

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 مزمن B، 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، ادفوویردینی و وکسیل داروهای تأیید شده توسط FDA می‌باشند که به‌عنوان درمان خط اول استفاده می‌شوند.

اضافه کردن لامی‌وودین به اینترفرون معمولی یا پگ-اینترفرون باعث افزایش اثربخشی درمان نیست. هم‌چنین اضافه کردن 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 اول تقریباً ۴۰-۳۰ درصد است. میزان پاسخ‌دهی پگ-اینترفرون که اخیراً توسط FDA تصویب شده بیشتر است. مطالعات طولانی مدت بیشتری، جهت استفاده وسیع از این دارو به‌عنوان داروی خط اول 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

تاریخ دریافت: ۸۶/۵/۱ Email:ghadir@ddrc.ac.ir تاریخ پذیرش: ۸۶/۹/۱۳

مقدمه

درمان هپاتیت مزمن B به خاطر 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 ریشه‌کن کردن 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 ۷-۲۰ 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 شده است. 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 نیمه‌حفاظتی زنجیره DNA انجام نمی‌گیرد بلکه از طریق سنتز RNA که می‌تواند از طریق پروسه ترانس کریپتاسیون 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 HBeAg ویروس و پلی‌مراز ویروس را نیز تولید کند^(۱۶). بعد از تشکیل نوکلئوکسپید و پروسه ترانس کریپتاسیون معکوس و تولید minus DNA، ویروس عفونت‌زا می‌باشد. DNA تک رشته‌ای قادر است رشته دیگر خود را تولید کند ولی این رشته به‌صورت ناقص ساخته می‌شود. این عمل به‌وسیله آنزیم پلی‌مراز ویروسی انجام می‌شود و minusDNA در نهایت در داخل نوکلئوکسپید 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).

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

و در پروسه مجدد تکثیر ویروس در داخل سلول شرکت کنند^(۱۹،۱۸).

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^(۲۲،۲۱). 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 در ۳۰ 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 به‌صورت 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 این که سطح HBV-DNA بسیار بالاست اما آنزیم‌های کبدی طبیعی است.

مرحله Immunotolerant می‌تواند به مرحله Immunoreactive تبدیل شود. در افرادی که در بدو تولد مبتلا شده‌اند دوره نهفتگی ممکن است ۲۰-۳۰ سال طول بکشد ولی این زمان در افرادی که در نوجوانی یا بزرگسالی مبتلا شده‌اند کوتاه‌تر 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^(۲۸،۲۷). این مرحله یک دوره موقت است که قبل از مرحله inactive carrier وجود دارد ولی در ۵-۱ درصد بیماران 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 حالی که پاسخ به درمان هم کاهش می‌یابد^(۳۰،۲۹).

درمان

داروهای اینترفرون، لامی‌وودین، آدفوویردپپی و وکسیل، انتاکاویر و پگ-اینترفرون از طرف FDA برای استفاده در درمان هپاتیت مزمن B در سال ۱۹۹۸، ۱۹۹۱، ۲۰۰۲ تصویب شده است. در ماه آوریل و می ۲۰۰۵ داروهای اینترفرون، لامی‌وودین، آدفوویردپپی و وکسیل 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 کلاس I تحریک می‌کند. هم‌چنین این دارو سلول‌های T-helper و Natural killer را تحریک می‌کند. لامی‌وودین یک ایزومر نوری چپ‌گردان مرکب ۳ و ۲ دی

