

بررسی اثر آلفا انترفرون در ۱۶ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن ویروسی

دکتر ناصر ابراهیمی دریانی، استادیار گروه آموزشی بیماریهای داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر گیتی ثمر، دانشیار گروه آموزشی بیماریهای عفونی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر علیرضا یلدا، استادیار گروه آموزشی بیماریهای عفونی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

Trial survey of alpha-interferon effect on 16 patients with chronic viral hepatitis

ABSTRACT

Alpha-interferon therapy has been approved for treatment of chronic hepatitis C and B. Candidates for treatment are patients with well-compensated liver disease and histologic evidences of chronic hepatitis who have demonstrated abnormal aminotransferase levels for more than 6 months.

From 30 patients with chronic hepatitis with diseases prolonged more than 6 months, we selected only 16 patients with necessary criteria for interferon therapy (10 patients with chronic HBV and with evidence of viral replication, and 6 patients with chronic HCV).

Dose of interferon used for hepatitis B was 5mu TIW for 16 weeks and for hepatitis C was 3 mu TIW for 24 weeks. At the end of treatment, HBeAg was eliminated from 3 patients. From 10 patients chosen, from none of them the HBsAg was not eliminated at the end of 4 months treatment.

In comparison with 10% elimination of HBs Ag in treated groups that have been reported in other countries, our results demonstrated that interferon therapy is less effective in Asian patients in comparison with western patients.

خلاصه

درسالهای اخیر از آلفا انترفرون برای درمان موارد هپاتیت مزمن B و C استفاده شده و نتایج موفقیت آمیزی به دست آمده است. بیمارانی برای درمان با این دارو انتخاب می شوند که دچار نارسایی کبدی نبوده و در بیوپسی کبد، ضایعه هیستولوژیک بصورت هپاتیت مزمن داشته باشند و از طرفی آزمایشهای کبدی

این بیماران نیز حاکی از افزایش ترانس آمینازها برای مدتی بیش از شش ماه بوده باشد.

البته در بیماران دچار هپاتیت مزمن B لازم است که افراد انتخاب شده جهت درمان با علائم تکثیر ویروس نظیر آنتی ژن e مثبت و یا HBV DNA رادارا باشند. معمولاً در کشورهای غربی نتایج موفقیت آمیز درمانی در مورد هپاتیت مزمن B در حدود ۴۰

فعال کردن ریپونوکلئاز سلولی، جلوگیری از ورود ویروس به داخل سلول و جلوگیری از تکثیر ویروس است که در مجموع این خواص در مورد هپاتیت نوع C مؤثر است. در حالی که خواص دیگر این دارو از جمله تنظیم سیستم ایمنی که شامل افزایش یا تسریع فعالیت سیتولیتیک سلولهای T، افزایش فعالیت NK، HLA، کلاس ۱ می باشد، بر روی سلولهای کبدی آلوده به HBV مؤثر است، زیرا همانطور که می دانیم علت مزمن شدن هپاتیت B، نقص ایمنی بیمار می باشد (۶).

روش و چگونگی بررسی

در یک مطالعه آینده نگر از دیمه سال ۱۳۷۱ تا خرداد ماه ۱۳۷۲ در بین بیماران مبتلا به هپاتیت و ویروسی مراجعه کننده به بخشهای گوارش و عفونی مجتمع بیمارستانی امام خمینی تهران، تعداد ۳۰ بیمار که از نظر یافته های بالینی، آزمایشگاهی (افزایش ALT و AST بمدت بیش از شش ماه) و هیستولوژی دچار هپاتیت مزمن بودند، انتخاب گردیدند.

در تمام این بیماران سایر علل غیر ویروسی هپاتیت مزمن نظیر بیماری ویلسون، کمبود آلفایک آنتی تریپسین و هپاتیت اتوایمیون و وابسته به دارو کنار گذاشته شد و از این تعداد ۱۴ بیمار بر اساس داشتن معیارهای ذکر شده در جدول شماره (۱) از مطالعه حذف شدند.

