

معالجه بیماران هیپاتیت مزمن B با لامیوودین:

آیا معالجه طولانی‌تر بهتر است؟

ترجمه از دکتر قدرت‌الله منتظری*

مطالعات بین‌المللی نیز وجود داشته است.

این مطالعه نشان داده است که لامیوودین دارویی بی‌خطر است ولی با مصرف یک سال آن، درصد کمی از HBeAg بیماران منفی می‌شود. در مطالعه آسیایی مقدار ALT قبل از درمان تنها عامل پیش‌بینی (Predictor) مستقل در منفی شدن HBeAg بوده است. با ALT بیش از ۵ برابر ۶۴ درصد بیماران HBeAg منفی شدند با ALT بین ۳-۲ برابر، ۲۶ درصد بیماران HBeAg منفی شدند ولی با ALT کمتر از ۲ برابر نرمال فقط ۵ درصد بیماران HBeAg منفی شدند. اطلاعات مشابهی از یک مطالعه بین‌المللی که در آن اطلاعات از ۴۰۶ بیمار و از چهار مطالعه راندوم و مربوط به نواحی مختلف جهان، جمع‌آوری و آنالیز شد به دست آمد. این مطالعات نشان می‌دهد که همانند اینترفرون پاسخ موفقیت‌آمیز به درمان ضد ویروس لامیوودین بستگی به پاسخ سیستم ایمنی بیمار به HBV دارد.

این ممکن است مربوط به عدم توانایی لامیوودین در از بین بردن CCCDNA باشد، تصویری که RNA پرژنومیک^۵ را می‌سازد. پاک شدن CCCDNA توسط سیستم ایمنی (اعم از لیزسولولی یا غیرلیزسولولی) به نظر می‌رسد، برای منفی شدن HBeAg ضروری باشد. محدودیت اصلی استفاده از لامیوودین ظهور موتان (mutant) جدید مقاوم به دارو است. موتان YmDD بیشترین آن می‌باشد تغییر در قسمت تیروزین-متیونین، اسپارت - اسپاراتات حوزه کاتالیتیک پلی‌مراز اتفاق می‌افتد. ایزولوسین جایگزین متیونین (m552 I) می‌شود. در نتیجه والین جایگزین متیونین (M552V) و جایگزینی والین به جای متیونین موجب جایگزینی متیونین به جای لوسین در قسمت بالا رو نردبان ژن پلی‌مراز می‌شود.

در مطالعه آسیایی ۱۴ درصد و در مطالعه آمریکایی ۳۲ درصد موتان مقاوم به لامیوودین پس از یک سال مصرف این دو دارو پیدا شد. تظاهرات مقاومت به درمان با لامیوودین به صورت ظهور مجدد DNA در سرم می‌باشد، DNAی که قبلاً از سرم پاک شده بود) اغلب بیماران سطح ALT کمتری نسبت به قبل از درمان نشان می‌دهند که خود دلیل بر تولید مثل و تکثیر کمتر تطابقی این ویروس است. ولی ممکن است در برخی از بیماران با عود مجدد بیماری کبدی روبه‌رو شویم.

در یک مطالعه در تایوان ALT ۱۳ نفر از ۴۲ نفر (۴۱ درصد) موتان مقاوم به درمان با لامیوودین در مدت ۲۴ هفته پیگیری بالا رفت. اگرچه بالا رفتن ALT در اغلب موارد بدون علامت بوده است ولی سه بیمار نارسایی کبد پیدا کردند. در مطالعات دیگر عود مرگ‌آور به دلیل موتان

هیپاتیت مزمن B یکی از مهمترین علت‌های بیماری‌های مزمن کبد در جهان است اگرچه واکسیناسیون تعداد مبتلایان را تقلیل داده است ولی هنوز ۳۵۰ میلیون نفر یا حدود ۵ درصد جمعیت کل جهان به این بیماری مبتلا هستند. این بیماران در معرض خطر ابتلا به سیروز کبدی، نارسایی کبد و سرطان هپاتوسلولار کبد قرار دارند. بنابراین قبل از این که بیماری غیر قابل برگشت شود باید هر چه سریع‌تر درمان شوند.

