



پروتکل‌های جدید درمان هپاتیت C مزمن

دکتر شیما حتم‌خانی^۱، دکتر افشین شیوا^۱، پریسا داریوش^۲، مهرو قاسم‌پور^۲

۱. گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی ارومیه

۲. دانشجوی داروسازی ارومیه

حدود ۲۵ سال پس از پیشرفت‌هایی که در زمینه درمان بر پایه اینترفرون آلفا (IFN- α) انجام گرفت، ورود داروهای ضدویروس جدید مانند داروهای ضدویروس با اثر مستقیم (DAA^۱) و داروهای مؤثر بر عوامل میزبان HTAS^۲، انقلابی در درمان هپاتیت C ایجاد کردند. این داروها در حضور یا عدم حضور پگ اینترفرون α / ریباویرین منجر به درمان بیش از ۹۰ درصد عفونت‌ها شده‌اند.

توصیه‌های زیر در درمان HCV با توجه به ژنوتیپ با میزان پاسخ‌دهی بالا (بیش از ۹۰ درصد در وزن کمتر از) می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد:

۱ - HCV ژنوتیپ ۱

۱-۲ - دوز ثابت روزانه ترکیب پاریتاپروویر (Paritaprevir) (۱۵۰ میلی‌گرم) / ریتوناویر (۱۰۰ میلی‌گرم) / امبیتاسویر (۲۵ میلی‌گرم) به همراه داسابوویر (Dasabuvir) (۲۵۰ میلی‌گرم) دو بار در روز و ریباویرین روزانه بر حسب وزن (۱۰۰۰ میلی‌گرم در وزن کمتر از ۷۵ کیلوگرم و تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در وزن بالای ۷۵ کیلوگرم) به مدت ۱۲ (غیرسیروتیک) یا ۲۴ هفته (سیروتیک) در

۱-۱ - دوز ثابت روزانه ترکیب لدی‌پاسویر (Ledipasvir) (۹۰ میلی‌گرم) / سفوس‌بوویر

وزن کمتر از ۷۵ کیلوگرم و تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در وزن بالاتر از ۷۵ کیلوگرم) همراه با پگ اینترفرون هفتگی به مدت ۱۲ هفته.

۲ - HCV ژنوتیپ ۲

۱ - ۲ - سفوس‌بوویر روزانه (۴۰۰ میلی‌گرم) و ریبوویرین روزانه بر حسب وزن (۱۰۰۰ میلی‌گرم در وزن کمتر از ۷۵ کیلوگرم و تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در وزن بالای ۷۵ کیلوگرم) به مدت ۱۲ هفته. در بیماران دچار سیروز شده‌اند و یا سابقه شکست با رژیم ریبوویرین و پگ اینترفرون دارند، طول دوره درمان به ۲۰-۱۶ هفته افزایش یابد.

۲ - ۲ - سفوس‌بوویر (۴۰۰ میلی‌گرم) و داکلاتاسوویر (۶۰ میلی‌گرم) روزانه در بیماران سیروتیک و یا بیمارانی که تجربه درمان دارند، به مدت ۱۲ هفته.

۳ - ۲ - در بیمارانی که سابقه شکست درمان با رژیم ریبوویرین و پگ اینترفرون دارند، تکرار درمان با سفوس‌بوویر (۴۰۰ میلی‌گرم) روزانه و ریبوویرین روزانه بر حسب وزن (۱۰۰۰ میلی‌گرم در وزن کمتر از ۷۵ کیلوگرم و تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در وزن بالای ۷۵ کیلوگرم) همراه با پگ اینترفرون هفتگی به مدت ۱۲ هفته توصیه می‌شود.

۳ - HCV ژنوتیپ ۳

در درمان HCV بر اساس ریبوویرین و پگ اینترفرون، برای تمامی بیماران رژیم یکسانی تجویز می‌شد و بیماران بر اساس ژنوتیپ ویروسی در دو گروه درمان سخت و درمان آسان قرار می‌گرفتند. ژنوتیپ‌های ۱ و ۴ به سختی و

ژنوتیپ 1a با یا بدون سابقه شکست درمان قبلی با ریبوویرین و پگ اینترفرون.