جدول ۱ - علل حذف بیماران دچار هپاتیت مزمن B و C از درمان با اترتروفون

- ۱ - سابقه خونریزی از واریس مری
- ۲ - سابقه آنسفالوپاتی کبدی
- ۳ - تاریخچه آنسیت
- ۴ - افزایش PT بیش از ۳ ثانیه از حد طبیعی
- ۵ - آلبومین کمتر از ۳ گرم در دسی لیتر
- ۶ - وجود سابقه بیماری روانی
- ۷ - حاملگی و شیردهی
- ۸ - میزان پلاکت های کمتر از ۷۰ هزار و گلبول های سفید کمتر از ۳۰۰۰
- ۹ - HIV مثبت

درصد و در مورد هپاتیت مزمن C حدود ۵۰٪ گزارش شده و در کنترل بعدی این بیماران، گاهی عود مجدد نیز مشاهده شده است. (البته منظور از موفقیت درمان، طبیعی شدن یا نزدیک به طبیعی شدن ترانس آمینازهای سرم و از بین رفتن علائم تکثیر ویروس می باشد).

باید گفت که بطور کلی پاسخ به درمان با اترتروفون در کشورهای آسیایی و خاور دور همانند ممالک غربی نمی باشد و شاید این مسأله در این کشورها بعلاوه دیر مراجعه کردن بیماران یا مبتلا شدن به ویروسی از زمان کودکی یا وجود آنتی بادی بر علیه اترتروفون، و یا احتمالاً وجود فرمهای موتان در رده های ویروسی باشد. تحقیقات مابین روی ۱۶ بیمار دارای هپاتیت مزمن (که ۱۰ بیمار دچار هپاتیت مزمن B و ۶ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن C بوده اند) مؤید این مسأله می باشد.

مقدمه

در ۱۰ سال اخیر مطالعات فراوانی در مورد هپاتیت و ویروسی انجام گرفته، بطوری که امروزه ساختمان ژنتیک مربوط به هپاتیت C کاملاً شناخته شده (۱) و آنتی بادی بر علیه قسمت ساختمانی و غیر ساختمانی ژن ویروسی در خون افراد مبتلا را می توان پیدا نمود (۲). از طرف دیگر این ویروس عامل مهم بیماری مزمن کبدی و هپاتوسلولار کارسینوما در جهان می باشد.

در مورد هپاتیت B از نظر ساختمانی و آنتی بادی و آنتی ژنهای مربوطه در گذشته به کشفیات قابل توجهی رسیده اند که این کشفیات عبارتند از:

HBC Ab, HBe Ab, HBe Ag, HBs Ab, HBs Ag از نوع IgG, IgM و بالاخره DNA و DNA پلی مرز.

متأسفانه درمان اساسی برای موارد هپاتیت مزمن B و C موجود نیست. با این حال، نتایج درمان با آلفا اترتروفون امیدوار کننده بوده و نیاز به بررسی بیشتر دارد.

اترتروفون

اترتروفون ها، گروهی از پروتئینها هستند که به سه گروه آلفا، بتا و گاما تقسیم میشوند و نوع آلفا اترتروفون بیشتر از انواع دیگر برای درمان هپاتیت های مزمن ویروسی، مورد استفاده بالینی قرار میگیرد.

از اواسط ۱۹۷۰ نشان داده شده است که بکار بردن اترتروفون منجر به کاهش فعالیت ویروسی هپاتیت B می شود (۳ و ۴). اترتروفون دارای اثر ضد ویروسی و همچنین خاصیت تنظیم کننده سیستم ایمنی بوده و بصورت تزریق زیر جلدی یا داخل عضلانی بکار می رود (۵).

مکانیسم اثر مستقیم این دارو در مورد هپاتیت مزمن نوع B و C کاملاً شناخته نشده است. فعالیت های ضد ویروسی این دارو شامل

نتایج

در هیچ کدام از ۱۰ بیمار دچار هپاتیت مزمن نوع B با وجود ۴ ماه درمان با انترفرون، اثری دال بر از بین رفتن HBs Ag مشاهده نشد و در ۶ بیمار با HBe Ab مثبت فقط در ۳ مورد (۵۰٪) بعد از اتمام دوره درمان HBe Ag منفی شد و HBe Ab ظاهر گردید.

