

بررسی اثربخشی مصرف یکساله داروی لامیوودین در مبتلایان به هپاتیت مزمن B

دکتر سید مؤید علویان^۱، دکتر سعید حاتمی^۲، دکتر طاهر درودی^۳

۱ - دانشیار دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) {Sm_alavian@alavian-thc.org} ۲ - پژوهشگر مرکز هپاتیت تهران

چکیده:

سابقه و هدف: به دلیل شیوع بیماری هپاتیت مزمن نوع B و اهمیت داشتن درمان این بیماران (به عنوان عامل جلوگیری از سیروز و کارسینوم هپاتوسلولر و نیز به عنوان عاملی پیشگیری کننده از انتقال بیشتر آن در جامعه)، قطعاً یافتن درمانی مؤثر جهت بیماری بسیار مهم است. هدف از این مطالعه تعیین اثر داروی لامیوودین پس از یک سال مصرف، بر اساس تغییرات میزان آنزیم‌های کبدی و شاخص‌های ویرولوژیکی بوده است.

روش کار: این تحقیق بر اساس سری‌های زمانی با یک گروه (single group time series design) از مطالعات شبه‌تجربی (quasi-experimental)، انجام گردیده است. در این مطالعه تعداد ۸۰ نفر بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن B با سطح آلانین ترانس آمیناز (ALT) بالا و HbeAg یا HBV DNA (PCR) مثبت همراه تغییرات هیستوپاتولوژیکی کبد داشتند و به مرکز هپاتیت تهران در سال‌های ۱۳۷۹ و ۱۳۸۰ مراجعه کرده بودند، به مدت یک سال تحت درمان با لامیوودین قرار گرفتند. در طی این مدت آزمایش‌های پاراکلینیکی در نوبت ماه‌های صفر، ۳، ۶ و ۱۲ پس از شروع درمان انجام شد و همچنین آزمایش HbeAg و یا HBV DNA در فواصل ماه‌های صفر، ۶ و ۱۲ اندازه‌گیری گردید. روش اندازه‌گیری HBVDNA با استفاده از روش Polymerase Chain Reaction (PCR) و به صورت کیفی بوده است.

نتایج: ۸ بیمار به دلیل عدم مراجعه منظم و عدم انجام آزمایش‌ها از مطالعه خارج گردیدند. از ۷۲ بیمار، ۶۳ نفر مرد (۸۷/۵٪) و بقیه زن بودند. میانگین سنی ایشان $40/2 \pm 13/4$ سال بود. سطح ALT و AST سرم در طی چهار نوبت اندازه‌گیری کاهش نشان داد و در ماه ششم به حد طبیعی رسیدند این مسئله بر اساس آزمون ANOVA جهت اندازه‌های تکراری کاملاً معنی‌دار بود ($P < 0.001$). همچنین از ۲۱ مورد HbeAg مثبت ۱۴ مورد (۶۶٪) پس از یک سال منفی شدند و از موارد HBVDNA مثبت نیز ۵۶ مورد (۷۷/۷٪) منفی شدند که هر دو از لحاظ آماری معنی‌دار بودند ($P < 0.001$). همچنین ارتباط بین کاهش میزان ALT سرم در طی درمان با سابقه قبلی مصرف اینترفرون معنی‌دار نبود ($P = 0.64$). **بحث:** در این مطالعه نشان داده شد که مصرف یک سال داروی لامیوودین در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B تأثیر مشخصی در کاهش میزان ALT و AST سرم دارد و همچنین در هر دو گروه HbeAg مثبت و منفی اثرات مطلوبی را سبب می‌شود. گفتنی است که سابقه عدم پاسخ به اینترفرون تأثیر مشخصی در پاسخ به درمان لامیوودین ندارد.