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 به مدت یک سال باعث کاهش HBV-DNA منفی شدن eAg و طبیعی شدن آنزیم‌های کبدی و بهتر شدن هیستولوژی کبدی می‌شود^(۴۰،۳۹) در صورتی که درمان به مدت طولانی‌تری ادامه داشته باشد پاسخ به درمان افزایش می‌یابد. seroconversion از ۱۷ درصد در سال اول به ۲۷ درصد، ۴۰ درصد، ۴۷ درصد و ۵۰ درصد در سال دوم، سوم، چهارم و پنجم افزایش می‌یابد^(۴۲،۴۱،۳۹). 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^(۴۴،۴۰). لامی‌وودین در مبتلایان به HBV که دچار ضعف ایمنی هستند نیز استفاده می‌شود به همین دلیل در ۱۴ نفر از بیمارانی که به دلیل نارسایی کلیوی تحت عمل پیوند کلیوی به صورت 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 - آدفوویردینی و وکسیل مصرف روزانه ۱۰ میلی‌گرم آدفوویر به مدت یک سال سبب کاهش تکثیر ویروس بهتر شدن تغییرات هیستولوژیک کبدی و طبیعی شدن آنزیم‌های کبدی می‌شود. با طولانی شدن مدت درمان پاسخ به درمان هم افزایش می‌یابد. در هفته ۷۲، eAg در ۴۴ درصد بیماران منفی می‌شود، و آنزیم‌های کبدی در ۷۵ درصد موارد طبیعی شده و seroconversion در ۲۳ درصد بیماران اتفاق می‌افتد.

داکسی-تیو استیدین و یک مهارگر رقابتی سیتوزین است. این دارو یک مهارگر ترانس کریپتاز معکوس است و طولیل 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 دینی و وکسیل 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 به همین دلیل به طور جداگانه توضیح داده می‌شوند.

الف - هپاتیت مزمن eAg مثبت:

۱- اینترفرون:

با مطالعه به روش متآنالیز 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 منفی شدن eAg ۳۲ درصد^(۳۲) (کنترل ۱۲ درصد) و میزان منفی شدن 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 یک سال درمان ۱۰-۵ درصد بود و این میزان بعد از ۵ سال به ۲۵-۱۱ درصد افزایش داشت^(۳۴). در حالی که در بیماران آسیایی این پاسخ چندان رضایت‌بخش نبود^(۳۵). اخیراً با روش متآنالیز 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 به صورت قابل توجهی باعث منفی شدن HBsAg و افزایش seroconversion و طبیعی شدن آنزیم‌های کبدی به مدت 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

قابل توجهی بین گروهی که آدفوویر به‌تنهایی مصرف می‌کردند و گروهی که ترکیب آدفوویر و لامی‌وودین مصرف می‌کردند وجود نداشت.

(مقدار کاهش DNA برابر با $3/95 \log \text{copies/ml}$ و $4/04$ -) و طبیعی شدن آنزیم‌ها به‌خصوص ALT (53) درصد و 47 درصد) و منفی شدن eAg (3 بیمار در هر گروه) ^(۵۳).

در مطالعه دیگر مصرف آدفوویر به‌تنهایی و ترکیب آدفوویر و لامی‌وودین در 112 بیمار که قبلاً درمان نگرفته بودند بررسی شد. نتایج به‌دست آمده هیچ تفاوتی بین دو گروه را نشان نداد. (مقدار کاهش DNA برابر با $4/8 \log \text{copies/ml}$ و $5/14$ -) و طبیعی شدن ALT (39 درصد و 41 درصد) منفی شدن eAg (19 درصد و 20 درصد).

میزان مقاومت دارویی در گروه درمان ترکیبی آدفوویر و لامی‌وودین 2 درصد در مقایسه با 20 درصد مقاومت دارویی در گروه درمان آدفوویر به‌تنهایی بود که از نظر آماری معنی‌دار بود. (مقدار ارزش P آماری کمتر از $0/003$) ^(۵۴).

ب - هپاتیت مزمن eAg منفی:

۱ - اینترفرون

پاسخ‌درمانی به اینترفرون 15 تا 25 درصد گزارش شده است ^(۵۵). در افرادی که بیش از 12 ماه به‌طور مداوم اینترفرون مصرف کردند پاسخ‌درمانی افزایش یافت و در 32 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 ^(۵۶). 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).

