گوارش/ دوره ۲۲، شماره۳/ پاییز ۱۳۹۶/ ۱۸۵-۱۸۲

راهنمای درمان هپاتیت سی در ایران
انجمن متخصصین گوارش و کبد ایران
(بازبینی سال ۱۳۹۶)

دکتر شاهین مرآت

همانطور که مطلع هستید در طی چند سال اخیر با ورود داروهای جدید هپاتیت سی به بازارهای جهان و ایران درمان این بیماری متحول شده است. درمان به حدی ساده، مؤثر و بدون عارضه شده که هم اکنون چشم امید به ریشه کنی این بیماری داریم.

در طی این چند سال تقریبا هر شش ماه یک داروی جدید وارد بازار شده و این امر همراه با تغییرات سریع راهنماهای بین المللی، موجب درجاتی از سردرگمی پزشکان شده است. تبلیغات نه چندان علمی برخی از شرکت های دارویی نیز به این سردرگمی افزوده است.

راهنماهای بین المللی عمده شامل راهنمای آمریکایی American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) و راهنمای اروپایی European Association for the Study of the Liver (EASL) می باشند که هر کدام ده ها صفحه بوده که به طور دایم در حال تغییر می باشند. سازمان های دیگری مانند WHO و APASL نیز راهنماهای خود را دارند.

لذا در صدد بر آمدیم با همکاری پژوهشکده بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران خلاصه ای از این راهنماها را با در نظر گرفتن مطالعات ایرانی جهت استفاده پزشکان کشور تهیه شود. در راهنمای زیر فقط داروهایی که در ایران موجود است آورده شده و از تجربیات و مطالعات ایرانی استفاده شده است.

لازم به یاد آوری است که همانند بقیه راهنماها همیشه موارد استثنایی وجود دارد که با توجه به شرایط بیمار تصمیم گیری می شود.

در پایان خلاصه ای از مطالعات ایرانی چاپ شده یا در حال اجرا آورده شده است. این مطالعات، بخصوص مورد آخر، مبنایی برای تهیه راهنمای زیر بوده اند.

مقدمه:

- هپاتیت سی ژنوتیپ های مختلف دارد.
- در ایران ژنوتیپ های ۱ و ۳ شایع هستند که با شیوع حدوداً ۶۰٪ و ۴۰٪ دیده می شوند.
- حدود ۴۰٪ عفونت های حاد HCV در ایران بدون درمان خوب می شوند. در این موارد HCV Ab مثبت باقی می ماند ولی HCV RNA و HCV Core Antigen منفی است.

تشخیص:

- HCV Ab مثبت (چه ELISA چه RIBA) لزوما به معنای عفونت فعال نیست و بایستی حتما با HCV RNA یا HCV Core Antigen تأیید شود.
- HCV RNA PCR مثبت-چه کیفی (مثبت-منفی) چه کمی (شمارش ویروسی) به معنای عفونت فعال بوده و برای شروع درمان کافی است.
- HCV Core Antigen روش تشخیصی دیگری می باشد که کمتر در ایران انجام می شود. مثبت بودن آن به معنای عفونت فعال بوده و برای شروع درمان کافی است و نیازی به PCR نیست.

اقدامات قبل از شروع درمان:

- **تعیین این که آیا بیمار سیروز دارد یا خیر**
  - گاهی سیروز واضح است (مثلاً وجود اسپلنومگالی یا آسیت)
  - اگر بیمار سیروز واضح نداشته باشد فایبرواسکن بهترین روش تشخیصی است. عدد ۱۲/۵ KPa یا بیشتر به معنای سیروز است.
  - اگر فایبرواسکن در دسترس نباشد یا بیمار مشکل هزینه داشته باشد و پلاکت بیشتر از ۱۵۰,۰۰۰ باشد و ALT هم بیشتر از AST باشد می توان بیمار را غیرسیروزی فرض کرد. می توان از روش هایی مثل APRI یا FIB4 هم استفاده کرد.
  - نمونه برداری کبد لزومی ندارد.