اینترفرون اولین دارویی است که برای معالجه هیپاتیت مزمن B شناخته و مورد قبول واقع شد. اینترفرون آلفا (INF- α) در سرکوب رشد و تکثیر HBV (ویروس هیپاتیت B) و ایجاد فروکش^۱ در هیپاتیت مزمن B مؤثر است. منفی شدن آنتی ژن HBe که به عنوان جواب به درمان توصیف شده است با دریافت ۳ تا ۶ ماه اینترفرون در ۲۰ تا ۴۰ درصد موارد دیده می‌شود. در هر حال اینترفرون داروی گرانی است و عوارض جانبی نامطلوب زیادی دارد.

لامیوودین (EPIVIR, 3TC) که یک داروی ضد ویروس خوراکی است و استفاده از آن در هیپاتیت مزمن B به اثبات رسیده است یک آنانتیومر منفی^{۲،۳} - دی‌نوکسی‌تیاسی‌تیدین است. این دارو در داخل بدن فسفریله شده به صورت فعال (3TC-TP) درمی‌آید که در ساخت DNA با دی‌اکسی‌سایتیدین تری فسفات رقابت می‌کند.

مطالعات بالینی نشان داده است که لامیوودین می‌تواند تا حد ۳-۲ لگاریتم مقدار ویروس را در هیپاتیت مزمن B کاهش دهد. ارزش درمانی و بی‌گزندی این دارو در دو مطالعه تصادفی در ۵۰۱ بیمار با آنتی ژن HBe مثبت که قبلاً هیچ دارویی دریافت نکرده بودند مورد بررسی قرار گرفت. نتیجه این دو مطالعه شبیه به هم بود، اگر چه یکی در آسیا و دیگری در آمریکا انجام شد. بیماران به خوبی لامیوودین را تحمل کردند و جواب به درمان بر پایه برگرداندن سرمی^۳ (از بین رفتن HBeAg و به وجود آمدن HBeAb، منفی شدن DNA HBV از طریق سنجش هیپریداسیون^۴ که حساسیت اندازه‌گیری در محدوده ۱۰^{-۷}-۱۰^{-۶} ژنوم در میلی‌متر یا ۱/۴ Pg-ml را دارا است) صورت گرفت. در این پژوهش بیمارانی که دارونما (پلاسبو) دریافت کرده بودند رقم ۶-۴ درصد را داشتند، ولی در بیمارانی که لامیوودین دریافت کرده بودند رقم ۱۶-۱۷ درصد گزارش شد. منفی شدن HBS آنتی ژن در مطالعه آمریکایی یک نفر (۲٪) و در مطالعه آسیایی صفر بوده است.

بهبود هیستولوژیک لوبول‌های کبد بر طبق نمره‌گیری نودل Knodde (که بر اساس نکروز و التهاب صورت گرفته است) با دو درجه کاهش در ۵۶٪ و ۵۲٪ بیماران تحت درمان وجود داشت که در گروه شاهد در ۲۵٪ و ۲۳٪ بیماران بوده است. نتایج مشابه این بررسی در

مقاوم به درمان لامیوودین گزارش شده است و به نظر می‌رسد در بیماران پیوند کبدی یا هپاتیت B مکرر، زیاده‌تر اتفاق می‌افتد. غالب توجه این است که در مطالعه تایوان در مواردی از بیماران موتان مقاوم به درمان با لامیوودین که ALT بالا دارند HBeAg منفی می‌شود. این اطلاعات به نفع ادامه درمان در بیماران موتان مقاوم به درمان با لامیوودین است. برای اخذ تصمیم ادامه درمان برای همه بیماران نیاز به مطالعه و پیگیری بیماران بیشتری داریم.

بر اساس اطلاعات موجود یک سال درمان با لامیوودین در اغلب موارد می‌تواند ویروس را به صورت طولانی مدت سرکوب کند. با توجه به خوراکی بودن و بی‌ضرر بودن دارو در صورتی که نیاز به درمان طولانی‌تر باشد، استفاده طولانی‌تر از آن منطقی است. ولی برای ارزیابی تأثیر مصرف درازمدت این دارو به سؤالات کلیدی زیر باید پاسخ داده شود:

(۱) آیا ادامه مصرف دارو در بیمارانی که با یک سال مصرف دارو هنوز HBeAg آنها منفی نشده است می‌تواند تعداد بیشتری از آنها را HBeAg منفی کند؟

آیا بیمارانی که ویروس آنها در طولانی مدت سرکوب شده ولی هنوز HBeAg مثبت دارند می‌توانند از این وضعیت سود ببرند؟ کدام زیرگروه از بیماران از مصرف طولانی‌تر دارو سود می‌برند؟

