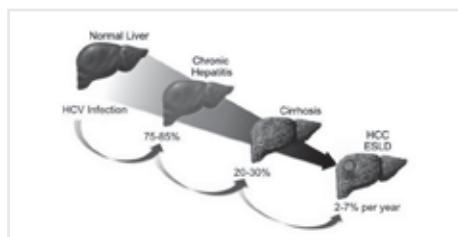


دانستنی‌هایی درباره هپاتیت C و درمان آن

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

درصد مردم جهان (۱۷۰ میلیون نفر) با این ویروس آلوده باشند. سالانه بیش از ۳ میلیون نفر با HCV تماس پیدا می‌کنند که ۱۵ تا ۳۰ درصد آن‌ها خود از ویروس پاک می‌شوند ولی ۷۰ تا ۸۵ درصد آن‌ها دچار هپاتیت مزمن (Chronic hepatitis) می‌شوند که در طولانی مدت می‌تواند منجر به Steatosis (کبد چرب)، Liver scarring (کبد چرب)، Liver cirrhosis (کبد چرب) یا سیروز کبدی و سرطان کبد شود (شکل ۱).



شکل ۱ - اثر آلودگی با HCV بر کبد
HCC= Hepatocellular carcinoma

۱- هپاتیت یک اصطلاح کلی به معنی التهاب کبد است که عامل التهاب می‌تواند، عفونت‌های ویروسی، الکل، مواد شیمیابی مثل داروها و سموم و غیره باشد. هپاتیت C، عبارت از التهاب کبد توسط آلودگی با ویروس هپاتیت C (HCV) است. این ویروس حداقل شش نوع متفاوت دارد که به صورت Viral genotypes شناخته می‌شوند. وقتی آلودگی با ویروس هپاتیت C اتفاق افتاد، سیستم ایمنی بدن علیه آن فعال شده و در ۱۵ تا ۳۰ درصد افراد این سیستم قادر به از بین بردن ویروس و پاک کردن کبد از ویروس شده و به این ترتیب به هپاتیت C حاد خاتمه داده می‌شود ولی در اکثر افراد آلوده شده؛ این ویروس، عفونت مزمن شده و در طول سال‌ها ایجاد التهاب مزمن و آسیب به کبد می‌شود.

۲- آلوده شدن با ویروس هپاتیت C یک مشکل جهانی است و تخمین زده می‌شود که حدود ۳

۶-آلودگی همزمان HIV و HCV (Coinfection)

عادی است و حدود ۵۰ تا ۹۰ درصد افراد مبتلا به آیز که مصرف کننده داخل وریدی مواد اعتیادآور هستند، به هپاتیت C نیز مبتلا می‌باشند.

۷ - تست ضد ویروس هپا تیت C (Anti-HCV test) تستی است که وجود آنتی بادی‌ها علیه ویروس هپاتیت C را در خون شخص نشان می‌دهد. مسلمان در افرادی که سابقه آلودگی با ویروس هپاتیت C داشته باشند، بدن آن‌ها آنتی بادی علیه ویروس تولید کرده است. اگر تست آنتی بادی مثبت باشد، برای مشخص کردن این که شخص هپاتیت C فعال دارد یا نه، اقدام به انجام تست‌های دیگر موسوم به RNA test و PCR test (Polymerase chain reaction test) می‌شود. قسمت اعظم میلیون‌ها نفر افرادی که آلوده به ویروس هپاتیت C هستند، به علت نداشتن علایمی از بیماری، از بیمار بودن خود خبر نداشته و در این زمان، احتمال انتقال ویروس از طریق تماس جنسی وجود دارد.