کلواژگان: اثربخشی / لامیوودین / هپاتیت B، مزمن

مقدمه:

در حال حاضر دو داروی اصلی در درمان هپاتیت مزمن داروهای اینترفرون و لامیوودین هستند. لامیوودین یک آنالوگ نوکلئوزیدی است که از سنتز DNA ویروسی جلوگیری می‌کند. این دارو در ابتدا جهت درمان بیماران مبتلا به ایدز مورد استفاده قرار می‌گرفت.

تاکنون مطالعات گوناگونی انجام شده که داروی لامیوودین را در طی مدت‌های مختلف برای بیماران هپاتیت مزمن B تجویز کرده و نتایج آن را مورد بررسی قرار داده است. به طور مثال در مطالعه Dienstag JI و همکارانش در آمریکا گزارش شده که میزان منفی شدن HbeAg و HBV DNA در گروه بیماران تحت درمان با لامیوودین ۳-۴ برابر گروه شاهد بوده است^(۱).

از آنجائی که سرکوب سنتز HBVDNA به طور موقتی است و با قطع زودرس دارو احتمال عود بیماری زیاد است، نیاز به تجویز درازمدت و پی‌گیری اثرات آن در بیماران هپاتیت مزمن B وجود دارد. در این تحقیق هدف، بررسی تأثیر داروی لامیوودین در مصرف

هپاتیت مزمن B یک مشکل بهداشتی در کل جهان است. نزدیک به ۳۵۰ میلیون بیمار مبتلا به آن تاکنون شناسایی شده‌اند. در ایران حدود ۲ میلیون نفر بیمار آلوده به هپاتیت B وجود دارند که از این تعداد حدود ۲۰۰ هزار نفر مبتلا به هپاتیت مزمن B هستند. هپاتیت مزمن می‌تواند در سیر خود منجر به عوارض متعددی از جمله سیروز کبدی، کارسینوم هپاتوسلولار و نهایتاً مرگ شود^(۲).

درمان هپاتیت مزمن B با هدف سرکوب دائمی همانندسازی ویروس و بهبود التهاب کبدی صورت می‌گیرد. شاخص‌هایی که نمایانگر پاسخ به درمان در این بیماران هستند شامل طبیعی شدن سطح سرمی ALT (آلانین آمینو ترانسفراز) سرمی، عدم وجود DNA ویروس در سرم فرد (به وسیله روش PCR)، HbeAg منفی یا بدون ایجاد HbeAb و در نهایت بهبود در وضعیت بافت شناسی کبد می‌باشد^(۱).

Abstract:

The evaluation of paraclinical situation in patients of chronic hepatitis B after one year treatment with Lamivudine

Alavian SM MD, Hatami S MD
(Sm_alavian@alavian-thc.org)

Objective: In respect to prevalence of chronic hepatitis B(CHB) and importance of its treatment as a preventive factor to community transmission of this disease, we designed this study to evaluate liver enzyme and virologic indexes after one year treatment with Lamivudine.

Methods: This research is a single group time series design from the quasi-experimental studies. Eighty CHB patients with elevated ALT, HbeAg or HBV DNA positive and liver histologic changes, whom referred to Tehran Hepatitis Center(2001), were selected. The sequential liver enzyme test were performed at 0,3,6 and 12 month after start of treatment and also HbeAg or HBV DNA were evaluated at 0,6 and 12 month. HBV DNA was evaluated with qualitative Polymerase Chain Reaction(PCR).

Results: Eight patients excluded for not to continue participation regularly. From 72 patients, 63(87.5%) were male. The mean of patients age was 40.2. ALT and AST level decreased in 4 sequential times and both in 12 month were normal. These changes were significant by repeated measurement ANOVA($P<0.001$). Also 66% of patients became HbeAg negative in 12 month and 77.7% became HBV DNA(PCR) negative($P<0.001$). The relation between ALT decrease and history of Interferon therapy was not significant($P=0.64$).