۳ - ۱ - دوز ثابت روزانه ترکیب پریتاپرویر (۱۵۰ میلی‌گرم) / ریتوناویر (۱۰۰ میلی‌گرم) / امیتاسویر (Ombitasvir) (۲۵ میلی‌گرم) به همراه داسابوویر (۲۵۰ میلی‌گرم) دو بار در روز به مدت ۱۲ هفته در ژنوتیپ 1b با یا بدون سابقه شکست با رژیم ریبوویرین و پگ اینترفرون. در بیماران سیروتیک اضافه کردن ریبوویرین روزانه بر حسب وزن (۱۰۰۰ میلی‌گرم در وزن کمتر از ۷۵ کیلوگرم و تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در وزن بالای ۷۵ کیلوگرم) توصیه می‌شود.

۴ - ۱ - دوز ثابت روزانه ترکیب داکلاتاسوویر (Daclatasvir) (۶۰ میلی‌گرم) و سفوس‌بوویر (۴۰۰ میلی‌گرم) به مدت ۱۲ هفته. در بیماران سیروتیک اضافه کردن ریبوویرین روزانه بر حسب وزن (۱۰۰۰ میلی‌گرم در وزن کمتر از ۷۵ کیلوگرم و تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در وزن بالای ۷۵ کیلوگرم) توصیه می‌شود. طول دوره درمان در بیمارانی که منع مصرف ریبوویرین دارند تا ۲۴ هفته افزایش یابد.

۵ - ۱ - سفوس‌بوویر روزانه (۴۰۰ میلی‌گرم) همراه با سیمپرویر (Simeprevir) (۱۵۰ میلی‌گرم) به مدت ۱۲ هفته. در بیماران سیروتیک اضافه کردن ریبوویرین روزانه بر حسب وزن (۱۰۰۰ میلی‌گرم در وزن کمتر از ۷۵ کیلوگرم و تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در وزن بالای ۷۵ کیلوگرم) توصیه می‌شود. طول دوره درمان در بیمارانی که منع مصرف ریبوویرین دارند تا ۲۴ هفته افزایش یابد.

۶ - ۱ - سفوس‌بوویر روزانه (۴۰۰ میلی‌گرم) و ریبوویرین روزانه بر حسب وزن (۱۰۰۰ میلی‌گرم در

ژنوتیپ‌های ۲ و ۳ به راحتی درمان می‌شدند. میزان SVR در گروه دوم حتی با درمان کوتاه‌مدت بیش از ۸۰ درصد بود. در رژیم‌های جدید بدون اینترفرون ژنوتیپ ۲ به راحتی درمان می‌شود، در حالی که امروزه با وجود داروهای ضدویروس با اثر مستقیم، درمان بیماران با ژنوتیپ ۳ سخت‌تر از بقیه ژنوتیپ‌ها شده است. ارزیابی اثربخشی سفوس‌بوویر و ریباویرین بر ژنوتیپ ۳ HCV نشان داد که درمان ۱۲ هفته‌ای در بیماران غیرسیروتیک و سیروتیک بدون تجربه درمان قبلی منجر به ایجاد SVR به ترتیب ۶۱ درصد و ۳۴ درصد می‌شود. همچنین میزان SVR در بیماران غیرسیروتیک با تجربه درمان قبلی ۳۴ درصد بود که با درمان ۱۶ هفته‌ای به ۶۳ درصد افزایش یافت. افزایش طول درمان سفوس‌بوویر و ریباویرین به ۲۴ هفته در مطالعه VALENCE ارزیابی شد که مشاهده گردید میزان SVR به ۸۳ درصد افزایش یافت. مقادیر بالاتر SVR در بیماران بدون تجربه درمانی (۹۳ درصد و ۹۲ درصد به ترتیب در بیماران غیرسیروتیک و سیروتیک) و بیماران با تجربه درمانی قبلی و غیرسیروتیک (۸۷ درصد) مشاهده گردید. این نتایج در حالی حاصل شد که در بیماران سیروتیک با تجربه درمان قبلی میزان SVR پایین‌تر (۶۱ درصد) بود. مطالعه Lonestar-2 به بررسی درمان با پگ اینترفرون / سفوس‌بوویر / ریباویرین به مدت ۱۲ هفته در بیماران با ژنوتیپ ۲ و ۳ و سابقه قبلی درمان پرداخته است. در این مطالعه SVR در بیماران HCV با ژنوتیپ ۳، ۸۳ درصد بود و هیچ تفاوتی با گروه پایه سیروتیک نداشت (به ترتیب SVR ۸۳ درصد در برابر ۸۳ درصد). مطالعه دوم درمان