میزان HBV-DNA با روش PCR در 46 درصد بیماران درمان شده غیرقابل اندازه‌گیری می‌شود. هیچ نوع موتاسیونی در استفاده یک‌ساله از این دارو گزارش نشده است ^(۴۶). موتاسیون در هفته 144 در دو نقطه جدید $rtN236T$, $rtA181V$ از ژن پلی‌مراز دیده می‌شود. میزان موتاسیون تقریباً 4 درصد در سال سوم درمان است ^(۴۷).

۴-پگ-اینترفرون

تأثیر درمان با 40 کیلو دالتون از پگ-اینترفرون با اینترفرون معمولی در 194 بیمار مقایسه شده است. در این مطالعه پگ-اینترفرون در مقایسه با اینترفرون معمولی در منفی شدن eAg، کاهش HBV-DNA و طبیعی شدن ALT مؤثرتر است. به‌طوری که نتیجه‌گیری کلی به‌دست آمده از مجموع اثرات دارو در کاهش HBV-DNA، منفی شدن eAg و طبیعی شدن آنزیم‌های کبدی در صورت استفاده از پگ-اینترفرون 24 درصد و در استفاده از اینترفرون معمولی 12 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 ^(۵۰،۴۹). پگ-اینترفرون ممکن است به‌تنهایی یا به همراه لامی‌وودین استفاده شود. در مطالعه بر روی 307 بیمار نشان داده شد که در گروهی که فقط پگ-اینترفرون استفاده می‌کردند میزان منفی شدن eAg 36 درصد بود. میزان پاسخ به درمان با پگ-اینترفرون به‌تنهایی بیشتر از درمان ترکیبی لامی‌وودین و اینترفرون معمولی بود. اضافه کردن 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 59 بیمار eAg مثبت که به لامی‌وودین به‌تنهایی مقاوم بودند انجام شد. در این مطالعه تفاوت

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 و ۶۰ 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- در برابر 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 rtA181V و rtN236T 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 میکروگرم پگ-

اینترفرون و دارونما دریافت کردند و ۱۷۹ بیمار ۱۸۰ میکروگرم پگ-اینترفرون هفتگی به اضافه لامی‌وودین ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه و ۱۸۱ بیمار ۱۰۰ 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 کاملاً 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^(۶۴).

۲- انتاکاویر

این دارو یک آنالوگ گوانوزین سیکلوپنتیل است که از priming و طولیل‌شدن DNA ویروس، Minus DNA و DNA رشته‌ای جلوگیری می‌کند^(۷۰). بنابراین نسبت به لامی‌وودین درسرکوب HBV-DNA قوی‌تر است^(۷۱). این دارو به مدت 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 به مدت ۵ ماه بعد از اتمام درمان به‌همین شکل منفی باقی ماند^(۷۲). در یک مطالعه دیگر ۷۰۹ بیمار به‌طور تصادفی انتخاب شدند که گروهی لامی‌وودین و گروه دیگر انتاکاویر دریافت کردند. نتایج نشان داد که پاسخ هیستولوژیک و ویرولوی به‌درمان با مصرف انتاکاویر قوی‌تر از لامی‌وودین است^(۷۳). در مطالعه دیگر موتاسیون در نقاط rt250 rt202 rt184 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. در ۵۰ 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).

لامی‌وودین در ۵۵ بیمار که مبتلا به سیروز جبران نشده هستند استفاده شده است. بیمارانی حداقل ۶ ماه لامی‌وودین دریافت کردند. تست‌های کبدی طبیعی شدند و معیارهای child-pough به‌طور قابل توجهی در مقایسه با سطح پایه کاهش یافت. به‌علاوه seroconversion در ۴ نفر از ۲۲ نفر فرد eAg مثبت اتفاق افتاد^(۶۷). در مطالعه دیگر ۳ بیمار مبتلا به سیروز به‌وسیله درمان بهبود یافتند. متوسط درجه فیروز از ۵/۸ به ۰/۵ کاهش یافت. متوسط درجه التهاب از ۱۰/۸ به ۳/۲ کاهش یافت و متوسط معیار child-pough از 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 بیمارانی 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 اکسی‌ریبوز است. در یک مطالعه مقادیر ۲۵ میلی‌گرم و ۱۰۰ میلی‌گرم از این دارو برای درمان ۹۸ بیمار استفاده شد و درمان به مدت ۴۸ هفته ادامه یافت (۷۷ نفر eAg مثبت و ۲۱ نفر eAg منفی بودند). تجویز ۲۰۰ 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 بیمارانی seroconversion اتفاق افتاد و در ۸۵ درصد موارد آنزیم‌های کبدی طبیعی شدند. میزان موتاسیون ۱۶ درصد، ۱۲ درصد و ۹ درصد 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 مقدار ۲۰۰ 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).