Conclusion: In this study, we found that one year Lamivudin therapy in CHB, cause significant decrease in ALT and AST; it also causes much effect in both HbeAg positive and HbeAg negative patients. History of already Interferon therapy did not affect in response to Lamivudine.

Keywords: Efficiency/ Hepatitis B,chronic /Lamivudine

بیماران مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

همان گونه که ذکر شد در این مطالعه اطلاعات به صورت اندازه‌های تکراری (repeated measurement) کسب گردید و با استفاده از آزمون ANOVA جهت اندازه‌های تکراری و توسط نرم‌افزار آماری SPSS9.05 مورد آنالیز قرار گرفت.

نتایج:

از مجموع ۸۰ بیمار مورد مطالعه ۸ بیمار به دلیل عدم مراجعه منظم و عدم انجام آزمایش‌ها از مطالعه خارج شدند. از ۷۲ بیمار، ۶۳ نفر مرد (۸۷/۵٪) و بقیه زن بودند. میانگین سنی ایشان $40.2 \pm 26/8$ سال بود.

یکساله آن در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن بر مبنای شاخص‌های پاراکلینیکی از جمله آنزیم‌های کبدی و شاخص‌های ویروالوژیکی بوده است.

روش کار:

این تحقیق بر اساس سری‌های زمانی با یک گروه (single group time series design) از مطالعات شبه تجربی (quasi-experimental) انجام پذیرفته است.

روش اجرای مطالعه به این صورت بود که از بین تمام بیماران مبتلا به هپاتیت B که در سال‌های ۱۳۷۹ و ۱۳۸۰ جهت بررسی به مرکز هپاتیت تهران مراجعه می‌کردند، معیار ورود به مطالعه وجود هپاتیت مزمن B بود به عبارتی در بیوپسی قبل از درمان، هپاتیت مزمن در آنها گزارش شده بود. این بیماران که بر اساس سطح افزایش یافته ALT سرم (حداقل ۱/۵ برابر حد طبیعی)، HBeAg مثبت و یا HBV DNA (PCR) مثبت و تغییرات هیستوپاتولوژیکی کبد، هپاتیت مزمن B تشخیص داده می‌شدند، تحت درمان با لامیوودین قرار می‌گرفتند. در این تحقیق معیارهای خروج از مطالعه ابتلای همزمان به HCV و یا HIV بود.

داروی لامیوودین به صورت قرص‌های ۱۰۰ میلی‌گرمی و با دوز ۱۰۰ میلی گرم روزانه برای بیماران تجویز گردید. تمامی بیماران مورد مطالعه از داروی Zefix® ساخت شرکت GlaxoSmithKline استفاده کردند.

لازم به ذکر است که با توجه به منع اخلاقی در عدم تجویز دارو برای بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B که شرایط فوق‌الذکر را داشته باشند، گروه شاهد در این تحقیق انتخاب نگردید و صرفاً گروه درمانی مورد ارزیابی قرار گرفت.

تعداد ۸۰ نفر بیمار با شرایط فوق انتخاب و تحت درمان با لامیوودین قرار گرفتند. این بیماران حداقل به مدت یک سال دارو گرفتند و در طی این مدت آزمایش‌های پاراکلینیکی که شامل آزمایش شمارش کامل خون (CBC) و آنزیم‌های کبدی بود، در نوبت ماه‌های صفر، ۳، ۶ و ۱۲ پس از شروع درمان اندازه‌گیری شد. همچنین آزمایش HBeAg و یا HBV DNA در فواصل ماه‌های صفر، ۶ و ۱۲ ارزیابی گردید. روش اندازه‌گیری HBVDNA با استفاده از روش Polymerase Chain Reaction (PCR) و به صورت کیفی بود. لازم به ذکر است که در آغاز این مطالعه، اکثر بیماران (۶۸ نفر) تحت بیوپسی کبد قرار گرفتند و به دلیل ادامه درمان پس از یک سال از بیوپسی مجدد این بیماران خودداری شد.