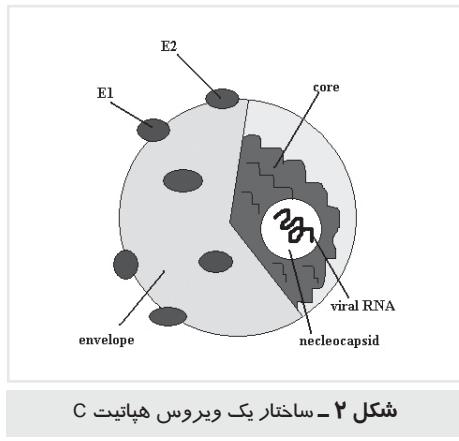
۸- در حال حاضر هنوز واکسن علیه هپاتیت C وجود ندارد. در بیماران مبتلا به آلودگی با HIV ممکن است اقدام به واکسیناسیون با واکسن هپاتیت A و B شود. البته، ویروس هپاتیت A و B ویروس‌های متغروتی هستند که می‌توانند کبد را آسیب زده و کورس هپاتیت C مزمن را پیچیده‌تر کنند. بنابراین، واکسیناسیون علیه هپاتیت A و B، احتمال آسیب رسانی توسط این ویروس‌ها به سلول‌های کبدی را حذف می‌کند. در افراد مبتلا به هپاتیت C، باید در مورد ابتلاء آن‌ها به هپاتیت A و B در گذشته غربالگری شود. اگر آنتی بادی علیه آن‌ها وجود نداشته

وقتی کبد چرب توسعه پیدا کند همراه با التهاب شده و Steatohepatitis ایجاد می‌شود. کبد دچار التهاب به الكل حساس می‌شود. سیروز بیماری آهسته پیش‌رونده کبدی است که در آن جای بافت سالم کبد را بافت Scar گرفته و در نهایت کبد را عاجز از انجام فانکشن یا عملکرد خود می‌کند. بافت اسکار، جریان خون از کبد را مختل کرده و کبد را عاجز از مقابله با عمل کرد مناسب با مواد غذایی، هورمون‌ها، داروها و سموم می‌کند.

۳- هپاتیت C یک بیماری کبدی مسری است که از یک شخص به شخص دیگر منتقل می‌شود و انتقال از طریق خون آلوده صورت می‌گیرد. ویروس هپاتیت C هم‌چنین می‌تواند به ندرت از طریق مایعات بدن از جمله بزاق و Semen افراد آلوده منتقل شود. ویروس می‌تواند در دوران حاملگی از مادر به بچه منتقل شود.

۴- HCV انواع یا ژنوتیپ‌های مختلف دارد. در آمریکا و اروپا عمدتاً ژنوتیپ ۱a و ۱b و ۲ ژنوتیپ‌های شایع هستند. ژنوتیپ‌های ۱ و ۲ در سایر کشورهای جهان نیز ایجاد بیماری می‌کنند ولی ژنوتیپ‌های دیگر عمدتاً در خاورمیانه، آسیا و آمریکا ایجاد عفونت می‌کنند. ژنوتیپ‌های مختلف حساسیت‌های متفاوت به درمان‌های ضد ویروسی دارند.

۵- علایم و نشانه‌های هپاتیت C مزمن شامل احساس خستگی، کم اشتهايی، به آسانی دچار خونریزی شدن و کبود شدن بدن، زرد شدن پوست و چشم‌ها (زردی یا یرقان)، تیره شدن رنگ ادرار، خارش در پوست، آسیب (آب آوردن شکم)، تورم در ساق پا، کاهش وزن، تیرگی شعور، چرت و اختلال تکلم (آنفالوپاتی کبدی) می‌باشند.



(NSP) و پروتئین های غیرساختاری (Core, E1, E2, NS5B, NS5A, NS4B, NS3, NS2) مثل NS4A، NS4B، NS3، NS2 تولید می کند که هریک از این ها نقش مؤثری در تکثیر RNA ویروس و فراهم کردن شرایط assemble و در نهایت ایجاد mature virus را دارند (شکل ۳).