۴- تلبی وودین

این دارو یک ترکیب B-L دی اکسی تیمیدین است. در یک مطالعه ۱۰۴ بیمار eAg مثبت به طور تصادفی انتخاب شدند و ۴۰۰ میلی گرم یا ۶۰۰ میلی گرم تلبی وودین به تنهایی یا به همراه لامی وودین به مدت ۵۲ هفته دریافت کردند. میزان کاهش DNA و منفی شدن eAg در مصرف تلبی وودین در مقایسه با لامی وودین بیشتر است. در مصرف تلبی وودین به تنهایی میزان کاهش DNA، ۶۰/۱-لگاریتم ۴/۵۷-۵/۹۹-لگاریتم است و eAg در ۳۳ درصد، ۱۷ درصد و ۲۸ درصد منفی شد و درصد منفی شدن DNA، ۶۱ درصد بود. در مصرف همزمان تلبی وودین و لامی وودین درصد منفی شدن DNA ۴۹ درصد و در مصرف لامی وودین به تنهایی ۳۲ درصد بود.

موتاسیون YMDD در ۴/۴ درصد در مصرف تلبی وودین و ۱۲/۲ درصد در درمان ترکیبی و ۱۲/۱ درصد در مصرف لامی وودین به تنهایی به وجود می آید. این مطالعه به روشنی نشان می دهد که تلبی وودین اثر بیشتری نسبت به لامی وودین دارد و ترکیب این دو دارو همزمان اثر قابل توجهی نسبت به مصرف تنهایی آنها ندارد به علاوه مقاومت به تلبی وودین کمتر از لامی وودین است (۷۹).

ایمونوتراپی

ویروس HBV از طریق لیز سلولی عمل نمی کند بلکه تخریب سلول کبدی وابسته به تحریک سیستم ایمنی بدن است. که با همکاری لنفوسیت های T تحریک کننده ایمنی و آنتی ژن HLA کلاس I انجام می گیرد تحریک ایمنی هومورال و تحریک ایمنی سلولی سبب از بین بردن سلول های عفونی می شود (۸۱،۸۰).

فرآیند ظهور آنتی ژن در موجود زنده هم ایمنی سلولی و هم ایمنی هومورال را تحریک می کند و این عمل به طور همزمان انجام می شود (۸۲). اگر چه ایمونوتراپی هنوز در مراحل اولیه و ابتدایی است اما در آینده با برخوردهای علمی می تواند در درمان هپاتیت مزمن B کمک کننده باشد. در بعضی مطالعات از ژن های پلاسمیدهای مناسب در فراهم کردن آنتی ژن می مداوم و

تحریک ایمنی طولانی مدت استفاده شده است (۸۴،۸۳). اگرچه نتایج به دست آمده با یکدیگر مغایرت دارد ولی به نظر می رسد که هر دو نوع ایمنی سلولی و هومورال تحریک شده و با کمک ایمونوتراپی منفی شدن HBsAg تسهیل می گردد. در مطالعه دیگری جهت تحریک سیستم ایمنی، HBsAg معمولی به طور داخل جلدی تزریق شد. تزریق داخل جلدی به دلیل قدرت بیان آنتی ژنی این سلول ها ۱۰۰ برابر بیش تر از سلول های عضله است.

