

داروی جدید ضد هپاتیت C تلاپره ویر

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

■ مقدمه

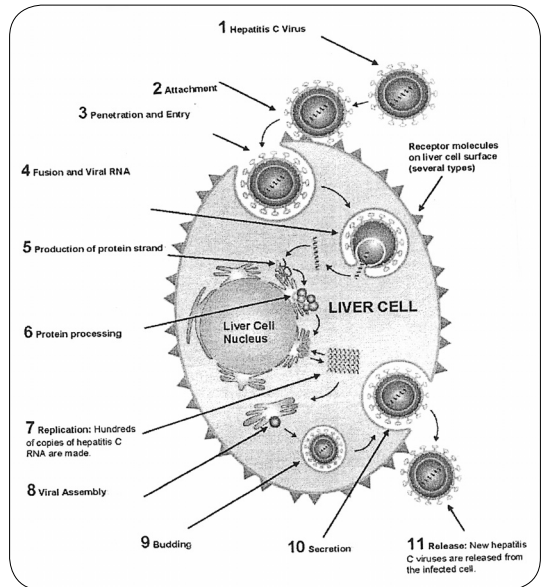
کند. در سال‌های اخیر انتقال از طریق خون یا پیوند عضو به علت استفاده از روش‌های مطمئن Screening خون به ندرت صورت می‌گیرد. نحوه آلوده شده سلول‌های کبدی توسط ویروس هپاتیت C و تکثیر آن در شکل (۱) نشان داده شده است. تخمین زده شده که در دنیا حدود ۳۰۰ میلیون نفر آلوده به ویروس هپاتیت C وجود دارد. هنوز واکسن موثر علیه هپاتیت C ساخته نشده است. فرم حاد هپاتیت C مربوط به ۶ ماهه اول پس از آلوده شدن به HCV است که علائم آن شامل کاهش اشتها احساس خستگی، درد شکم، زردی، خارش و علائم شبیه آنفلوانزا می‌باشد. ویروس هپاتیت C معمولاً ۱

هپاتیت یا التهاب کبد به علل مختلف می‌تواند ایجاد شود. از علل مهم می‌توان به هپاتیت ایجاد شده توسط سموم، بعضی از داروها، بعضی از بیماری‌ها مصرف زیاد الکل و عفونت‌های باکتریایی و ویروسی اشاره نمود. از هپاتیت‌های ویروسی می‌توان هپاتیت ایجاد شدن توسط ویروس‌های هپاتیت A، B، C، D، E را نام برد. هپاتیت C یک بیماری عفونی کبدی است که توسط ویروس هپاتیت C (HVC) ایجاد می‌شود. این عفونت از طریق سوزن‌های تزریق مقاربت جنسی، وسایل جراحی و دندانپزشکی خوب استریل نشده، انتقال خون و پیوند عضو انتقال پیدا

علامت است و اغلب موقع Check up به صورت تصادفی تشخیص داده می‌شود. اغلب بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن دچار التهاب و فیبروز و در موارد پیشرفته سیروز کبدی می‌باشند. درمان در مرحله حاد عفونت با موفقیت همراه بوده و مدت درمان کوتاه‌تر از درمان لازم برای عفونت مزمن است. تاکنون درمان استاندارد برای هپاتیت C استفاده از Peginterferon و ریبویرین بوده است ولی اخیراً تالاپره‌ویر (Telaprevir) برای مصرف همراه با دو داروی قبلی به درمان هپاتیت C افزوده شده است. اگر بیماری درمان نشود بیمار در درازمدت به سیروز کبدی مبتلا می‌شود. عواملی مثل سن، جنس مصرف الکل، عفونت هم‌زمان با HIV و کبد چرب باعث تسریع بروز سیروز می‌شوند. در بعضی از موارد سیروز به نارسایی کبدی، سرطان کبد یا واریس‌های مری و معدی پیشرفت می‌کند.