از نظر یافته‌های هیستولوژیک، در ۱۰ بیمار دچار هپاتیت مزمن نوع B که قبل از شروع درمان یافته‌های هیستولوژیک آنها بنفع هپاتیت مزمن فعال بود، در انتهای دوره ۴ ماهه علیرغم درمان با انترفرون ۴ مورد سیروز و یک مورد هپاتیت مزمن فعال بطرف سیروز و یک مورد هپاتیت مزمن فعال خفیف و ۴ مورد هپاتیت مزمن دایمی دیده شد. از ۶ بیمار دچار هپاتیت مزمن C بعد از پایان درمان ۶ ماهه با انترفرون ۳ مورد هپاتیت مزمن دایمی و ۲ مورد سیروز دیده شد و یک بیمار به علت عوارض اتوایمیون بعد از سه ماه از برنامه درمانی کنار گذاشته شد.

* چون در کشور ما در حال حاضر انجام آزمایش HBV DNA مقدور نبود، در مواردی که حتی HBeAg بیماران منفی بود ولی میزان ترانس آمینازها بالا و یافته‌های هیستولوژیک بنفع هپاتیت مزمن بود، با توجه به وجود فرمهای موتان که در خاورمیانه گزارش شده است، در این مطالعه گنجانده شدند.

لذا بعد از حذف این ۱۴ مورد از ۳۰ بیمار باتوجه به دارا بودن شرایط مندرج در جدول شماره (۲) تحت درمان با انترفرون قرار گرفتند.

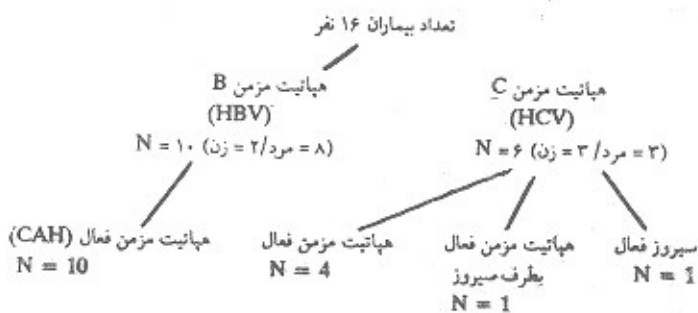
جدول ۲ - شرایط لازم برای انتخاب بیماران جهت درمان با انترفرون

- ۱ - سن ۱۸ سال به بالا
- ۲ - یافته‌های هیستولوژیک کبدی دال بر هپاتیت مزمن
- ۳ - بالا بودن میزان ترانس آمینازها بیش از ۶ ماه
- ۴ - مثبت بودن آنتی بادی در مقابل HCV و یا دارا بودن HBeAg و یا دارا بودن HBV DNA *

از این ۱۶ بیمار، ۱۰ بیمار دچار هپاتیت مزمن نوع B (دو مورد زن و ۸ مورد مرد) و ۶ بیمار دچار هپاتیت نوع C (سه مورد زن و سه مورد مرد) بودند.

یافته‌های هیستولوژیک و جنس بیماران در جدول شماره (۳) توضیح داده شده است. تعداد ۱۰ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن B تحت درمان با انترفرون زیر جلدی بمیزان ۵ میلیون واحد سه روز در هفته بمدت ۴ ماه و ۶ بیمار دچار هپاتیت مزمن نوع C تحت درمان با انترفرون به میزان سه میلیون واحد هفته‌ای سه روز بمدت ۶ ماه قرار گرفتند. عوارض ایجاد شده ناشی از مصرف انترفرون در این بیماران در جدول شماره (۴) گزارش شده است.

جدول ۳ - مشخصات هیستولوژیک و جنسیت بیماران مبتلا به هپاتیت ویروسی مزمن تحت درمان با انترفرون



جدول ۴ - عوارض ناشی از مصرف انترفرون در بیماران تحت درمان

تعداد	عوارض
۳	زودرس: سندرم شبه سرماخوردگی
۱۰	کوفتگی و خستگی
۴	سیتوپنی
۴	استفراغ
۶	دیررس: خستگی و کوفتگی
۱	ناراحتی‌های روانی
۳	** بی‌اشتهایی و کاهش وزن
۱	بروز بیماری‌های اتوایمیون

* لکوپنی و ترومبوسیتوپنی مشاهده شده در ۴ بیمار بعد از قطع درمان با انترفرون و شروع مجدد با مقدار کمتر از بین رفت.