(۲) آیا ارائه مصرف دارو در بیمارانی که HBeAg آنها بعد از یک سال منفی شده است می‌تواند موجب منفی شدن HBeAg و یا بهبود هیستولوژیک کبد شود؟ آیا اگر دارو قطع شود بهبود ادامه پیدا می‌کند؟ (۳) چند درصد از افراد بعد از دو سال مصرف دارو ژنوتیپ مقاوم درمان پیدا می‌کنند؟ اهمیت بالینی سوش‌های مقاوم به درمان با لامیوودین در دراز مدت چیست؟

در جلد فعلی مجله گاستروانترولوژی، لی‌آو و همکاران^۶ در یک مطالعه چندمرکزی آسیایی، تجربه دو سال درمان با لامیوودین را در بیماران هپاتیت مزمن B گزارش دادند. هدف این مطالعه تأثیر درمان دراز مدت (۲ سال) در افزایش تعداد HBeAg منفی و سرکوب دراز مدت ویروس بوده است. در سال اول ۳۵۸ بیمار به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه ۲۵ تا ۱۰۰ میلی گرم لامیوودین و گروه بعدی دارونما دریافت داشتند. برای حصول اطمینان از کور بودن مطالعه سال اول و ادامه درمان بیمار قبل از شکسته شدن کد ۷ سال اول مجدداً به صورت تصادفی تقسیم شدند. بیمارانی که در سال اول ۲۵ میلی گرم و یا ۱۰۰ میلی گرم لامیوودین دریافت می‌داشتند با سیستم تصادفی درمان را ادامه داده و یا این که به نسبت یک به سه، دارویی دریافت می‌داشتند. بیمارانی که در سال اول دارویی دریافت می‌داشتند با روش باز^۸ در سال دوم روزانه ۱۰۰ میلی گرم لامیوودین دریافت داشتند.

در پیگیری هر بیماری که حداقل در دو اندازه‌گیری به فاصله ۴ هفته با افزایش DNA بیش از ۵ پیکوگرم در cc ($>5\text{pg/ml}$) رو به رو می‌شدند، داروی مطالعه متوقف و با روش باز ۱۰۰ میلی گرم روزانه دریافت می‌داشتند. بیمارانی که حداقل در دو ویزیت پشت هم HBeAg

منفی داشتند از مطالعه خارج می‌شدند.

۳۳۴ نفر از ۳۵۸ نفری که در سال اول مطالعه شدند مورد پیگیری قرار گرفتند. تأکید این مطالعه ۲۶۶ نفری هستند که در سال اول لامیوودین دریافت نمودند. در ۹۳ نفر که به مدت ۲ سال ۱۰۰ میلی گرم لامیوودین مصرف کردند، منفی شدن HBeAg از ۱۶ بیمار (۱۷ درصد) در سال اول به ۲۵ نفر (۲۷ درصد) افزایش یافت. در ۱۰۱ بیماری که ۲۵ میلی گرم لامیوودین به مدت ۲ سال مصرف نمودند، منفی شدن HBeAg از ۱۸ نفر (۱۸ درصد) به ۲۵ نفر (۲۵ درصد) افزایش یافت. اگر در نظر بگیریم که هیچ یک از بیماران با HBeAg منفی در سال اول، در سال دوم HBeAg مثبت نشده باشند، ۹ نفر از ۷۷ نفر (۱۲ درصد) با لامیوودین ۱۰۰ میلی گرم روزانه و ۷ نفر از ۸۳ نفر (۸ درصد) با لامیوودین ۲۵ میلی گرم روزانه در سال دوم HBeAg منفی شدند. معلوم نیست که آیا چنین نرخ تصادفی منفی شدن HBeAg در سال سوم نیز اتفاق بیفتد چون بیشتر بیماران (۸۳ درصد) که با سیستم تصادفی می‌بایستی دارویی دریافت نمایند با روش باز در سال دوم لامیوودین دریافت داشتند. در سال دوم منفی شدن خود به خودی HBeAg در ۲۷-۷ درصد بیماران مقاوم به درمان با اینترفرون مشاهده شده است.