- **بررسی کارکرد کلیه**
  - تست creatinine به تنهایی کافی است. اگر creatinine کمتر از ۲/۵ الی ۳ باشد می توان درمان های زیر را به راحتی استفاده کرد. در غیر این صورت بیمار را به مراکز تخصصی ارجاع دهید.

- **بررسی تداخلات دارویی**
  - تنها دارویی که تداخل بسیار جدی دارد Amiodarone است.
  - سایت http://hep-druginteractions.org/checker برای بررسی تداخلات دارویی بسیار مفید است

- **شمارش ویروسی و تست ژنوتیپ**
  - اگر از درمان های Pangenotypic استفاده می شود الزامی نیست و در تعیین مسیر درمانی نقشی ندارد ولی در صورت توانایی مالی بیمار بهتر است انجام شود.
  - اگر از درمان های non-Pangenotypic استفاده می شود الزامی است.

- **بررسی عفونت همزمان با ویروس هپاتیت بی**
  - بررسی HBsAg کافیست. در صورت مثبت بودن به الگوریتم پیوست مراجعه شود.

درمان:

- **درمان Pangenotypic**
  - Sofosbuvir 400mg/Daclatasvir 60mg در یک قرص
  - نام تجاری Sovodak
  - درمان برای تمام ژنوتیپ ها یکسان است (۱و۲و۳و۴و۵و۶)
  - Sofosbuvir و Daclatasvir به صورت قرص جدا هم در بازار ایران وجود دارد گرچه گزارشی از اثر بخشی آن چاپ نشده است.

- **درمان non-Pangenotypic**
  - Sofosbuvir 400mg/Ledipasvir 90mg در یک قرص
  - نامهای تجاری Sobopasvir, Hepasbuvir Plus, Ledibiox, Foicura
  - فقط در ژنوتیپ ۱ و ۴ موثر است.
  - در این روش انجام تست ژنوتیپ قبل از شروع درمان الزامی است.
  - مطالعه بالینی چاپ شده فقط بر روی Sobopasvir وجود دارد و برای Ledibiox و Hepasbuvir Plus در جریان است.

- **درمان بیمار غیر سیروز**
  - هر یک از درمان های فوق به صورت روزی یک قرص به مدت ۸۴ روز (۱۲ هفته)

- **درمان بیمار سیروز**
  - هر یک از درمان های فوق به صورت روزی یک قرص به مدت ۱۶۸ روز (۲۴ هفته)