۱۳- درمان هپاتیت C سابقاً محدود به مصرف اینترفرون آلفای پجیلیت شده (Pegylated Interferon-alpha) و ریباویرین (Ribavirin) بود. با این داروها، فقط در ۵۰ درصد افراد مبتلا به ژنوتیپ ۱ یا ۴، ۱۲ هفته پس از پایان دروه درمان، نشانه های بیماری غیر قابل رویت بود. معنی میزان (SVR) sustained virologic response حدود ۵۰ درصد بود. در افراد سالخورده و بیماران آمریکایی - آفریقایی تبار که هم‌زمان با هپاتیت C، آلودگی HIV نیز داشتند، میزان ۱۲ SVR پایین تر بوده است. مضاف بر این که هم اینترفرون و هم ریباویرین در تعدادی از بیماران، اثرات جانبی مانند افسردگی، همولیز، پانسیتوپنی و حتی مقاومت به

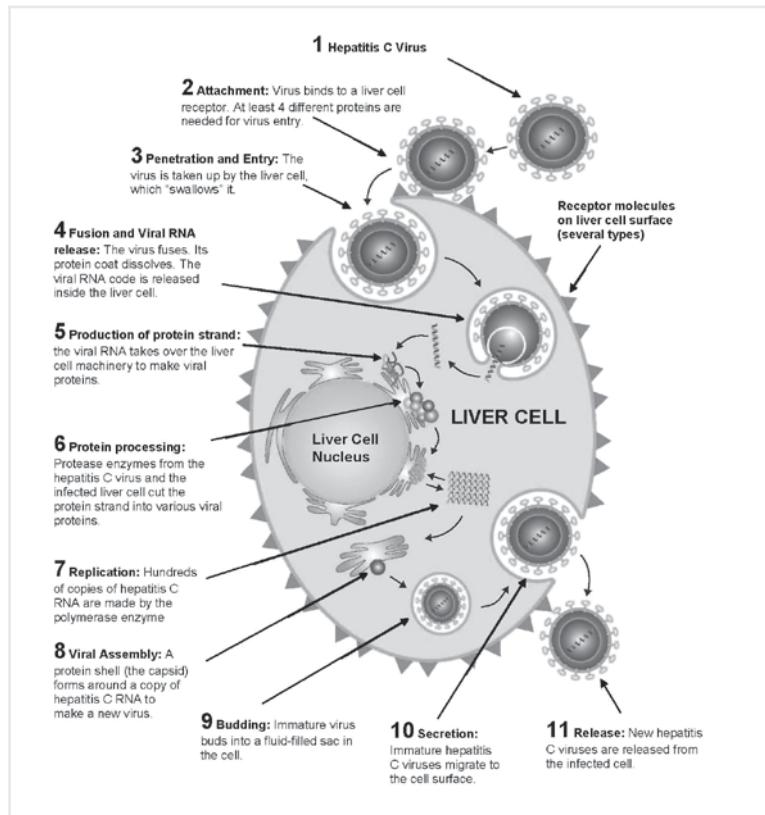
بشد، باید با واکسن هپاتیت A و B و واکسینه شوند.

۹- واکسن هپاتیت A حاوی ویروس کشته شده هپاتیت A است که سیستم ایمنی را تحریک به تولید آنتی‌بادی علیه ویروس هپاتیت A کرده و باعث غیرفعال شدن ویروس قبل از ایجاد عفونت می‌شود. این واکسن با نام برد Havrix تولید شده و دو بار به فاصله ۶ ماه عضلانی تزریق می‌شود.

۱۰- واکسن هپاتیت B از آنتی‌ژن های ویروس هپاتیت B ساخته شده و بدن را تحریک به تولید آنتی‌بادی علیه ویروس B می‌کند. در این واکسن، ویروس زنده وجود ندارد. این واکسن با نام برد Engerix تولید شده و در سه نوبت (دوز دوم دو ماه بعد از دوز اول و دوز سوم ۴ ماه بعد از دوز دوم) به صورت عضلانی تزریق می‌شود. واکسن توام هپاتیت A و B با نام برد Twinrix نیز به صورت سه دوز در عرض ۶ ماه تزریق می‌شود.

۱۱- امروزه برای پیشگیری از ابتلاء به بیماری هپاتیت B، بچه ها از موقع تولد تا ۱۶ الی ۱۸ ماهگی واکسینه می‌شوند.

