراق دهد. (ویژگی تست ۹۲/۶ درصد و حساسیت تست ۶۳/۶ درصد) [۹۳]. مطالعات بیشتری لازم است تا از این آزمایش به‌عنوان آزمایش روتین جهت بیماران استفاده شود.

بیوودین و اینترفرون توسط شرکت‌های دارویی در ایران تولید می‌شوند. یافته‌های کارآزمایی بالینی دو سوکور تصادفی کنترل‌شده برای مقایسه اثرات این دارو با داروهای همتای بین‌المللی‌شان در دسترس نیست.

درمان هپاتیت مزمنB هنوز از هدف واقعی‌اش فاصله دارد. هدف نهایی درمان ریشه‌کن‌کردن cccDNA در هپاتوسیت‌هاست. در آینده دو برخورد تئوریک می‌تواند در درمان صورت بگیرد:

۱– درمان ترکیبی با استفاده از آنالوگ‌های نوکلئوزیدی و داروهای تحریک‌کننده سیستم ایمنی:

با این درمان سطح HBV-DNA موقتاً کاهش می‌یابد و تحریک سیستم ایمنی توسط داروهای محرک ایمنی قادر خواهد بود به‌طور کامل cccDNA ویروس را نابود کند.

۲– روش دیگر ریشه‌کن‌کردن ویروس در هپاتوسیت‌ها با استفاده از درمان ترکیبی آنالوگ‌های نوکلئوزیدی است. انتخاب نوکلئوزیدها با هم بر اساس عدم واکنش متقاطع در ایجاد موتاسیون ویروس باعث از بین رفتن cccDNA می‌شود.

این نوع برخورد مشابه روش درمانی بیماری ایدز است که ابتدا با اثربخشی کم درمان تک‌دارویی شروع شد ولی بعدها به‌صورت امروزی با استفاده از ترکیب داروها پیشرفت کرد و به‌این طریق اثربخشی درمان افزایش پیدا کرد.

بنابراین به‌نظر می‌رسد در درمان هپاتیت B مزمن مشابه آن‌چه که در درمان بیماری ایدز به‌وجود آمد نیاز به کاربرد درمان ترکیبی باشد.

Archive of SID
www.SID.ir

References:

1. Kane M.Global Programme for Control of Hepatitis B Infection. Vaccine 1995; 13:s47-s49.
2. Lee W. Hepatitis B Virus Infection. N Engl J Med 1997; 337:1733-1745.
3. Malik AH. Lee WM. Chronic Hepatitis B Virus, Treatment Strategies for the Next Millennium. Ann Int Med 2000; 132:723-31(review)
4. Merat SH, Malekzadeh R, Rezvan H, Khatibian M. Hepatitis B in Iran. Arch Iranian Med 2000; 3:192-201.
5. Amini S. Mahmoodi MF, Andalibi S, Solati AA. Seroepidemiology of Hepatitis B, Delta and HumanimmunoDeficiency Virus in Hamadan Province, Iran: a Population Based Study. J Ttrop Med Hyg 1993; 96(5):277-87.
6. Frouzandeh B, Rezvan H, Mirmajlesi SH, Azadegan B. Seroepidemiologic Study of Hepatitis B Virus and Its Role in the Pathogenesis of Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma in Iranian Patients.Journal of Medical Council of Islamic Republic of Iran 1992; 11:241-249.
7. Hosaini ASL SK, Avaijagan M, Mohammadnejad M. Prevalence of HBV, HCV, HIV Infection In Gypsy Population Residing in Shahre-e-Kord. Arck of Iranian Medicine 2004; 7:20-22.
8. Jahani MR, Motavalian SA, Mahmoodi M, Hepatitis B Carriers in large Vehicle Drivers of Iran. Vaccine 2003; 21:1948-1951.
9. Khani M.Vakili MM. Prevalence and Risk Factors of HIV, Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virusinfections in Drug Addicts Among Zangan Province. Arch of Iranian Medicine 2003; 6:1-4.
10. Malekzadeh R, Khatibian M, Rezvan H.Viral Hepatitis in the World and Iran.J Irn Med Council 1997; 15:183-220.
11. Farzadegan H, Harbour C, Ala F. The Prevalence. f Hepatitis B Surface Antigen and Its Antibody in Blood Donors and High Rrisk Group in Iran Vox Sang 1979; 37:182-186.
12. Mast EE,Alter MJ,Epidemiology of Viral Hepatitis:an Overview.Semin Viral 1993:4:273-283.
13. Ganem D, Schneiden RJ. Hepadnaviridae: the Viruses and Their Replicatin .In Knipe Dm,Howely Pm, Griffin DE, Lamb RE, et al.eds.Fields Virology. Philadelphia: Lippincott-Raven;2001 .p. 2923-69.
14. Klingmuller U, Schallen H. Hepadnavirus Infection rRequires Interaction Between the Viral Pre-s Doman and a Specific Hepatocellular Rreceptor. J Viral 1993; 67:7414-7422.
15. Kach H, Schlicht HJ. Analysis of the Earliest Steps of Hepadnaviral Replications: Genomic Repair After Infectious Entry into Hepatocyte Doesnot Depend on Viral Polymerases Activity. J Viral.1993; 67:4867-74.
16. Sumers J, MasonW.Replication of the Genome of Hepatitis B-Like Virus by Reverse Transcription Of an RNA intermediate.Cell1982; 29:403-15.
17. Wang GH, Seeger C. Novel Mechanism for Reverse Transcription in Hepatitis B Virus. J Viral 1993; 67:650-1.
18. Summers J, Smith P, Horwich A. Hepadnaviral Envelope Proteins Regulate Amplification of Covalently Closed Circular DNA. J Viral 1990; 64:2819-24.
19. Simon R, Lingappa UR, Ganem D. Several Hepatitis B Surface Antigen Polypeptides are Derived From Trasmembrane Precursor.J Cell Biol 1988; 107:2163-8.
20. SwensonPD, Riesa JT, Kruege LE. Determination of HBS Ag Subtype in Different High Risk Population Using Monoclonal Antibodies. J Vrol Method 1991; 33:27-28.
21. Norder H, Courouce AM, Maginus LO. Complete Genoms, Phylogenetic Relatedness and Structural Proteins of Six Strains of the Hepatitis B Virus, Four of Wich Represent Two New Genotypes.Virology 1994; 198:489-503.
22. Okamto H, Tsuda F, Sakugawa H, et al.Typing Hepatitis B Virus by Homology in Nucleotide Sequence:Comparison of Surface Antigen Subtypes. J Gen Virol 1988; 69:2575-2583.
23. Amini-Bavil-Olyaee S, Sarrami-Forooshani R, Mahmoodi F,et al.Genotype Characterization And Phylogenetic Analysis of Hepatitis B Virus Isolates From Iranian Patients.J of Med Virol 2005; 75:227-234.
24. MC Mahan BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute Hepatitis B Virus Infection; Relation of Age to The Clinical Expression of Disease and Subsequent Development of Carrier State. J Inf Dis 1985; 151:599-603.
25. Change MH. Natural History of Hepatitis Virus Infection in Children. J Gastroentrol Hepatol. 2001; 15:E16-E19.
26. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ. Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural History of Acute Hepatitis B Surface Antigen-Positive Hepatitis in Greek Adults. Gastroenterology 1987; 92:1844-1850.
27. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK,Lam TS. Spontaneous HBeAg to Antibody Seroconversion in Chinese Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. Gstroentrology 1987; 92:1839-43.
28. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. long term Outcome After Spontaneous HBeAg Seroconversion In Patients with Chronic Hepatitis B. Hepatology 2002; 35:1522-27.
29. Hadzyiannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis e-Antigen Negative Chronic Hepatitis B.Hepatology 2001; 34:617-624.
30. Brunetto MR, Oliver F, Coco B, et al. Outcome of Anti HBe Positive Chronic Hepatitis B in Alpha-