** این بیمار دارای آنتی HCV مثبت بود و شاید از ابتدا بیمار دچار هپاتیت نوع لوپوئید بوده است که همزمان از نظر این آنتی بادی مثبت شده است.

بحث

تا این اواخر هیچگونه درمان مؤثری برای بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن نوع B وجود نداشت. گرچه مدتها بر این باور بودند که مصرف کورتن برای این بیماری مفید میباشد، ولی اکنون ثابت شده است که مصرف این دارو بدلیل افزایش تکثیر ویروس، اثری زیان آور دارد (۷) و همچنین مانع از بین رفتن خود به خود آنتی ژن e (HBeAg) نیز می گردد. (۸)

هدف نهایی از درمان بیماران با هپاتیت مزمن B، جلوگیری از تکثیر ویروس و یا در حقیقت از بین بردن خود ویروس نیز میباشد (جدول شماره ۵).

جدول ۵: هدف درمان هپاتیت مزمن نوع B

- ۱- از بین بردن HBV DNA
 - ۲- از بین بردن یا به بیان دیگر پاک کردن خون از آنتی ژن e (HBe Ag)
 - ۳- از بین بردن آنتی ژن s (HBs Ag)
 - ۴- بهبود هیستولوژیک
 - ۵- بهتر شدن علائم بالینی
 - ۶- به حد طبیعی رساندن میزان ترانس آمینازها
 - ۷* - کاهش مرگ و میر بیماری؟
 - ۸* - جلوگیری از ایجاد سیروز
 - ۹* - جلوگیری از ایجاد هپاتوما؟
- * کاهش این موارد هنوز بوسیله درمان با انترفرون بررسی نشده است.

معمولاً کسانی که برای درمان با انترفرون انتخاب می شوند، در مورد هپاتیت نوع B می بایست نشانه های تکثیر ویروس را داشته باشند (HBe Ag یا HBV DNA)، البته در نواحی مدیترانه فرمهایی از هپاتیت مزمن B وجود دارد که با اینکه HBe Ag منفی است ولی علائم هیستولوژیک مزمن بودن بیماری همراه با افزایش ترانس آمینازها مشاهده شده (فرم های موتان) که این گروه نیز لازم است تحت درمان با انترفرون قرار بگیرند. معمولاً گروه سنی زیر ۱۸ سال را نیز در کشورهای اروپایی تحت درمان با انترفرون قرار می دهند، ولی در آمریکا هنوز مصرف انترفرون در بچه ها تأیید نشده است.

متدهای درمانی متعددی برای درمان هپاتیت مزمن نوع B و C ارائه شده؛ مثلاً: برای HBV تزریق زیر جلدی یا عضلانی ۵ میلیون واحد روزانه یا ۱۰ میلیون واحد یک روز در میان به مدت ۳ تا ۶ ماه (۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲) پیشنهاد شده است.

معمولاً پاسخ به درمان بیماران با هپاتیت مزمن نوع B بصورت کاهش تدریجی میزان HBV DNA بوده و در عرض ۸ تا ۱۰ هفته بعد از شروع درمان، پاسخ به درمان بصورت افزایش ترانس آمینازها و حتی گاهی همزمان با آن، علائم شبیه به هپاتیت بروز میکند و این افزایش آنزیم ها نشانگر افزایش فعالیت های سیتولیتیک سلولهای T بر علیه سلولهای آلوده به ویروس است و بعداً با ادامه درمان، HBe Ag از خون حذف شده و ABe Ab ظاهر می شود.