در این مطالعه به ۴۲ ناقل غیرفعال ۲۰ میکروگرم آنتی ژن HBS داخل جلد در ماه های صفر، یک و شش تزریق شد. بیماران ۶ ماه بعد از آخرین تزریق پی گیری شدند. سرعت منفی شدن HBsAg ۴/۴۷ درصد بود که از نظر آماری معنی دار است (در مقایسه با گروه کنترل (historical).

موتاسیون YMDD

هنوز با مصرف اینترفرون هیچ گونه مقاومت دارویی گزارش نشده است. درمان با لامی وودین در ۳۲-۱۴ درصد در پایان سال اول و ۶۹ درصد در پایان ۵ سال با موتاسیون YMDD و مقاومت دارویی ارتباط داشته است (۴۰،۴۱).

مهم ترین موتاسیون، جایگزینی والین یا ایزولوسین به جای متیونین اصلی ترین موتاسیون YMDD در ژن پلی مرز است.

(rtM204V/I). در تعدادی از بیماران موتاسیون دیگری وجود دارد که در آن متیونین به جای لوسین در بالاترین منطقه ژن پلی مرز قرار می گیرد (rtL180M). مقاومت به لامی وودین با افزایش سطح DNA که به دنبال آن افزایش سطح آنزیم های کبدی اتفاق می افتد به وجود می آید. تجویز آدفوویر دی پی ووکسیل به میزان ۱۰ میلی گرم روزانه برای چنین مواردی توصیه شده است.

استفاده از آدفوویر به تنهایی یا به صورت ترکیب با لامی وودین در کاهش سطح HBV-DNA، ایجاد seroconversion و طبیعی شدن آنزیم های کبدی اثر یکسانی دارد. درمان با آدفوویر زمانی شروع می شود که آنزیم های کبدی به طور خفیف افزایش یافته است. در

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، ارزان بودن، در دسترس بودن 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 استفاده کرد. 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 اثر دارو 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 لامی‌وودین 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 و ALT صورت می‌گیرد. سطح HBV-DNA برابر یا بیشتر از ۱۰۴ در هپاتیت eAg منفی به‌همراه افزایش

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 مزمن B هنوز از هدف واقعی‌اش فاصله دارد. هدف نهایی درمان ریشه‌کن کردن 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 ریشه‌کن کردن 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.

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 وسایل گران‌قیمت است و پزشکی که این آزمایش را درخواست می‌کند باید به همه محدودیت‌هایی این آزمایش واقف باشد. هنوز نقش بیوپسی کبدی 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 بیوپسی کبد به‌عنوان استاندارد طلایی در ارزیابی میزان التهاب و فیبروز کبدی 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 بیوپسی کبدی 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 طبیعی بودن آنزیم‌های کبدی نمی‌توان میزان آسیب سلول کبدی را پیش‌بینی کرد. کارآزمایی‌های بالینی در به‌کارگیری داروهای جدید نیازمند پی‌گیری‌های دقیق‌تر و بیشتر بیماران تحت مطالعه است و در این زمینه مفید بودن و قابل قبول بودن انجام بیوپسی‌های مکرر کبدی مورد سوال است. اگرچه استفاده از مارکرهای فیبروز کبدی چه به‌صورت منفرد چه به‌صورت ترکیبی گزارش شده‌اند. در مطالعه‌ای که ما انجام دادیم سطح ۱۲۶ نانوگرم‌تر 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