Archive of SID
www.SID.ir

Interferon Treated and Uuntreated Patients: a Long-Term Cohort Study. J Hepatol 2002; 36:263-270.
31. Thomas H, Faster G, Platis D. Mechanism of Action of Interferon and Nucleoside Analogues. J Hepatol 2003; 39:93-98.
32. Wong DHL, Cheug AM, O Rourke K, Nalr CD, Destky AS, Heathcote J. Effect of Alpha Interferon Treatment in Patients with Hepatitis Be-Antigen-Positive Chronic Hepatitis B.Ann Intern Med 1993; 119:312-323.
33. Schiff ER. Treatment Algorithms for Hepatitis B and C. Gut 1993; 34:S148-149.
34. Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-Term Follow up of eAg-Positive Patients Treated with Interferon Alfa for Chronic Hepatitis B. N Engl J Med 1996; 334:1422-27.
35. Lok ASF, Lai CL, WU PC, Leurg EK. Long Term Follow Up in a Randomized Trial of Recombinant Alpha2-Interferon in Chinese Patients with Chronic Hepatitis B Infection.Lancet 1988; 2:298-302.
36. Craxi A, Bona DB, Camma C. Interferon–α for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. J Hepat 2003; 39:99-105.
37. Zonneveld MV, Honkop P, Hansen BE, et al. Long-Term follow Up of Alpha-Interferon Treatment Of Patients with Chronic Hepatitis B.Hepatology 2004; 34:804-810.
38. Lau D TY, Everhart J, Kleiner DE,et al. Long Term Follow Up of Patients with Chronic Hepatitis B Treated with Interferon α. Gastroenterology 1997; 113:1660-1667.
39. Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al.One Year Trial of Lamivudine for Chronic Hepatitis B. N Eng J Med 1998; 339:61-68.
40. Dientag JL, Schiff ER, Wright TLK, et al. Lamivudine as Initial Treatment for Chronic Hepatitis B In the United States. N Engl J Med 1999; 341:1256-1263.
41. Liau YF, Leung NWY, Chang TT, et al. Effect of Extended Lamivudine Therapy in Asian Patients With Chronic Hepatitis B. Gastroenterology 2000; 119:174-180.
42. Guan R, Lai CL, Liaw YF, Lein SG, Lee GM. Efficasy and Safety of 5 Years Lamivudine Treatment Of Chinese Patients with Chronic Hepatitis B.J Gastroenterol Hepatol. 2001; 16:60-61.
43. Perillo RP, Lai CL, Liaw YF, et al. Predictors of HBeAg Loss after Lamivudine Treatment for Chronic Hepatitis B.Hepatology 2002; 36:186-194.
44. Liaw YF. Results of Lamivudine in Asian Trials in: Proceeding of EASL. International Consensus Conference on Hepatitis B: 2002 Sep13-14: Geneva, European Association For the Study of the Live; 2002
45. Alavian SM, Hajarizadeh B, Einollahi B. Efficasy and Saftety of Lamivudine for Treatment of Chronic Hepatitis B in Renal Allograft Recipe. Ents Transplant Proc 2003; 35(7):2687-8.