تا ۳ هفته پس از آلودگی توسط PCR در خون قابل تشخیص است. PCR یا Polymerase Chain Reaction فرآیندی است که طی آن قسمتی از مولکول DNA (یک ژن) کپی‌برداری شده و با تکرار این عمل مقدار زیادی از ژن تهیه شده و کمک به تشخیص وجود ویروس در نمونه خون می‌کند. آنتی‌بادی‌ها علیه ویروس هپاتیت C نیز معمولاً پس از ۳ تا ۱۵ هفته قابل تشخیص هستند. در ۱۰ تا ۶۰ درصد بیماران آلوده شده با HCV، بیمار در طول فاز حاد خود به خود از ویروس پاک می‌شود و مقدار آنزیم‌های کبدی و کلیترانس HCV-RNA پلاسما به حد طبیعی برمی‌گردد که به این فرآیند spontaneous viral clearance می‌شود ولی وجود عفونت مداوم عادی است و عفونت در اغلب بیماران بیش از ۶ ماه طول کشیده و هپاتیت C مزمن نامیده می‌شود که از لحاظ بالینی بدون

شکل ۱ - سیکل زندگی ویروس هپاتیت C
 در سطح سلول‌های کبدی گیرنده‌هایی وجود دارند که ویروس هپاتیت پس از اتصال به آن‌ها وارد سلول‌های کبدی می‌شود (آندوسایتوزیس). در مرحله بعد ویروس پوشش پروتئینی خود را از دست داده (لخت شدن ویروس) و RNA خود را به داخل سلول‌های کبدی آزاد می‌کند. در مراحل بعدی مولکول‌های پروتئین مورد نیاز ویروس و RNA ساخته شده، سپس گردهم آیی (تشکیل پوشش پروتئینی یا کاپسید در اطراف یک کپی از RNA ویروس هپاتیت C) صورت گرفته و ویروس‌های جدید تشکیل و نهایتاً از سلول‌های آلوده آزاد می‌شوند.

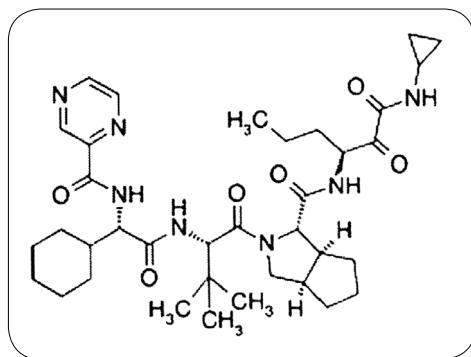


■ تلاپرهویر (Telaprevir)

تلاپرهویر یک مهارکننده پروتئاز است که به طور ویژه‌ای پروتئاز NS3/4A ویروس هپاتیت C را مهار می‌کند. پروتئاز آنزیمی است که ویروس توسط آن مولکول پلی‌پروتئین ساخته شده را شکسته و پروتئین‌های کوچک لازم برای گردهم‌آبی ویروسی (شکل ۱) را ایجاد می‌کند. این دارو اولین داروی ضد هپاتیت C است که در بیماران بدون پاسخ به درمان‌های قبلی موثر می‌باشد. این دارو در سال ۲۰۱۱ برای بیماران مبتلا به ژنوتیپ ۱ هپاتیت C مزمّن توسط FDA تایید شده است. مصرف این دارو همراه با Pegylated interferon و ریباویرین باعث افزایش میزان درمان و کاهش زمان درمان در مقایسه با درمان قبلی شده است. این دارو با نام برند Incivek توسط Vertex عرضه شده است. Boceprevir نیز یک مهارکننده پروتئاز HCV است که توسط کارخانه داروسازی Merck تولید شده و اثر مشابه تلاپرهویر دارد. ساختار شیمیایی

تلاپرهویر در شکل (۲) نشان داده شده است. تلاپرهویر به صورت قرص‌های ۳۷۵ میلی‌گرمی از راه خوراکی همراه غذا مصرف می‌شود و ۸۲ درصد یک دوز این دارو به صورت دست نخورده و متابولیت از راه مدفوع و مقدار کمی نیز از راه ادرار دفع می‌شود.