۱۲- مشخصات ویروس هپاتیت C: ویروس هپاتیت C متعلق به خانواده flaviviridae است. ویروس حاوی یک هسته مرکزی (Core) حاوی مواد ژنتیکی است که توسط یک پوشش پروتئینی (Capsid) و یک پوشش لیپیدی پوشانده شده است. گلیکوپروتئین های E1 و E2 در پوشش چربی ویروس قرار دارند (شکل ۲). وقتی ویروس هپاتیت C وارد یک سلول میزبان می‌شود ابتدا یک پروتئین بزرگ مرکب از ۱۱۰۰ اسید آمینه می‌سازد. سپس این پلی پروتئین توسط آنزیم های مختلف شکسته شده و پروتئین های ساختاری (SP) مثل پروتئین



شکل ۳ – چرخه تکثیر ویروس هپاتیت C در داخل یک سلول کبدی

برای درمان هپاتیت C اینترفرون همراه با ریباویرین (RBV) خوارکی استفاده می شد، ولی امروزه عموماً همراه داروهای جدید تایید شده برای هپاتیت C مصرف می شود. امروزه در آمریکا داروهای خوارکی جدید جای مصرف اینترفرون آلفا را گرفته اند و از آن دیگر برای ژنوتیپ های ۱ و ۲ و ۴ استفاده نمی شود ولی برای ژنوتیپ ۳ استفاده می شود. انتظار می رود که در کشورهای دیگر نیز با فراهم شدن داروهای خوارکی جدید، مصرف اینترفرون کاهش پیدا کند.

انسولین ایجاد می کند.

۱۴- اینترفرون آلفا یک پروتئین است که بدن آن را برای مقابله با عفونت تولید می کند. امروزه با استفاده از تکنیک های نوترکیب اینترفرون آلفا به صورت دو زیر نوع ۲a و ۲b تولید می شوند که تنها تفاوت آن ها در نوع اسید آمینه شماره ۲۳ می باشد که در نوع ۲a و ۲b به ترتیب لا یزین و آرژینین می باشد. نوع pegylated آن نوع طولانی اثر اینترفرون است که از راه تزریق مصرف می شود. سابقاً

۱۷ - داروهای مستقیم عمل کننده (DAAAs) مستقیماً بر ویروس هپاتیت C اثر کرده و تکثیر آن را متوقف می‌کنند. در سال ۲۰۱۱، دو داروی جدید از این گروه توسط FDA آمریکا تایید شدند که عبارت از بوسه پره ویر (Victral) و تلابرپه ویر (Incivek®) بودند. این داروهای مهارکننده پروتئاز، در بیماران مبتلا به آلدگی با ژنتوتیپ ۱ ویروس هپاتیت C به تهایی کارآیی ندارند و بنابراین، به صورت مبتلا به آلدگی با ژنتوتیپ ۱ ویروس هپاتیت C به تهایی کارآیی ندارند و بنابراین، به صورت همراه PegIFN- α و RBV مصرف می‌شوند با پیدایش رژیم درمانی INF-free از سال ۲۰۱۴.

۱۸ - سیمه پره ویر (Simeprevir) اولین داروی مهارکننده پروتئاز Once-daily Olyso ۲۰۱۳ با نام برنده FDA توسط تایید شد. این دارو ابتدا همراه اینترفرون و ریباویرین مصرف می‌شد ولی با کشف داروی جدید تری در سال نام سوفوس بوویر، (Sovaldi®) در نهایت در سال ۲۰۱۴ مصرف توانم سوفوس بوویر و سیمه پره ویر را به عنوان یک رژیم All-Oral تایید نمود. سوفوس بوویر به صورت قرص‌های Once-daily برای درمان آلدگی با هپاتیت C با ژنتوتیپ‌های ۱ و ۲ و ۳ و ۴ تایید شده و اولین دارویی است که موجب درمان بیماران آلدگی به هپاتیت C با ژنتوتیپ ۲ و ۳ بدون استفاده از اینترفرون می‌شود. عموماً اگر بیمار مشکلی برای درمان با اینترفرون نداشته باشد، اینترفرون، ریباویرین و سوفوس بوویر به مدت ۱۲ هفته برای درمان هپاتیت C با ژنتوتیپ ۱ و ۴ مصرف می‌شوند. اگر بیمار برای مصرف اینترفرون مشکل غیرقابل قبول داشته باشد بیمار با سوفوس بوویر و ریباویرین به مدت ۲۴ هفته