بیمارانی که به هر دلیل دارو را مرتب مصرف نکردند و یا برخی آزمایش‌ها را انجام ندادند، از مطالعه خارج شدند. در نهایت به منظور بررسی تغییرات آنزیم‌های کبدی و میزان منفی شدن HBV DNA و یا HBeAg در طی یک سال، اطلاعات به دست آمده از آزمایش‌های

جدول ۱: توزیع فراوانی HBV DNA مثبت و HBeAg مثبت و سطح هموگلوبین و میانگین تعداد گلبول‌های سفید خون (WBC) در بیماران هپاتیت مزمن B در طی درمان با لامیوودین

| قبل از درمان | ماه سوم | ماه ششم | ماه دوازدهم |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| HBeAg مثبت ۲۹/۲ (۲۱/۷۲) | -- | ۱۵/۹ (۱۱/۶۹) | ۴/۱۰ (۷/۶۷) |
| HBV DNA مثبت ۱۰۰ (۷۲) | -- | ۴۵/۶ (۳۱/۶۸) | ۲/۲۴ (۱۶/۶۶) |
| هموگلوبین (gr/dl) ۱۵ ± ۳/۶ | ۱۴/۹ ± ۳/۴ | ۱۴/۹ ± ۳/۶ | ۱۵ ± ۳/۴ |
| گلبول‌های سفید خون ۵۸۴۵ ± ۲۰۶۲/۶ | ۵۸۴۷/۷ ± ۱۸۱۶/۴ | ۶۰۹۷/۱ ± ۲۰۳۸/۹ | ۶۰۳۳ ± ۲۱۴۰/۷ |

اندازه‌گیری از آزمون Cochran استفاده شد. در مورد HBSAg باید ذکر کرد که در بیماران مورد مطالعه هیچ مورد پس از درمان یکساله HBSAg منفی نشدند.

در خصوص HBeAg، کاهش فراوانی موارد مثبت، بر اساس آزمون فوق معنی‌دار بود (Cochran's $Q=22.28$, $df=2$, $P<0.001$). همین اختلاف معنی‌دار نیز در مورد فراوانی موارد مثبت HBV DNA بر اساس آزمون کوکران مشاهده گردید (Cochran's $Q=79.84$, $df=2$, $P<0.001$).

در مورد تغییرات میزان هموگلوبین خون نیز همان گونه که در جدول شماره یک ملاحظه می‌شود، تغییر چندانی، چه در متوسط میزان هموگلوبین و چه در انحراف معیار آن در طی نوبت‌های اندازه‌گیری مشاهده نمی‌شود. بر اساس آزمون ANOVA در اندازه‌های تکراری اختلاف میزان هموگلوبین در دفعات اندازه‌گیری شده، معنی‌دار نبود ($F=0.62$, $df=2.62$, $P=0.58$).

همین مسئله در خصوص تعداد گلبول‌های سفید خون (WBC) نیز در جدول شماره یک نشان داده شده است. در این مورد نیز در طی چهار نوبت اندازه‌گیری شده تغییرات مشخصی قابل مشاهده نبوده و آزمون ANOVA در اندازه‌های تکراری نیز تفاوت معنی‌داری را در دفعات اندازه‌گیری WBC نشان نداده است. ($F=0.552$, $df=2.602$, $P=0.623$)

در رابطه با ارتباط اثر لامیوودین در سطح ALT سرمی بیمارانی که سابقه قبلی مصرف یک دوره اینترفرون را داشتند یا خیر، از بیماران مورد بررسی، تعداد ۳۹ نفر (۵۴/۲٪) بدون سابقه قبلی بودند و ۳۳ نفر (۴۵/۸٪) نیز قبلاً تحت درمان با اینترفرون (یک دوره ۶ ماهه) بودند. در این مطالعه به دلیل عدم استفاده از تصادفی‌سازی (Randomization)، عواملی همچون ALT و AST سرم، جنس و سن در دو گروه با سابقه درمان با اینترفرون و گروه بدون سابقه درمان، یکسان نبود. همان گونه که در جدول ۲ مشخص است میزان ALT سرم قبل از درمان در دو گروه تفاوت معنی‌داری دارند ($P=0.02$). همچنین در هر دو گروه در