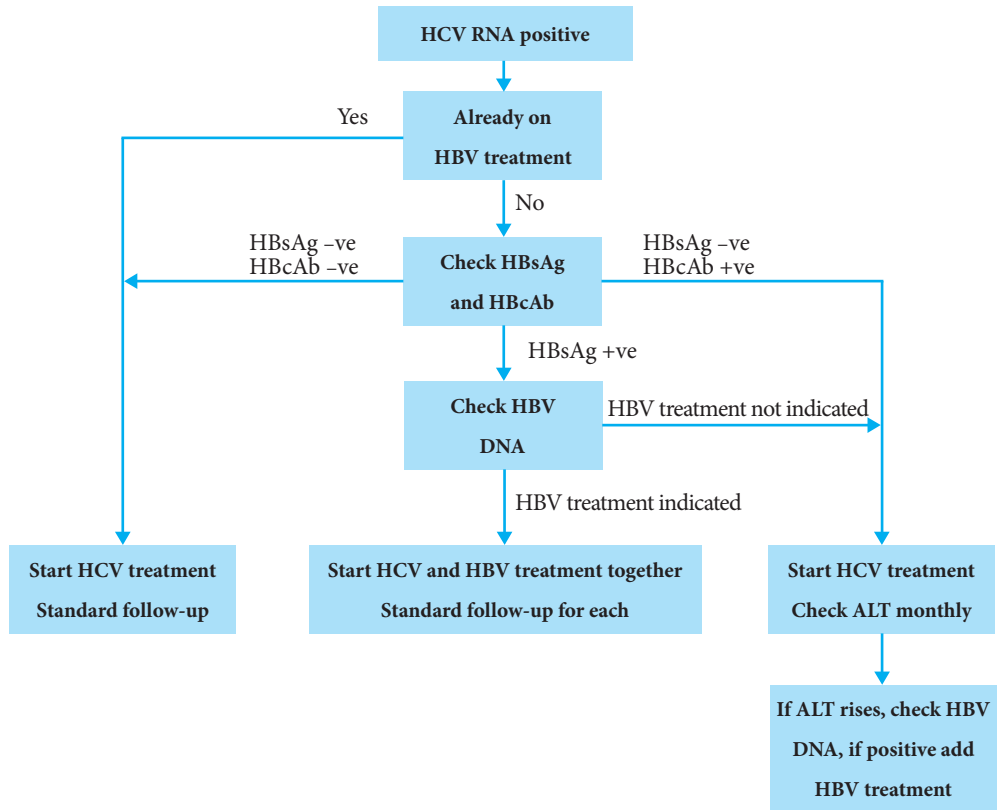
  یا
  - هر یک از درمان های فوق به صورت روزی یک قرص به مدت ۸۴ روز همزمان با ریباویرین
    - اگر وزن بیمار کمتر از ۷۵ kg است روزانه ۵ قرص ریباویرین ۲۰۰ mg (۲ عدد صبح، ۳ عدد شب)
    - اگر وزن بیمار ۷۵ kg یا بیشتر است روزانه ۶ قرص ریباویرین ۲۰۰ mg (۳ عدد صبح، ۳ عدد شب)
    - ریباویرین در بیماران تالاسمی، نارسایی کلیه، یا کم خونی شدید توصیه نمی شود.

پیگیری حین درمان:

- اگر از ریباویرین استفاده می شود هموگلوبین بیمار در هفته های ۲ و ۴ و هر ۴ هفته تا پایان درمان چک شود.
  - در صورت افت هموگلوبین به زیر ۹ ریباویرین قطع شده و درمان از ۸۴ روز به ۱۶۸ روز تبدیل شود.
- حداقل پیگیری:
  - در صورت اطمینان از مصرف صحیح دارو پیگیری حین درمان لازم نیست.
- پیگیری پیشنهادی بر حسب شرایط مالی و روانی بیمار:
  - هفته ۴:
    - پرسش در مورد عوارض احتمالی دارو
    - بررسی HCV RNA PCR کیفی یا کمی
      - مثبت بودن آن نمایانگر عدم پاسخ به درمان نیست و ارزشی از نظر تعیین مسیر درمان ندارد.
      - منفی بودن آن در کاهش اضطراب بیمار بسیار مؤثر است.
      - مثبت بودن آن می تواند نمایانگر عدم مصرف صحیح دارو باشد.
    - بررسی AST, ALT
      - نرمال شدن آن در کاهش اضطراب بیمار مؤثر است
      - در صورت افزایش بیش از دو برابر به موارد دیگر مانند مصرف الکل یا هپاتیت B فکر شود.
    - بررسی creatinine
      - افزایش آن به دلایل غیر مرتبط با دارو (مثلاً بروز نارسایی کلیه در بیمار دیابتی) اگر creatinine بیشتر از ۲/۵ الی ۳ شود ممکن است نیاز به قطع دارو داشته باشد.
  - هر ۴ هفته تا پایان درمان:
    - پرسش در مورد عوارض احتمالی دارو
    - بررسی AST, ALT, creatinine

تعیین پاسخ به درمان:

- ۱۲ هفته پس از پایان درمان HCV RNA PCR کیفی یا کمی چک شود.
  - تست باید از حساسیت بالا برخوردار باشد (Lower Limit of Detection, LLD < 25 IU/mL)
  - در صورت در دسترس نبودن تست حساس، آزمایش ۲۴ هفته پس از پایان درمان انجام شود.
  - در صورت منفی بودن گفته می شود بیمار به SVR رسیده است (Sustained Viral Response) که به معنای درمان HCV است.
  - در صورت مثبت بودن PCR شکست درمان محسوب می شود و بایستی پس از تکرار PCR و اطمینان از مثبت بودن آن، بیمار را به مراکز تخصصی ارجاع دهید.
  - گاه مثبت بودن PCR، بخصوص در معتادان تزریقی، به علت عفونت مجدد است نه شکست درمان.



پیگیری پس از پایان درمان:

- در بیماران غیر سیروز:
  - قطع پیگیری
- در بیماران مبتلا به سیروز:
  - به بیمار یادآوری شود که ویروس از بین رفته ولی آسیب های زده شده (سیروز) گرچه احتمالاً به تدریج بهتر می شود همچنان باقی است و نیاز به ادامه پیگیری دارد.
  - تکرار فایبرواسکن یک سال پس از شروع دارو معمولاً بهبود نشان می دهد و در کاهش نگرانی بیمار مؤثر است. اگر چه اجباری نیست.
  - هر ۶ ماه Alpha-feto protein (AFP) و هر ۶ یا ۱۲ ماه سونوگرافی کبد انجام شود.
  - در صورت افزایش AFP یا دیدن توده کبدی جدید با شک به Hepatocellular carcinoma (HCC) بیمار را به مراکز تخصصی ارجاع دهید.
- پیشنهاد می شود ۶ الی ۱۲ ماه پس از SVR مجدداً HCV RNA PCR بررسی گردد (احتمال خطای آزمایشگاه)
- به بیمار، بخصوص معتادان تزریقی، یادآوری شود که ایمنی بر علیه HCV ایجاد نمی شود و بایستی کماکان احتیاط های لازمه به عمل آید.

نکات مفید:

- درمان همزمان با داروی Amiodarone ممنوع است (Absolute contraindication)
- در صورت ابتلای همزمان به هپاتیت B (با اندیکاسیون درمان) درمان هر دو ویروس بایستی همزمان انجام شود.
- در حاملگی درمان را شروع نکنید.
- در حین مصرف دارو، بخصوص در صورت استفاده از ریباورین، باید از حاملگی جلوگیری شود.
- درمان در بیمارانی که قبلاً به اینترفرون جواب نداده اند یکسان است.
- درمان در بیمارانی که داروهای ضد ایمنی مصرف می کنند یکسان است.
- درمان در بیماران HIV یکسان است مگر تداخل دارویی وجود داشته باشد.
- در سیروز پیشرفته (وجود آسیت، انسفالوپاتی و غیره) بهتر است بیمار را به مراکز تخصصی ارجاع دهید.
- بهتر است داروهای statin و PPI در حین درمان قطع شوند (PPI با سوواداک بلامانع است)
- در صورت وجود برادیکاردی احتیاط بیشتری کنید.

** گایدلاین های خارجی ممکن اســت تفاوت هایی با پیشنهادهای فوق داشته باشند. اما مطالعات در ایران با حجم بالای بیمار نشان داده که در بیماران ایرانی پیشنهادهای فوق ارجح است.

مطالعات پایان یافته و چاپ شده:

1. The Efficacy of 12 Weeks of Sofosbuvir, Daclatasvir, and Ribavirin in Treating Hepatitis C Patients with Cirrhosis, Genotypes 1 and 3. Hepat Mon 2017;17(1):e44564.

در این مطالعه ۱۰۰ بیمار با سیروز و ژنوتیپ های مختلف با سوفوسبوویر و داکلاتاسویر (Sovodak) و ریباویرین درمان شده و SVR (per protocol) عدد ۹۷/۹٪ بوده است.