۱۵ - مکانیسم اثر اینترفرون آلفا در مقابله با ویروس هپاتیت C به این صورت است که پس از اتصال آن به گیرنده خود در سطح سلول‌های کبد از طریق فعال کردن ژن‌های ویژه‌ای یک وضعیت ضدویروسی (antiviral state) در داخل سلول ایجاد می‌کند به‌طوری که تکثیر ویروس مهار شده و تجزیه شدن RNA ویروس افزایش یافته و آسیب به سلول توسط ویروس کم می‌شود. اینترفرون آلفا همچنین باعث تحریک پاسخ‌های ایمنی Cell-mediated شده و در نهایت سلول‌های کبدی آلدگی به ویروس را هدف قرار داده و از این طریق باعث کاهش سلول‌هایی می‌شود که محل تکثیر ویروس‌های درون سلولی بوده و مسؤول دوام عفونت با ویروس می‌باشند. بنابراین، می‌توان گفت که اینترفرون‌ها اثر ضد ویروسی غیر مستقیم روی HCV دارند. ریباویرین عمدهاً از طریق مهار اینوزین منوفسفات دهیدروژناز و مهار مستقیم NS5B polymerase عمل می‌کند.

۱۶ - امروزه درمان هپاتیت C دچار تحولی امیدوارکننده شده به‌طوری که کشف داروهای موسوم به داروهای ضد ویروس مستقیم عمل کننده یا direct-acting antiviral agents (DAAs) ما را قادر به رسیدن به هدف درمان یعنی پاک کردن بدن از ویروس کرده است. با این داروها، در ضمن اثرات جانبی ناشی از درمان کاهش یافته و دوره درمان کوتاه‌تر شده است. انتخاب دارو و طول دوره درمان بستگی به ژنتوتیپ ویروس هپاتیت C و وضعیت کبد بیمار دارد. به نظر می‌رسد که در آینده نزدیک، این داروها رویایی جهان بدون هپاتیت C را محقق خواهد کرد.

۲۲ - سه فرآورده جدید All-oral و IFN-free دیگر مورد تأیید FDA برای درمان هپاتیت C با ژنوتیپ ۱ با اسامی برنده Viekira pak، Dakliza و Technivie در بازار مصرف وجود دارند.

۲۳ - Viekira pak در ترکیب خود ۳ داروی ضد ویروس دارد:
اومبی تاسویر (Ombitasvir)، پاری تاسویر (paritasvir) و ریتناویر (Ritonavir) است که همراه با قرص Dasabuvir بسته‌بندی (Copakeged) می‌شود. اومبی تاسویر مهارکننده NS3/4A، پاریتاسویر مهارکننده پروتئاز HIV و ریتوناویر مهارکننده CYP3A4 و داسابوویر مهارکننده NS5B هستند. ریتوناویر داروی ضد AIDS است ولی همراه سایر مهارکننده‌های پروتئاز برای درمان هپاتیت C نیز مصرف می‌شود. Viekira Pak در بررسی‌های بالینی برای درمان هپاتیت C با ژنوتیپ ۱a و ۱b در بیماران تازه (Naive-patients) که تجربه درمان با داروهای هپاتیت را ندارند، در بیمارانی که از قبل تجربه درمان را دارند (Experienced to treatment) و بالاخره بیماران با cirrhosis که کبد آن‌ها آسیب دیده ولی هنوز قادر به انجام اغلب وظایف خود می‌باشد مصرف شده و در ۹۷ درصد بیماران ایجاد بهبودی کرده است. یعنی فرآورده در بیماران با سیروز پیشرفتی Decom-pensated که کبد آن‌ها قادر به انجام فانکشن‌های خود نمی‌باشد و بیمار دچار خستگی، بی اشتہایی، تهوع، یرقان، کاهش وزن، خونریزی و درد معده می‌باشد، نباید مصرف شود.