46. Marcellin P, Chang TT, Lisg, et al. Adefovir Depivoxill for the Treatment of Hepatitis BeAg-Positive Chronic Hepatitis B. N Engl J Med 2003; 348:808-816.
47. Qi X, Show A,Thibault V. Long-Term Incidence of Adefovir Dipivoxil Rsistance in Chronic Hepatitis B Patients after 144 Weeks of Therapy. J Hepatol 2004;40:20-1.
48. Cooksley wge, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon a2b(40kDa): an Advance in the Treatment of Hepatitis Be Ag Positive Chronic Hepatitis B. J Hepatol 2003; 10:298-305.
49. Schalm Sw, Heathcote J, Cianciara J, et al. Lamivudine and Alpha Interferon Combination Treatment of Patients with Chronic Hepatitis B. Virus Infection: a Randomized Trial.Gut 2000; 46:562-568.
50. Barbarini G, Zechini F, Pellicelli A, et al.Long-Term Efficiency of Interferon Aalpha2a and Lamivudine in Combination Compared to Lamivudine Monotherapy in Patients with Chronic Hpatitis B: an Italian Multicenter Randomized Trial. Hepatology 2001; 34:318.
51. Jassen HLA, Zonnevel MV, Sentruk A, et al. Peglated Interferon Alpha 2a Alone or in Combination With Iinterferon in the Treatmen of Chronic Hepatitis B. Lancet 2005; 365:123-129.
52. Montazeri G, Malekzadeh R, Nouri N, et al. the Efficacy of Lamivudine Alone and in Combination With Interferon in the Treatment of Chronc Hepatitis B. Irn J Med Sci 2001; 26:1-9.
53. Peters MG, Hann HW, Martin P, et al. Adefovir Alone and in Combination with Lamivudine In Patients with Lamivudine-Resistant Chronic Hepatitis B. Gastroenterology 2004; 126:91-101.
54. Sung JJY, Lai YZ, Zeuzme, et al. A Randomized Double-Blind PhaseΠ Study of Lamivudine Compared to Lamivudine Plus Adefovirdipivoxil for Treatment of Naïve Patients with Chronic Hepatitis B: Weak 52 Analysis. J Hepatol 2003; 38:69.
55. Lok AS. Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of Hepatitis B: 2000-Summary of a Workshop Gastroentrology 2001; 121:101-109.
56. Manesis EK, Hadziyanis SJ. Interferon Alpha Treatment and Retreatment of HepatitisB eAg-Negative Chronic Hepatitis B. Gastroentrology 2001; 121:101-109.
57. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadzyanis SJ. The Long-Term Outcome of Interferon Alpha Treated And Untreated Paients With HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. J Hepatol 2001; 34:306-313.
58. Santantoni T, Mazzola M, Lacovazzi T, Miglietta A,Guanstadisegni A, Pastore G. Long-Term Follow up of Patients with Anti HBe-Negative, HBVDNA-Positive Chronic Hepatitis B Treated for 12 Months with Lamivudine. J Hepatol 2000; 32:300-306.