کمترین سن ۱۷ سال و بیشترین سن بیماران ۸۰ سال بود. از بیماران ۵۴ نفر (۷۸/۳٪) به صورت بدون علامت (asymptomatic) بودند که به دنبال اهداء خون یا آزمایش‌های معمولی متوجه هپاتیت خود شده بودند و بقیه به دنبال انجام آزمایش پس از علائم زردی و غیره، از بیماری هپاتیت B خود اطلاع یافته بودند.

از لحاظ راه احتمالی انتقال هپاتیت B به بیماران مورد مطالعه در ۲۵ نفر (۳۴/۷٪) هیچ عامل خطر مشخصی یافت نشد و پس از آن بیشترین عامل خطر ابتلاء به این بیماری از طریق مادر به فرزند (۵۵/۶٪) بوده است. راه‌های احتمالی دیگر انتقال در این پژوهش تزریق خون، مجروحیت جنگی، جراحی و تماس جنسی بود.

تغییرات سطح AST سرم در این بیماران که در چهار نوبت (قبل از درمان، ماه‌های ۳، ۶ و ۱۲) اندازه‌گیری گردید. به منظور ارزیابی تغییرات سطح AST از آزمون ANOVA جهت اندازه‌های تکراری استفاده شد. همان گونه که در جدول شماره یک ملاحظه می‌شود متوسط AST سرم بیماران در طی یک سال درمان کاهش نشان می‌دهد (به غیر از مختصری افزایش در ماه دوازدهم)؛ این مسئله بر اساس آزمون ANOVA از نظر آماری معنی‌دار است. ($P=0.024$)

میانگین تغییرات سطح ALT نیز در جدول شماره یک نشان داده شده است؛ همان گونه که ملاحظه می‌شود به غیر از آخرین بار اندازه‌گیری، میانگین سطح ALT کاهش مشخصی را در سه نوبت اول پس از درمان نشان می‌دهد. بر مبنای آزمون ANOVA و $P=0.001$ کاهش سطح ALT سرم در طی درمان از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($P\text{ value}=0.001$, $Df=1.34$, $F=10.063$).

وضعیت HBV DNA (PCR) و HBeAg و HBSAg را در ماه‌های صفر، ۶ و ۱۲ ارزیابی کردیم و همان گونه که در جدول شماره یک نشان داده شده است، فراوانی موارد مثبت در هر دو شاخص ویرولوژیکی به تدریج در ماه‌های پس از درمان کاهش می‌یابد. به دلیل این که در این مطالعه سه متغیر فوق‌الذکر از نوع اسمی دو حالتی (مثبت-منفی) بودند و همچنین اندازه‌ها تکراری بودند، جهت بررسی تفاوت بین دفعات

جدول (۲): توزیع فراوانی HBV DNA مثبت و HBeAg مثبت در بیماران هیپاتیت مزمن B در طی درمان با لامیوودین برحسب سابقه درمان با اینترفرون