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 Human Immunodeficiency Virus in Hamadan Province, Iran: a Population Based Study. *J Trop 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. *Arch 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 Virus Infections 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 of Hepatitis B Surface Antigen and Its Antibody in Blood Donors and High Risk 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 Replication. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RE, et al. eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001. p. 2923-69.
14. Klingmuller U, Schall H. Hepadnavirus Infection Requires Interaction Between the Viral Pre-S Domain and a Specific Hepatocellular Receptor. *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 Does Not Depend on Viral Polymerase Activity. *J Viral* 1993; 67:4867-74.
16. Summers J, Mason W. Replication of the Genome of Hepatitis B-Like Virus by Reverse Transcription Of an RNA Intermediate. *Cell* 1982; 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 Transmembrane Precursor. *J Cell Biol* 1988; 107:2163-8.
20. Swenson PD, Riesa JT, Kruege LE. Determination of HBS Ag Subtype in Different High Risk Population Using Monoclonal Antibodies. *J Virol Method* 1991; 33:27-28.
21. Norder H, Courouce AM, Maginus LO. Complete Genomes, Phylogenetic Relatedness and Structural Proteins of Six Strains of the Hepatitis B Virus, Four of Which Represent Two New Genotypes. *Virology* 1994; 198:489-503.
22. Okamoto 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-Olyae S, Sarraimi-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. McMahon 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 Gastroenterol 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. *Gastroenterology* 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. Hadziyannis 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-

- Interferon Treated and Untreated Patients: a Long-Term Cohort Study. *J Hepatol* 2002; 36:263-270.
31. Thomas H, Fuster 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, Nair 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, Leung 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 Hepatol* 2003; 39:99-105.
 37. Zonneveld MV, Honkoop 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 Engl J Med* 1998; 339:61-68.
 40. Dienstag 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. Liao 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, Liao YF, Lein SG, Lee GM. Efficacy 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, Liao YF, et al. Predictors of HBeAg Loss after Lamivudine Treatment for Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2002; 36:186-194.
 44. Liao 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 Liver; 2002*
 45. Alavian SM, Hajarizadeh B, Einollahi B. Efficacy and Safety of Lamivudine for Treatment of Chronic Hepatitis B in Renal Allograft Recipients. *Transplant Proc* 2003; 35(7):2687-8.
 46. Marcellin P, Chang TT, Lischg, et al. Adefovir Dipivoxil 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 Resistance 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 $\alpha 2b(40kDa)$: 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 $\alpha 2a$ and Lamivudine in Combination Compared to Lamivudine Monotherapy in Patients with Chronic Hepatitis B: an Italian Multicenter Randomized Trial. *Hepatology* 2001; 34:318.
 51. Jansen HLA, Zonneveld MV, Sentrup A, et al. Pegylated Interferon $\alpha 2a$ Alone or in Combination With Interferon in the Treatment 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 Chronic Hepatitis B. *Iran 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, Zeuzeme, et al. A Randomized Double-Blind Phase II 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 *Gastroenterology* 2001; 121:101-109.
 56. Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon Alpha Treatment and Retreatment of Hepatitis BeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2001; 121:101-109.
 57. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The Long-Term Outcome of Interferon Alpha Treated And Untreated Patients With HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *J Hepatol* 2001; 34:306-313.
 58. Santantonio 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.

59. Hadziyanis SJ, Vassilipoulos D. HepatitisB eAg Negative Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34:617-624.
60. Hadziyanis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of Long-Term 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. Peginterferonalph2a 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. *Gastroentorology* 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 Hepatol* 2004; 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, Colono 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. *Gastroentorology* 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, Gih 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. Seignerres 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 Expreinien in Chronically Infected Woodchuck. *Hepatology* 2001; 33:245-66.
77. Yamamoto T, Letwin S, Zhou T, et al. Mutation of the Woodchuck Hepatitis 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 PhaseIb 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.*

86. Younger HM, Bathgate AJ, Hayes PC. Review Article: Nucleoside Analogues for the Treatment of Chronic Hepatitis B. *Aliment 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. Keefe EB, Dietrich DT, Han SHB, et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States. *Clinical Gastroenterology 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, Keefe, Doug Last, Dieterich, et al. A Treatment Algorithm for the Management Of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: An Update(Reviews). *Clinical gastroenterology* 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 Gastroenterology; 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, et al. Serum Hyaluronate as a Non-Invasive Marker of Hepatic Fibrosis and Inflammation in HBe Ag-Negative Chronic Hepatitis B. *BMC Gastroenterol* 2005;5:32

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 $\alpha 2b$, 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