Archive of SID
www.SID.ir

59. Hadziyanis SJ, Vassilipoulos D. HepatitisB eAg Negative Chronic Hepatitis B. Hepatology 2001; 34:617-624.
60. Hadziyanis SJ, Papatheadoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of Long-Tterm Lamivudine Monotherapy in Patients with HepatitisBeAg Negative Chronic HepatitisB. Hepatology 2000; 32:847-851.
61. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir Dipivoxil for the Treatment of HBeAg Negative Chronic Hepatitis B. New Engl J Med 2003; 348:800-807.
62. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir Dipivoxil for the Treatment of HBeAg Negative Chronic Hepatitis B. New Engl J Med 2005; 352:2673-2681.
63. Macellelin P, Lau GKK, Bonino F, et al. Peginterferonalpha2a Alone, Lamivudine Alone, and The Two in Combination in Patients with HBe-Antigen Negative Chronic HepatitisB. N Eng J Med 2004; 351:1206-1217.
64. Panahi M, Heidari AA , Rokni F, Taymour Zadeh N. Interferon Plus Lamivudin in Treatment of Chronic Hepatitis B in Patients Unresponsive to Lamivudine Monotherapy. Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences 2004; 83(47):5-10.
65. Villeneuve JP, Condreay LD, Willemes B, et al.Lamivudine Treatment for Decompensatd Cirrhosis Resulting From Chronic Hepatitis B. Hepatology 2000; 31:207-210.
66. Fontana RJ, Han HW, Perrilo RP, et al. Determination of Early Mortaliy in Patients with Decompensated Chronic Hepatitis B Treated with Antiviral Therapy. Gastroentrology 2002; 123:919-727.
67. Yousefi Mashhour M, Foroutan H, Masour ghanaei F, Ghofrani H. Effect of Lamivudine on Function of Liver and Clinical Condition in Patients with Decompencated Cirrhosis. Journal of Medical Faculty of Guilan University of Medical Sciences 2003; 46(12):49-55.
68. Malekzadeh R, Mohamadnejad M, Rakhshani N, Nasseri Moghaddam S, Merat S, Tavangar SM, Sohrabpour AA. Reversibility of Cirrhosis in Chronic Hepatitis B. Clin Gastroentrol Hepatol2004; 2:344-7.
69. Gish RG, Trinh H, Leung N, et al. Safty and Antiviral Antibody of Emtricitabine for the Treatment of Chronic HepatitisB Infection. a Two Year Study. J of Hepatol 2005; 43:60-65.
70. Seifer M, Hamatake RK, Colonno RJ, Standring DN. Invitro Iinhibitin of Hepadnavirus Polymerases by the Triphosphates BMS-200 475 and Lobucavir. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42:3200-8.
71. Lai CL, Rosmawati M, Lao J, et al.Entecavir is Superior to Lamivudine in Reducing Hepatitis B Virus DNA in Patients with Chronic Hepatitis B Infection.Gastroentrology 2002; 123:1831-8.
72. Colono RJ, Genovesti EV, Medina L, et al. Long-Term Entecavir Treatment Results in Sustained Anti Viral Efficacy and Prolonged Life Span in the Woodchuck Model of Chronic Hepatitis B Infection. J Int Dis 2001; 184:1236-45.
73. Chang TT, Girh R, Demen R, et al. Entecavir is Superior to Lamivudine for the Treatment of HBeAg Positive Chronic Hepatitis B, Results of Phase III Study ETV-022 in Nucleoside Naïve Patients. Hepatology 2004; 40(4):70.
74. Colono RJ, Rose RE, Levine SM, et al. Emergence of Entecavir Resistance Hepatitis B Virus after One Year of Therapy in Phase II and III Studies is Only Observed in Lamivudine Refractory Patients. Hepatology 2004; 40(4):1140.
75. Seigneres B, Pichoud C, Martin P, Furman P, Trepo C, Zoulim F. Inhibitory Activity of Dioxolane Purine Analogue on Wild Type and Lamivudine Resistant Mutation of Hepadnaviruses.Hepatology 2002; 36:710-22.
76. Peek SF,Cote PJ, Jacob JR, et al. Antiviral Activity of Celvudine Uracil Against Woodchuck Hepatitis Virus Replication and Gene Exprenien in Chronically Infected Woodchuck. Hepatology 2001; 33:245-66.
77.Yamamoto T, Letwin S, Zhou T, et al. Mutation of the Woodchuck Hepatititis Virus. Polymerase J Virol 2002; 76:1213-23.
78. Marcellin P, Sereni D, Sacks S, et al. Anti HBV Activity and Tolerability of Celevudine, a Novel Nucleoside Analogue. Initial Results of PhaseI/II 28 Day Study. Hepatology 2001; 34:320.
79. Han SH, Leung NWY, Teo ER, et al.Result of One Year International PhaseIIb Trial of Ldt and Ltd Plus Lamivudine in Patients with Chronic Hepatitis B. J Hepatol 2004:16.
80. Lebray P, Vallet-Pichard A, Michel ML, et al. Immunomodulatory Drugs and Therapeutic Vaccine In Chronic Hepatitis B. J Hepatol 2003; 39:151-199.
81. Bertoletti A, Naoumov NV. Translation of Immunological Knowledge Into Better Treatment Of Chronic Hepatitis B. J Hepatol 2003; 39:115-124.
82. Merwe PA, Davis SJ. Molecular Interaction Mediating Tcell Antigen Recognition. Ann Rev Immunol 2003; 21:659-684.
83. Gurunathan S, Klinman DM, Seder RA. DNA Vccine Immunology, Application, and. Optimization Ann Rev Immunol 2000; 18:927-974.
84. Zikernagel RM. on Natural and Artificial Vaccination. Ann Rev Immunol 2003; 21:515-46.
85. Montazeri G, Farzadi Z, Fazollahi A, et al. Efficasy of HBS Antigen Vaccine as a Therapeutic Tool. In Inactive Carrier. Abst(R.0785).13th World Congress of Gastroenterology; 2005 sep10-14; Montreal,Canada; 2005.