| ماه دوازدهم | ماه ششم | ماه سوم | قبل از درمان | | |
|----------------|----------------|--------------|----------------|----------------|--------------|
| (۴/۳۲) / ۱۲/۵ | (۶/۳۲) / ۱۸/۸ | - | (۱۲/۳۳) / ۳۶/۴ | با سابقه INF | HBeAg مثبت |
| (۳/۳۵) / ۸/۶ | (۵/۳۷) / ۱۳/۵ | - | (۱۱/۳۹) / ۲۸/۲ | بدون سابقه INF | |
| (۹/۳۲) / ۲۸/۱ | (۱۳/۳۲) / ۴۰/۶ | - | (۳۳) / ۱۰۰ | با سابقه INF | HBV DNA مثبت |
| (۷/۳۴) / ۲۰/۶ | (۱۸/۳۶) / ۵۰ | - | (۳۹) / ۱۰۰ | بدون سابقه INF | |
| (۳۳) ۴۶/۶±۱۵ | (۳۳) ۳۸/۱±۱۶ | (۳۲) ۴۲/۷±۳۰ | (۳۳) ۸۶/۳±۴۸ | با سابقه INF | ALT سرم |
| (۳۴) ۴۱/۸±۱۲/۲ | (۳۷) ۳۵/۲±۱۶ | (۳۵) ۶۰±۳۱ | (۳۹) ۱۱۶/۱±۵۱ | بدون سابقه INF | |

هیپاتیت مزمن B ارزیابی شد، در مجموع نتایج ذیل کسب گردید. اکثریت بیماران را مردان تشکیل داده بودند و منحنی سنی بیماران نیز نشاندهنده متوسط سنی حدود ۴۰ سال بود. همچنین کلیه این بیماران در حدود سنین بزرگسالی قرار داشتند. در مورد نحوه اطلاع از بیماری همان گونه که ذکر شد بیش از نیمی از بیماران به صورت بدون علامت و اتفاقی متوجه بیماری خود شده بودند.

در خصوص تغییرات آنزیمی که مهمترین آنها ALT می باشد، اشاره شد که در طی مصرف یکساله لامیوودین، از ماه ششم سطح سرمی ALT طبیعی می شود و در پایان ماه دوازدهم ۹۳٪ بیماران ALT طبیعی پیدا می کنند که این سیر کاهشی از لحاظ آماری کاملاً معنی دار بوده است. در مقایسه این مسئله با مطالعات مختلف باید اذعان کرد که با وجود این که مدت زمان تجویز دارو در تحقیقات، بسیار متفاوت است با این حال، تقریباً اکثر آنها کاهش معنی دار ALT سرم به دنبال مصرف لامیوودین را متذکر شده اند همچنان که در سه مطالعه کارآزمایی بالینی، مجموعاً ۷۳۱ بیمار مبتلا به هیپاتیت مزمن که HBeAg مثبت بودند، تحت یک سال درمان با این دارو قرار گرفتند. در این تحقیقات در گروه درمانی ۷۲-۴۱ درصد، ALT سرم طبیعی شده در حالی که فقط ۲۴-۷ درصد در گروه کنترل ALT سرم پس از یک سال طبیعی گردید^(۳-۷).

در مطالعه ای دیگر در چین نیز که در ۱۲۹ بیمار انجام گرفت گزارش شد که پس از مصرف یکساله این دارو در ۶۰/۳٪ از افراد ALT طبیعی شده که این میزان در گروه دارونما تنها ۲۷/۵٪ بود که این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار بود^(۸). مشابه این نتایج در مطالعه ای در ژاپن نیز به دست آمد؛ به این صورت که ALT سرم از ماه ششم به حد کاملاً طبیعی رسید^(۹). در تحقیق ما، متوسط سطح سرمی AST نیز از ماه سوم درمان به حد طبیعی رسید و میزان کاهش در طی یکسال از

طی دوره درمان میزان سطح ALT سرم به غیر از مختصری افزایش در ماه دوازدهم، کاهش داشته است. میزان ALT در ماه ششم درمان در هر دو گروه به حد طبیعی رسیده است. لازم به ذکر است بر اساس آزمون ANOVA به طور کلی میانگین سطح ALT در دو گروه اختلاف معنی داری را نشان نمی دهد (P=0.64) و همچنین اثر متقابل بین سابقه درمان قبلی با اینترفرون و میزان ALT سرم به دنبال مصرف لامیوودین در زمان های مورد بررسی وجود نداشت (P=0.618). همچنین فراوانی موارد HBeAg مثبت و HBVDNA مثبت در طی درمان با لامیوودین چه در گروه با سابقه اینترفرون و چه در گروه بدون سابقه درمان، کاهش یافته است ولی اختلاف موجود بین دو گروه از نظر آماری معنی دار نیست (P=0.45). (جدول ۲)