ترکیبی داکلاتاساویر / سفوس‌بوویر را بررسی کرده که در ۱۸ بیمار با HCV ژنوتیپ ۳ بدون سابقه قبلی درمان SVR ۸۹ درصد ایجاد کرده است. گزینه‌های درمانی زیر با کارایی مشابه می‌تواند در بیماران ژنوتیپ ۳ بدون سابقه قبلی درمان و بیمارانی که قبلاً درمان آن‌ها با ریباویرین و پگ اینترفرون با شکست مواجه شده است مورد استفاده قرار گیرد:

۱- ۳- دوز ثابت روزانه ترکیب داکلاتاساویر (۶۰ میلی‌گرم) و سفوس‌بوویر (۴۰۰ میلی‌گرم) به مدت ۱۲ هفته در بیماران بدون سیروز. در بیماران سیروتیک با و یا بدون سابقه درمان، ریباویرین روزانه برحسب وزن (۱۰۰۰ میلی‌گرم در وزن کمتر از ۷۵ کیلوگرم و تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در وزن بالای ۷۵ کیلوگرم) اضافه شده و به مدت ۲۴ هفته ادامه یابد.

۲- ۳- سفوس‌بوویر (۴۰۰ میلی‌گرم) و ریباویرین برحسب وزن (۱۰۰۰ میلی‌گرم در وزن کمتر از ۷۵ کیلوگرم و تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در وزن بالای ۷۵ کیلوگرم) روزانه به مدت ۲۴ هفته.

۳- ۳- سفوس‌بوویر (۴۰۰ میلی‌گرم) و ریباویرین برحسب وزن (۱۰۰۰ میلی‌گرم در وزن کمتر از ۷۵ کیلوگرم و تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در وزن بالای ۷۵ کیلوگرم) روزانه همراه با پگ اینترفرون هفتگی به مدت ۱۲ هفته، در بیماران با ژنوتیپ ۳ بدون سابقه درمان و واجد شرایط دریافت اینترفرون.

۴- HCV ژنوتیپ ۴

۱- ۴- دوز ثابت روزانه ترکیب لدی‌پاسویر (۹۰ میلی‌گرم) / سفوس‌بوویر (۴۰۰ میلی‌گرم) به مدت ۱۲ هفته. در بیماران سیروتیک ریباویرین روزانه برحسب وزن (۱۰۰۰ میلی‌گرم در وزن کمتر

از ۷۵ کیلوگرم و تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در وزن بالای ۷۵ کیلوگرم) اضافه شود. در بیمارانی که منع مصرف ریباویرین دارند طول مدت درمان تا ۲۴ هفته افزایش یابد.

۵- HCV ژنوتیپ ۵

در حال حاضر اطلاعات اندکی برای تصمیم‌گیری در درمان بیماران با ژنوتیپ ۵ یا ۶ موجود می‌باشد و توصیه‌ها شامل موارد زیر است:

۱- ۵- سفوس‌بوویر (۴۰۰ میلی‌گرم) و ریباویرین بر حسب وزن (۱۰۰۰ میلی‌گرم در وزن کمتر از ۷۵ کیلوگرم و تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در وزن بالای ۷۵ کیلوگرم) روزانه به همراه پگ اینترفرون هفتگی به مدت ۱۲ هفته.

۲- ۵- سفوس‌بوویر (۴۰۰ میلی‌گرم) و ریباویرین بر حسب وزن (۱۰۰۰ میلی‌گرم در وزن کمتر از ۷۵ کیلوگرم و تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در وزن بالای ۷۵ کیلوگرم) روزانه به مدت ۲۴ هفته.

۳- ۵- پگ اینترفرون هفتگی همراه با ریباویرین بر حسب وزن (۱۰۰۰ میلی‌گرم در وزن کمتر از ۷۵ کیلوگرم و تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در وزن بالای ۷۵ کیلوگرم) روزانه تا ۴۸ هفته در بیماران واجد شرایط دریافت اینترفرون و بدون تجربه درمانی

۶- ژنوتیپ ۶

۱- ۶- دوز ثابت روزانه ترکیب لدی‌پاسویر (۴۰ میلی‌گرم) / سفوس‌بوویر (۴۰۰ میلی‌گرم) به مدت ۱۲ هفته.