Archive of SID
www.SID.ir

86. Younger HM, Bathgate AJ, Hayes PC. Review Article: Nucleoside Analogues for the Treatment of Chronic Hepatitis B. Alinment Pharmacol ther 2004; 20:1211-1230.
87. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Treatment of Chronic Hepatitis B. J Viral Hepat 2005; 12:333-45.
88. Keefee EB, Dietrch DT, Han SHB, et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic HepatitisB Virus Infection in the United States.Clinical Gastroentrology and Hepatology 2004; 2:87-106. Surg 2001 Nov-Dec;35(6):463-7.
89. Members of the Joury: Faranchis RD Italy, Hadengue A Switzerland, Lau G China, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B; 2002 sep:13-14; Geneva, Switzerland(long version).J Hepatol 2003; 39:S3-S25.
90. Lok ASF, Mc McMahan Bj. Chronic Hepatitis B: Update of Recommendations. Hepatology 2004; 39:857-862.
91. Emmet B, Keeffe, Doug Last, Dieterich, et al. A Treatment Algorythm for the Management Of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: An Update(Reviews).Clinical astroentrology 2006; 4:936-962.
92. Montazeri G, Fazollahi A, Abedian S, et al.Liver Histology in Asymptomatic Carrier with Persistently Normal Aminotransferase Level. Abstr(R.0725).13th World Congress of Gastroenteroentrology; 2005 sep:10-14; Montreal, Canada; 2005.
93. Montazeri G Md, Estakhri A, Mohamad Nejad M, Nouri N, Montazeri F, Mohammadkhani, Derakhshan MH, Zamani F, e al. Serum Hyaluronate as a Non-Invasive Marker of Hepatic Fibrosis and Inflammation in HBe Ag–Negative Chronic Hepatitis B. BMC Gastroentrol 2005;5:32

Archive of SID

www.SID.ir

Review Article
Treatment of Chronic Hepatitis B

G. Montazeri MD* M. R. Ghadir MD** Rohban M MD*** Estakhri A MD***

* Professor of Gastroenterology, Digestive Disease Research Center, Tehran University of Medical Sciences
** Assistant Professor of Gastroenterology, Qom University of Medical Sciences
*** Research Assistant, Digestive Disease Research Center, Tehran University of Medical Sciences

Abstract

Background and objectives: The primary goal of therapy in patients with chronic hepatitis B is durable suppression of HBV DNA to the lowest possible level. The threshold of HBV DNA level to initiate therapy is $\geq 10^5$ copies /ml for patients with HBe antigen–positive and $\geq 10^4$ copies /ml for patients with HBe antigen-negative chronic hepatitis B. Interferon α2b, lamivudine and adefovir dipivoxil are FDA-approved and could all be used as an initial first-line therapy in chronic hepatitis B. It was shown that adding lamivudine to either conventional interferon or peg-interferon did not increase the efficacy of treatment. Also, addition of lamivudine to adefovir had no additional effect in compensated patients. Response rate is about 30-40% with first-line drugs. Peg-interferon, which recently received FDA approval, was associated with an increased response rate. Further long-term studies are required in order to use Peg-interferon as a wide-scale first-line treatment. Treatment strategy is changing towards using prolonged combination therapy with evolving nucleoside analogues with or without an immunomodulatory agent, aiming to eradicate cccDNA.

Keywords: Hepatitis; Hepatitis, Chronic; Hepatitis B Virus; Hepatitis-Therapy

Corresponding Author: Assistant Professor of Gastroenterology, Qom University of Medical Sciences

Email: ghadir@ddrc.ac.ir

www.SID.ir