درمان می‌شود.

۱۹ - سوفوس بوویر اولین داروی ضد هپاتیت C بود که توسط FDA در بیماران با آلدگی همزمان با HIV و HCV تأیید شد.

۲۰ - فرآورده جدید به نام برنده Harvoni در سال ۲۰۱۴ توسط FDA برای درمان هپاتیت C با ژنوتیپ ۱ (عادی‌ترین شکل بیماری در آمریکا) را تأیید کرد که هر قرص آن حاوی ۴۰۰ میلی گرم سوفوس بوویر و ۹۰ میلی گرم داروی جدیدی به نام Ledipasvir (لدى پاسویر) است. این فرآورده در عرض ۱۲ هفته در ۹۴ درصد بیماران ایجاد بهبودی کرده است، بدون این که همراه آن ایترافرون تزریقی یا ریباویرین خوارکی استفاده شود.

۲۱ - امروزه سوفوس بوویر همراه سیمه‌پره ویر نیز به صورت قرص‌های یک بار در روز برای درمان هپاتیت C مصرف می‌شود. در حالی که قبل از کشف سوفوس بوویر، سیمه‌پره ویر همراه ریباویرین و ایترافرون مصرف می‌شد.

سوفوس بوویر پس از تری فسفاته شدن، از طریق مهار NS5B (پلی مراز RNA ویروس) باعث مهار سنتز RNA ویروس می‌شود. سیمه‌پره ویر یک مهارکننده NS3/4A protease است و بنابراین، از طریق مهار سنتز پروتئین باعث جلوگیری از viral maturation می‌شود. مصرف توأم آن‌ها با دو مکانیسم متفاوت اثر ضدویروسی سینرژیستیک Fixed-dose ایجاد می‌کند. در مورد فرآورده دیگر combination مثل Harvoni نیز ایجاد سینرژیسم ضد ویروسی صادق است. سوفوس بوویر از طریق مهار NS5B و لدی پاسویر از طریق مهار NS5A عمل می‌کند.

۵۸ و ۶۹ درصد بوده است. عادی ترین عارضه جانبی داکلینزا همراه با سوفوس بوویر، احساس خستگی و سردرد بوده است. در بیماران تحت درمان با آمیودارون (داروی ضد آریتمی)، مصرف سوفوس بوویر توصیه نمی شود.

۲۶ Zepatier - گرازوپره ویر (Grazoprevir) و الباسویر (Elbasvir) است. هر قرص این فرآورده Fixed dose حاوی ۵۰ میلی گرم الباسویر و ۱۰۰ میلی گرم گرازوپره ویر می باشد. FDA آمریکا زapatier را همراه با ریباویرین یا بدون ریباویرین برای درمان HCV با ژنوتیپ ۱ و ۴ در افراد بزرگسال تأیید کرده است.

گرازوپره ویر یک مهارکننده NS3/4A است، در حالی که الباسویر یک مهارکننده قوی NS5A می باشد. مطالعات نشان داده که Zapatier در مواردی از هپاتیت C، مثل بیماران مبتلا به سیروز، بیماران با آلدگی همزمان با HCV و HIV، بیماران مبتلا به بیماری کلیوی پیشرفت که سابقاً مشکل درمان داشته، مؤثر است.