نیمه عمر تلاپرهویر پس از ایجاد غلظت یکنواخت حدود ۱۰ ساعت است. تلاپرهویر نباید به صورت تک‌درمانی مصرف شود بلکه باید فقط همراه با پیج اینترفرون آلفا و ریباویرین مصرف شود. درمان سه‌تایی (Triple therapy) می‌تواند برای درمان ژنوتیپ ۱ هپاتیت C مزمّن در بزرگسالان مبتلا به سیروز کبدی که قبلاً با داروهای ضد HCV درمان نشده‌اند (treatment naive) یا بیمارانی که با اینترفرون آلفا تنها یا همراه با ریباویرین درمان شده ولی در گروه بیماران SVR قرار نگرفته بلکه در گروه بیمارانی قرار گرفته‌اند که به درمان پاسخ نداده‌اند (treatment failure)، در نظر گرفته شود.



شکل ۲ - ساختار شیمیایی تلاپره ویر

بنابراین، مصرف هم‌زمان آن با داروهایی که عمدتاً توسط سیتوکرم P3A4 متابولیزه می‌شوند، باعث افزایش غلظت پلاسمایی این داروها می‌گردد. از این داروها می‌توان به دیگوکسین، ضدآریمی‌ها مثل آمیودارون، آنتی‌بیوتیک‌ها مثل اریترومايسين ضدسرع‌ها مثل کاربامازپین و ضدقارچ‌ها مثل کتوکونازول اشاره نمود.

■ عوارض جانبی تالپرهویر

از عادی‌ترین عوارض جانبی که ممکن است در ۵ درصد بیماران ایجاد شود می‌توان به بثورات پوستی خارش، کم‌خونی، تهوع و استفراغ، هموروئید اسهال و احساس خستگی اشاره نمود.

بیمارانی که به درمان پاسخ نداده باشند خود در سه زیر گروه Relapser (بار ویروسی قابل مشاهده پس از ۲۴ هفته)، partial responder (بیمارانی که در هفته ۱۲ حداقل $2 \log_{10}$ reduction داشته ولی پس از ۲۴ هفته بار ویروسی قابل مشاهده داشته‌اند) و Null responders (بیمارانی که با ۱۲ هفته درمان کمتر از $2 \log_{10}$ reduction داشته باشند) قرار می‌گیرند. بیماران (Sustained Virological Response) SVR به بیمارانی اطلاق می‌شود که پس از ۲۴ هفته بار ویروسی (viral load) یا HCV RNA آن‌ها غیرقابل مشاهده بوده است.

دوز توصیه شده برای تالپرهویر، ۲ قرص ۳۷۵ میلی‌گرمی (۷۵۰ میلی‌گرم) از راه خوراکی سه بار در روز همراه غذا است. بنابراین، دوز روزانه شامل ۶ قرص (۲۲۵۰mg) می‌باشد. درمان توصیه شده شامل ۱۲ هفته تالپرهویر همراه با peg-IFN و ریباویرین و سپس ۱۲ تا ۳۶ هفته دیگر درمان دوگانه (dual therapy) با peg-IFN و ریباویرین (با توجه به پاسخ بیمار به تالپرهویر) می‌باشد.

درمان دوگانه ۱۲ هفته‌ای معمولاً برای بیمارانی است که در هفته‌های ۴ و ۱۲ بار ویروسی (HCV-RNA) غیرقابل مشاهده باشد. درمان دوگانه ۳۶ هفته‌ای برای بیمارانی است که در هفته‌های ۴ و ۱۲ بار ویروسی قابل مشاهده باشد (1000 IU/ml) یا کمتر). طول مدت درمان در این دو گروه به ترتیب ۲۴ و ۴۸ هفته می‌باشد.

■ تداخل اثر تالپرهویر با داروهای دیگر

تالپرهویر مهارکننده سیتوکرم P3A4 است و

منابع

1. FDA Advisory Committel Briefing Document. Telaprevir for the treatment of Genotype 1 chronic Hepatitis C, 2011; 1-5.
2. Kamol SM. Acute hepatitis C: a systematic review. Am J Gastroenterol 2008; 103(5): 1283-1293.
3. Vertex pharmaceuticals information; 2011: 1-23.