۲- ۶- سفوس‌بوویر (۴۰۰ میلی‌گرم) و ریباویرین بر حسب وزن (۱۰۰۰ میلی‌گرم در وزن کمتر از ۷۵ کیلوگرم و تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در وزن بالای ۷۵ کیلوگرم) روزانه همراه با پگ اینترفرون هفتگی به مدت ۱۲ هفته

۲- ۴- دوز ثابت روزانه ترکیب پاریتاپروویر (۱۵۰ میلی‌گرم) / ریتوناویر (Ritonavir) (۱۰۰ میلی‌گرم) / امبیتاسویر (۲۵ میلی‌گرم) و ریباویرین بر حسب وزن (۱۰۰۰ میلی‌گرم در وزن کمتر از ۷۵ کیلوگرم و تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در وزن بالای ۷۵ کیلوگرم) به مدت ۱۲ هفته در بیماران با یا بدون سابقه شکست با رژیم ریباویرین و پگ اینترفرون. در بیماران سیروتیک درمان تا ۲۴ هفته ادامه پیدا کند.

۳- ۴- دوز ثابت روزانه ترکیب داکلاتاساویر (۶۰ میلی‌گرم) و سفوس‌بوویر (۴۰۰ میلی‌گرم) به مدت ۱۲ هفته. در بیماران سیروتیک ریباویرین روزانه بر حسب وزن (۱۰۰۰ میلی‌گرم در وزن کمتر از ۷۵ کیلوگرم و تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در وزن بالای ۷۵ کیلوگرم) اضافه شود. طول دوره درمان در بیمارانی که منع مصرف ریباویرین دارند تا ۲۴ هفته ادامه پیدا کند.

۴- ۴- سفوس‌بوویر (۴۰۰ میلی‌گرم) روزانه همراه با سیمپروویر (۱۵۰ میلی‌گرم) به مدت ۱۲ هفته. در بیماران سیروتیک ریباویرین روزانه بر حسب وزن (۱۰۰۰ میلی‌گرم در وزن کمتر از ۷۵ کیلوگرم و تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در وزن بالای ۷۵ کیلوگرم) اضافه شود. طول دوره درمان در بیمارانی که منع مصرف ریباویرین دارند تا ۲۴ هفته ادامه پیدا کند.

۵- ۴- سفوس‌بوویر (۴۰۰ میلی‌گرم) و ریباویرین بر حسب وزن (۱۰۰۰ میلی‌گرم در وزن کمتر از ۷۵ کیلوگرم و تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در وزن بالای ۷۵ کیلوگرم)

زیرنویس

1. Direct-acting antiviral
2. Host-targeted agents

منابع

1. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection: World Health Organization; 2014.
2. Au JS, Pockros PJ. Novel therapeutic approaches for hepatitis C. Clin Pharmacol Therap 2014;95 (1):78-88.
3. Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. Gastroenterol 2014;146 (5):1176-1192.
4. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2013;368 (20):1907-1917.

۳-۶- سفوس‌بوویر (۴۰۰ میلی‌گرم) و ریباویرین بر حسب وزن (۱۰۰۰ میلی‌گرم در وزن کمتر از ۷۵ کیلوگرم و تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در وزن بالای ۷۵ کیلوگرم) روزانه به مدت ۲۴ هفته.

با توجه به اثربخشی بسیار بالا و تحمل عالی رژیم‌های بدون اینترفرون، طولانی یا کوتاه کردن درمان بر اساس پاسخ‌دهی بیمار مطالعه نشده و در واقع، برای افزایش احتمال موفقیت درمانی لازم نیست. با این حال با در نظر گرفتن هزینه‌های سرسام‌آور داروهای ضدویروسی با اثر مستقیم، اندازه‌گیری HCV RNA در طول درمان در پذیرش و انگیزه بیماران مفید می‌باشد. HCV RNA باید در شروع درمان، هفته ۲ (ارزیابی پایبندی)، هفته ۴ و هفته ۱۲ یا ۲۴ (پایان درمان) و ۱۲ یا ۲۴ هفته بعد از پایان درمان اندازه‌گیری شود.