2. Efficacy and Safety of Generic Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination in Iranian Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. Hepat Mon. 2017;17(6):e12216.

در ایــن مطالعه ۳۰ بیمــار ژنوتیپ یک که ۱۵ نفر ســیروز بوده اند با سوفوســبوویر و لدیپاسویر (Sobopasvir) و ریباویرین (برای سیروز) درمان شده و SVR عدد ۹۶/۷٪ بوده است.

مطالعات در جریان (بر اساس جستجو در clinicaltrials.gov و irct.ir):

۱. بررســی تأثیر درمان با ســوبیووبر (سوفوســبوویر) و داکلابیوکس (داکلاتاسویر) در هپاتیت سی در افراد مبتلا به تالاسمی

این مطالعه در نظر دارد ۱۰۰ بیمار تالاســمی ماژور را با داروهای فوق درمان کند. درمان بیماران شروع شده اما نتایج هنوز آماده نشده است.

۲. مقایسه پاسخ به درمان تجویز ترکیب سوفوسوبووبر با داکلاتاساویر در بیماران تازه تشخیص داده شده هپاتیت سی مزمن با ژنوتیپ یک و بیماران با عدم پاسخ به درمان قبلی

در این مطالعه ۲۵ بیمار ژنوتیپ یک که قبلا به درمان پاســخ نداده اند با ۲۵ بیمار که ســابقه درمان قبلی نداشته اند با سوفوسبوویر و داکلاتاسویر (Sovodak) درمان شده و نتایج مقایسه می شوند.

۳. بررسی اثر بخشی رژیم های درمانی حاوی داروهای ژنریک DAA در منفی کردن شمارش ویروس در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن C در ایران

در این مطالعه ۶۰ بیمار با هر یک از داروهای DAA موجود در کشــور درمان شده و نتایج گزارش خواهد شد.

۴. تاثیر داروی ترکیبی لدیپاسویر و سوفوسبوویر (هپاسبوویر پلاس) با و بدون ریباورین بر درمان بیماران ایرانی مبتلا به ژنوتیپ یک هپاتیت سی

در ایــن مطالعه ۳۰ بیمار ژنوتیپ یک با لدیپاســویر و سوفوســبوویر (Hepasbuvir plus) درمان می شــوند. درمان بیماران شروع شده اما نتایج هنوز آماده نشده است.

۵. Treating Hepatitis C in CRF Using Sofosbuvir and Daclatasvir.

در این مطالعه ۱۰۰ بیمار با نارســایی کلیه (و دیالیزی) با سوفوسبوویر و داکلاتاســویر (Sovodak) درمان می شوند. تا کنون بیش از ۵۰ بیمار وارد مطالعه شده و مشکل خاصی گزارش نشده است.

۶. Sofosbuvir, Ledipasvir, Ribavirin for Hepatitis C Cirrhotics, Genotype 1.

در ایــن مطالعه ۵۰ بیمار ژنوتیپ یک با لدیپاســویر و سوفوســبوویر (Ledibiox) درمان می شوند. درمان بیماران پایان یافته اما نتایج هنوز آماده نشده است.

۷. Sofosbuvir and Daclatasvir in Treating Hepatitis C, A Study on 1000 Patients.

این مطالعه در نظر دارد ۱۰۰۰ بیمار را با سوفوسبوویر و داکلاتاسویر (Sovodak) درمان کند و شــامل بیماران تمام ژنوتیپ ها، HIV، سیروز، پیونــد کبد یا کلیه و دیگر موارد می باشــد. تا کنــون نزدیک به ۱۵۰۰ بیمار وارد مطالعه شــده اند. نتایج آواخر سال ۱۳۹۵ انتشار خواهد یافت و بزرگترین مطالعه جهان روی ترکیب سوفوســبوویر و داکلاتاســویر می باشد. پاسخ به درمان تا کنون (بیش از ۶۰۰ بیمار) در تمام گروه ها حدود ۹۷/۷ ٪ بوده است.