در بیوپسی به عمل آمده قبل از درمان در بیماران، ۴ نمونه (۵/۶٪) به دلیل ناکافی بودن نمونه قابل بررسی از نظر آسیب شناختی نبود. همچنین از موارد مورد بررسی ۱۰ نفر (۱۴/۷٪) مبتلا به سیروز کبدی بودند. در مجموع میانگین اسکور کبدی بیماران که بر اساس نمره گذاری نادل (Knodell score) بود، ۱۰/۰۴ و انحراف معیار آن ۶/۵ بود. همچنین میانگین نمره stage قبل از درمان در بیماران ۲/۱۲ و انحراف معیار آن ۱/۷ بود و میانگین نمره Grade نیز ۵/۷۷ و انحراف معیار آن ۳/۱ را نشان می داد. ارتباط بین اسکور قبل از درمان و تغییرات سطح سرمی ALT که بر اساس آزمون ANOVA مورد سنجش قرار گرفت نشان داد که اختلاف معنی داری بین اسکور کبدی قبل از درمان و کاهش ALT سرم در طی درمان با لامیوودین وجود ندارد (P=0.32).

بحث:

در این تحقیق که طی آن اثر یکساله لامیوودین بر کاهش آنزیم های کبدی و همچنین منفی شدن شاخص های ویروالوژیکی در بیماران

در سایر مطالعات مرور شده نیز نتایج کمابیش مشابهی با مطالعه

فعلی ما گزارش شده است^(۱۳،۱۲،۸).

در پژوهش حاضر آسیب‌شناختی کبد بیماران قبل از درمان به وسیله نمره‌گذاری نادل (Knodell score) مورد ارزیابی قرار گرفت که نتایج نشان داد، میزان کاهش ALT سرم در طی درمان با مقدار اسکور قبل از درمان ارتباط معنی‌داری ندارد که در سایر مطالعات مرور شده این ارتباط سنجی مشاهده نگردید.

همچنین رابطه کاهش ALT سرم در دو گروه، کسانی که سابقه دریافت اینترفرون داشته و به آن پاسخ نداده‌اند و گروهی که هیچ‌گونه سابقه درمان قبلی نداشته‌اند مورد ارزیابی قرار گرفت. علی‌رغم این که در هر دو گروه پس از درمان با لامیوودین در ماه ششم ALT طبیعی می‌گردد ولی با این حال سابقه قبلی درمان با اینترفرون تأثیری در میزان پاسخ به لامیوودین نداشته است. همچنین در یک کارآزمایی چندمرکزی (multicentral) تعداد ۲۳۸ بیمار هپاتیت مزمن را که به درمان با اینترفرون پاسخ نداده بودند، به سه گروه درمان یکساله با لامیوودین، درمان ۸ هفته‌ای با لامیوودین و پس از آن همراه با اینترفرون و گروه بدون درمان، تقسیم کردند. نتایج این تحقیق نشان داد که بیمارانی که تحت درمان تنها با لامیوودین به مدت یکسال بودند بیشترین پاسخ از نظر منفی شدن HBeAg را داشتند^(۱۴).

با توجه به این که داروی لامیوودین در این بیماران بعد از یک سال ادامه پیدا کرد، نمی‌توان در مورد اثر درازمدت دارو که معمولاً بعد از ۶ ماه از قطع درمان مورد ارزیابی قرار می‌گیرد، اظهار نظر نمود.

نظر آماری معنی‌دار بود.