۲۷ - مطالعات نشان داده که گرازوپره ویر همراه با الباسویر در درمان HCV کارآیی بالایی (high efficacy) دارد. بدون توجه به عواملی مثل ژنوتیپ، سیروز و شکست توسط درمان های قبلی، HIV Coinfection و نارسایی کلیوی، با این داروها میزان SVR12 بالا بوده است. نشان داده شده که اضافه کردن ریباویرین به درمان با Zapatier باعث افزایش قابل توجه در SVR12 می شود ولی استفاده از رژیم درمانی Rivaverin-Free (بدون استفاده از RBV) سالمتر و کم عرضه تر بوده است. در یک

۲۴ - در ترکیب Technivie® همان ۳ داروی موجود در فرآورده Viekira pak وجود دارد. این فرآورده همراه ریباویرین برای بیماران مبتلا به آلدگی با HCV با ژنوتیپ ۴ که بدون سیروز باشند تأیید شده است. این درمان، اولین درمانی است که بدون اینترفرون برای هپاتیت C با ژنوتیپ ۴ مؤثر است. RBV + Technivie در مدت دوازده هفته در ۱۰۰ درصد بیماران مبتلا به هپاتیت C با ژنوتیپ ۴ ایجاد بهبودی کرده است. مهم ترین عارضه این درمان احساس خستگی و ضعف در بیمار، تهوع، بی خوابی و خارش می باشند.

۲۵ Daklinza® (داکلینزا) نام برنده دارویی به نام داکلاتاسویر (Daclatasvir) است که یک داروی DAA بوده و همراه با سوفوس بوویر برای درمان هپاتیت C با ژنوتیپ ۳ مورد تأیید قرار گرفته است. داکلینزا، اولین دارویی است که بدون مصرف اینترفرون یا RBV در ژنوتیپ ۳ مؤثر است. در یک بررسی روی بزرگسالانی که مبتلا به هپاتیت C بودند (بیماران Treatment-naive و Treatment-naive experienced) بیماران ۱۲ هفته روزانه ۶۰ میلی گرم داکلاتاسویر و ۴۰۰ میلی گرم سوفوس بوویر دریافت کرده و ۱۲ هفته بعد از درمان، خون آنها فاقد ویروس هپاتیت C بوده که نشان دهنده ایجاد بهبودی می باشد. به عبارت دیگر، یک SVR12 (Sustained virologic response) ایجاد شده است. نتایج SVR در چهار گروه بیمار، یعنی بیماران Treatment naive بدون سیروز، بیماران Treatment naive با سیروز، بیماران Treatment-experienced بدون سیروز و بیماران Treatment-experienced با سیروز، به ترتیب ۹۸٪

هپاتیت B مزمن از داروهای مختلف مثل ایترافرون آلفا - 2b (Intron A)، ایترافرون پجیلید (pegasys)، تنوفوویر (Viread)، لامیودین (Baraclude)، ان تکاویر (Epivir) و آدفوویر (Hepsera) استفاده می‌شود.

مطالعه بالینی نشان داده شده که استفاده از گرازوپره ویر، الباسویر همراه سوفوس بوویر برای درمان بیماران آلوده با ژنوتیپ ۳ بدون سیروز بهبودی ۱۰۰ درصد و در بیماران سیروزی بهبودی ۹۱ درصد ایجاد کرده است.

۲۸- داروهای ضد هپاتیت B: برای درمان

منابع

1. Kohler JJ. Nettles JH. Approches to hepatitis C treatment and cure using NS5A inhibitors. Infect Drug Resist 2014; 7: 41-56.
2. Mayo clinic staff. Hepatitis, 2016.
3. Melo CE. Araujo SA. Baron AA. Basic aspects of the treatment for hepatitis C: Mechanism of action of interferon alpha and Ribavirin and the Bases of individualization. Brazil J Infect Dis 2007; 1: 43-44.
4. Perrillo R. Benefits and risks of interferon therapy for Hepatitis B. Hepatology 2009; 49: S 103-S 111.
5. Pockros PJ. New direct acting antivirals in the developments for hepatitisc. Therap Adv Gastro enteral 2010; 3(3): 191-202.
6. Surawera D. Weeratunga A. Saab S. Spotlight on grazoprevir-elbasvir once- daily combination and its potential in the treatment of hepatitis C. Drug Design Devel Ther 2016; 10: 2119-2127.