در این مطالعه HBeAg ۳ بیمار از ۷ بیمار که در سال دوم دارویی دریافت داشتند از مثبت به منفی تبدیل شد. چون احتمال بهبود بدون درمان در بیماران هپاتیت مزمن B وجود دارد، مطالعات بالینی با استفاده از دارو نما مورد نیاز است. ولی با ورود داروهای جدید مؤثر به بازار استفاده از این گونه موارد غیر اخلاقی است و عملی نمی‌باشد. بنابراین تأثیر درمانی داروی جدید باید با یک داروی استاندارد مقایسه شود. به همین دلیل محققین علاقه‌مندند تا حد امکان در این فرصت مناسب تأثیر لامیوودین را بدانند چون به نظر می‌رسد احتمالاً لامیوودین داروی استاندارد خواهد بود که داروهای جدید را بتوان با آن مقایسه کرد.

در این مطالعه ۱۷ نفر از ۳۴ بیماری که در سال اول لامیوودین HBeAg منفی شدند، یک سال دیگر درمان را ادامه دادند. هیچ کدام از این ۱۷ نفر HBsAg منفی نشدند. PCR برای HBV DNA و بیوپسی کبد در آنها انجام نشد، بنابراین مشخص نیست که آیا در سال دوم ویروس در آنها کمتر شده و یا این که بهبود در بیوپسی کبد پیدا شده باشد. ضمناً مشخص نیست که استفاده اضافی یک سال دیگر از دارو باعث پایدارتر ماندن HBeAg منفی در آنها باشد.

در ۶۴ نفر از ۱۵۴ نفر (۴۰ درصد) که لامیوودین را به طور مرتب به مدت دو سال مصرف کردند، سوش موتان مقاوم به درمان ظاهر شد که شامل ۲۱ (۱۴ درصد) بیمار در پایان سال اول، ۴۱ (۳۱ درصد) بیمار در پایان سال دوم بوده است. در پیگیری مشخص گردید که اغلب این گونه بیماران نسبت به قبل از درمان ALT و HBV DNA کمتری داشته‌اند. به علاوه، HBeAg ۲۳ درصد بیماران، علی‌رغم ظهور سوش موتان، با

ALT کم می‌باشند. حتی ممکن است در مواردی HBeAg نیز منفی شود ولی اثرات دراز مدت و آسیب شناسی هنوز به درستی روشن نیست. ظهور سوش موتان در افراد جوان از اهمیت خاصی برخوردار است چون ممکن است به دلیل مقاومت مشابه با سایر ضد ویروس‌ها معالجه قطعی در آینده امکان‌پذیر نشود. در بیمارانی که در سال اول HBeAg آنها منفی شده است ادامه درمان، کمتر منطقی به نظر می‌رسد. اطلاعات نشان می‌دهد که علیرغم قطع دارو در ۹۰ - ۷۵٪ آنها اثرات مثبت در دراز مدت باقی می‌ماند. بنابراین در بیمارانی که بعد از یک سال درمان در دو آزمایش به فاصله یک ماه از یکدیگر، HBeAg منفی داشته باشند قطع دارو کاملاً منطقی است.

پاک شدن کامل ویروس یا سرکوب مزمن ویروس، با مصرف داروهای موجود به تنهایی، به روشنی در تعداد کمی از بیماران هپاتیت مزمن B رخ می‌دهد. در مقاله سردبیر (Editorial) که در سال ۱۹۷۷ چاپ گردید توصیه شد تا مطالعاتی در مورد استفاده بیش از یک دارو در بیماران هپاتیت مزمن B صورت پذیرد. علیرغم بحث زیاد تعداد انگشت شماری از این مطالعات شروع شده است. در یک مطالعه استفاده از لامیوودین یا اینترفرون با هم موجب منفی شدن HBeAg در تعداد بیشتر از موارد (۲۹ درصد) در مقایسه با اینترفرون به تنهایی (۱۹ درصد) و لامیوودین به تنهایی (۱۸ درصد) شده است. در هر صورت جواب روشنی به دلیل ساختار نارس مطالعه به دست نیامد.

با هدف معالجه کامل و یا فروکش درازمدت بیماری در تعداد بیشتری از بیماران هپاتیت مزمن B به دلیل در دسترس بودن فرآورده‌های جدید محققین و مسئولان کارخانجات سازنده داروها بایستی همکاری بیشتری با همدیگر جهت بررسی بی‌گزندی و کارایی داروهایی که با هم داده می‌شوند داشته باشند تا شاید راهی جهت «درمان» و یا فروکش طولانی مدت در نسبت بیشتری از بیماران حاصل شود.

* - دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان دکتر شریعتی

- ۱ - Remission
- ۲ - Enantiomer of 2', 3' Dideoxy Thiacythidine
- ۳ - Seroconversion
- ۴ - Hybridization
- ۵ - Pregenomic
- ۶ - Liaw et al
- ۷ - کدی که در سال اول به بیمار داده می‌شود و طیب و بیمار از نوع دارو آگاهی ندارند.
- ۸ - Open label

Reference:

A.S.F.Lok "Lamivudine Therapy for Chronic Hepatitis B: Is longer duration of the treatment better?" Editorial: Gastroenterology 2000; 119: 263-266

ادامه درمان منفی شد. اطلاعات فوق نشانگر این است که ظهور سوش موتان از منفی شدن HBeAg ممانعت نمی‌کند و دلیلی بر وخامت بیماری نیست. به هر حال اعداد و ارقام در مطالعه اخیر دلالت بر احتمال افزایش ALT در صورت ظهور سوش موتان را دارد. بنابراین برای فهمیدن اهمیت بالینی ظهور سوش موتان و اثرات دراز مدت آن نیاز به پیگیری بیشتر و انجام بیوپسی‌های کبد مکرر داریم.

پس بیماران هپاتیت مزمن B چگونه باید درمان شوند؟ در بیماران کبدی که کبد آن‌ها نارسا نیست، آن دسته که به لامیوودین جواب می‌دهند (ALT بالا - قبل از درمان) به اینترفرون نیز پاسخ خوب دادند و برعکس. بنابراین در صورت وجود ALT بالا، کم و کیف هر دو درمان باید با بیمار در میان گذاشته شود و درمان ترجیحی در صورت وجود ALT نرمال و یا کمی بالاتر توضیح داده شود. فواید لامیوودین شامل استفاده آسان، عدم اثرات جانبی و قیمت ارزانتر است. با این وجود مشکل اصلی ظهور سوش‌های موتان و معلوم نبودن طول درمان می‌باشد. فواید استفاده از اینترفرون شامل طول درمان مشخص، عدم ظهور سوش موتان و احتمال منفی شدن HBsAg است. ولی در صورت داشتن حق انتخاب، بیماران بسیاری معالجه آسان‌تر را انتخاب خواهند کرد. متأسفانه بعد از یک سال درمان HBeAg فقط ۲۰ درصد بیماران منفی می‌شود. با در نظر گرفتن بی‌ضرر بودن دارو منطقی است که برای بالا بردن نرخ منفی شدن HBeAg دارو را طولانی‌تر ادامه دهیم. لی‌آو و همکاران نشان دادند که تعدادی از بیماران (۱۰ درصد) که در پایان سال اول هنوز HBeAg آنها منفی نشده بود با ادامه یک سال دیگر درمان HBeAg منفی شدند. به علاوه ادامه مصرف لامیوودین در ۴۵ درصد افراد با ظهور ALT بالا که مجبور به ترک درمان بودند موجب برگشت آن گردید. به دلیل عدم وجود کنترل در سال دوم به درستی مشخص نیست که منفی شدن HBeAg اضافی اگر در سال دوم دارویی استفاده نمی‌شد تا چه حد مربوط به استفاده یک سال اضافی دارو و در نتیجه بالا رفتن ALT است. برخی از بیماران که با ترک دارو دچار ALT بالا می‌شوند تا منفی شدن HBeAg پیش می‌روند. پدیده‌ای که در داروهای ضد ویروسی دیگر نیز دیده شده است.

به دلیل عدم انجام بیوپسی کبد در سال دوم در بیماران مورد تحقیق به درستی معلوم نیست که تا چه حد التهاب کبد در بیماران HBeAg مثبت که در آنها ویروس به صورتی مداوم سرکوب شده است تغییر پیدا می‌کند. بنابراین به نظر می‌رسد که عده‌ای از بیماران از درمان طولانی‌تر سود می‌برند. حد سود کجاست و چه زیر گروهی از آن سود می‌برند به درستی معلوم نیست. سود اضافی و زیان ظهور سوش موتان در اخذ تصمیم برای درمان طولانی‌تر باید در نظر گرفته شود. در مطالعه آسیایی نشان داده شده است که در ۱۴ درصد بیماران در سال اول در ۴۰ درصد بیماران در سال دوم و تا ۶۶ درصد بیماران در سال سوم، سوش موتان به وجود می‌آید.

اغلب قریب به اتفاق بیماران با سوش موتان دارای HBV DNA و