در خصوص دو شاخص «میزان هموگلوبین خون (Hb)» و «گلبول‌های سفید خون (WBC)» همان‌گونه که مشاهده شد متوسط این دو شاخص تغییرات معنی‌داری را در طی مدت درمان نشان ندادند. البته در سایر تحقیقات مرور شده اطلاعات مربوط به این دو شاخص جمع‌آوری و آنالیز نگردیده بود.

در مورد شاخص‌های ویرولوژیکی در این تحقیق از بین بیماران، ۲۱ نفر HBeAg مثبت بودند که در نهایت پس از یک سال درمان بیش از نیمی از آنها HBeAg منفی شدند که از لحاظ آماری نیز کاملاً معنی‌دار بود. همچنین فراوانی موارد مثبت HBV DNA نیز در طی مدت درمان، همان‌گونه که ملاحظه گردید به طور معنی‌داری کاهش نشان می‌داد. تحقیقات در این خصوص، در طی فواصل زمانی گوناگون انجام شده و نتایج بسیار متفاوتی نیز گزارش شده است. در مطالعه‌ای در هلند پس از یک سال درمان با لامیوودین گزارش شد که ۲۰ درصد موارد HBeAg منفی شده‌اند^(۱۰). در تحقیقی دیگر در ایتالیا نیز ذکر شده که میزان موارد منفی HBeAg در طی درمان با مدت مصرف دارو رابطه خطی افزایش یابنده داشته است و این میزان در مصرف سه ساله به ۴۰ درصد می‌رسد^(۱۱).

در گزارشی مروری توسط Lok & McMahon، گزارش یک تحقیق ذکر شده که در آن ۵۴ بیمار HBeAg منفی را تحت ۲۴ هفته درمان با لامیوودین قرار می‌دهند که ۶۵ درصد ایشان HBV DNA منفی می‌شوند^(۱۲).

منابع:

- 1) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34(6):1225-41.
- 2) ملک زاده رضا، خطیبیان مرتضی، رضوان حوری. هپاتیت ویروسی در جهان و ایران: اپیدمیولوژی، تشخیص، درمان و پیگیری. *مجله علمی نظام پزشکی*، دوره پانزدهم: ۴ (۱۳۷۶).
- 3) Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-63.
- 4) Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:61-68.
- 5) Schalm SW, Heathcote J, Farrell G, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomized trial. *Gut* 2000;46:562-568.
- 6) Perrillo RP, Schalm SW, Schiff ER, et al. Predictors of HbsAg seroconversion in chronic hepatitis B patients treated with lamivudine (abstract). *Hepatology* 1999;30:317A.
- 7) Sokal E. Lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:329-39.
- 8) Yao G, Wang B, Cui Z, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of lamivudine in the treatment of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Chin Med J (Engl)* 1999;112:387-91.
- 9) Ide T, Kumashiro R, Suzuki H, et al. Two-year follow-up study after treatment with lamivudine for chronic hepatitis B: seven cases reported. *Hepatology Research* 17(2000):197-204.
- 10) Van Nunen AB, Janssen HLA, Wolters LMM. Is combination therapy with lamivudine and interferon-alpha superior to monotherapy with either drug?. *Antiviral Research* 52(2001):139-146.
- 11) Rizzetto M, Lagget M. Hepatitis B: therapeutic perspectives. *Forum (Genova)* 2001;11:137-50.
- 12) Rizzetto M. Efficacy of lamivudine in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2002;66(4):435-51.
- 13) Th but D, Zoulim B, Ndre ni T, et al. Sequential Treatment with Lamivudine and Interferon Monotherapies in Patients with Chronic Hepatitis B Not Responding to Interferon alone: Results of a Pilot Study.. *Hepatology* 2001:573-77.
- 14) Schiff E, Karayalcin S, Grimm I, et al. A placebo controlled study of lamivudine and interferon alpha 2b in patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy. *Hepatology* 1998;28:388A.