البته از بین رفتن آنتی ژن e می تواند در ضمن درمان یا حتی ۶ ماه بعد از شروع درمان باشد، از ۶ بیمار مورد بررسی در ۳ بیمار آنتی ژن e از بین رفت و آنتی بادی e ظاهر شد و بقیه بیماران هنوز از نظر

نتایج درمان تحت نظر میباشند). بعد از بالا رفتن ترانس آمینازها ضمن ادامه درمان، این آنزیم ها بتدریج کاهش یافته و به حالت طبیعی بازگشته و بهبود هیستولوژیک ایجاد می شود، البته امکان عود مجدد بیماری (relapse) در مورد بعضی از این بیماران در عرض یک سال بعد از درمان، دیده شده است. میزان عود در بررسی های مختلف از ۳۰ تا ۵۰٪ گزارش شده است. معیارهای پاسخ به درمان با انترفرون در جدول شماره (۶) عنوان شده است. بطور کلی در آمارهای خارجی منفی شدن آنتی ژن s در کمتر از ۵ تا ۱۰ درصد موارد و منفی شدن آنتی ژن e در ۴۰ تا ۵۰ درصد موارد گزارش شده و بهبود علائم هیستولوژیک و علائم آزمایشگاهی و بالینی بسته به آمارهای مختلف بین ۴۰ تا ۵۰ درصد میباشد ولی در کشور ما که همانند کشورهای آسیایی است، در مجموع پاسخ به درمان با انترفرون در مقایسه با کشورهای غربی کمتر است، این تحقیق نیز همین مسأله را تأیید می کند. از نظر عوارض درمان با انترفرون که قبلاً اشاره شد، تفاوت چندانی با بررسی های دیگر نداشته است. ذکر این نکته ضروری است که یکی از عوارض مهم انترفرون ایجاد عوارض اتوایمیون بخصوص تیروئیدیت بوده و لازم است قبل از شروع درمان تستهای مربوط به تیروئید انجام شود و همچنین بعد از شروع درمان و در پایان این آزمایش تکرار شود. البته لازم به تذکر است که تعداد بیماران تحت مطالعه برای قضاوت کافی نمی باشد و در حال حاضر این بررسی در مورد تعداد بیشتری از بیماران با هپاتیت مزمن B و C در حال انجام است که نتایج آن در آینده گزارش خواهد شد. (۱)

۶- شاید اگر انترفرون به مقدار بیشتر و با فاصله کوتاه تری تجویز می شد، نتایج بهتری به دست می آمد.

جدول ۶: معیارهای پاسخ به درمان با آلفا انترفرون درهپاتیت مزمن B

منفی	مثبت
(که احتمال مؤثر بودن درمان را زیاد می‌کند)	
۱- پائین بودن ALT قبل از شروع درمان	۱- افزایش تیترا ALT قبل از شروع درمان
۲- افزایش قابل توجه HBV DNA قبل از شروع درمان	۲- پائین بودن HBV DNA قبل از شروع درمان
۳- وجود بیماری فعال کبدی	۳- وجود بیماری فعال کبدی
۴- وجود بیماری غیرفعال کبدی	۴- آلودگی به HBV پس از بلوغ
۵- آلودگی به HBV در بچگی یا شیرخوارگی	۵- کوتاه بودن مدت عفونت
۶- طولانی بودن عفونت	۶- منفی بودن آنتی HIV
۷- مثبت بودن آنتی HIV	۷- نژاد اروپائی (غربی)
۸- نژاد آسیائی - آفریقائی - خاور دور	۸- جنس مؤنث
۹- جنس مذکر	۹- سابقه دو جنس بازی
۱۰- سابقه همجنس بازی	۱۰- آنتی HDV منفی
۱۱- آنتی HDV مثبت	

REFERENCES :

- Koretz RL, Mousam et al : NonA, nonB post rtans fusion hepatitis a decade later, 1985. *Gastroentorology* 1251- 1254
- KuoG choo QL, Alter Hg et al : B hepatitis. *Science* 244 : 362 - 364, 1989.
- Greenberg HB, Pollard RB, Lutwick L : Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis. *N Engl J Med.* 295 : 517 - 522
- Scullar GH, Pollard RB, Smith JL et al; Antiviral treatment of chronic hepatitis B virus infection. I changes in viral markets with interferon combined with adenine arabinoside. *J. infect Dis* 143 : 772 - 783, 1987.
- Peters M, Davis GL, Dooley JS, Hoofnagle jH. The interferon system in acute and chrinic viral hepatitis. *Pros liver dis.* 7 : 453 - 4679, 1980
- Katkov WV, Dienstag JL : Prevention and therapy of viral hepatitis. *semin liver dis* 11 : 165 - 174
- Villa E, Theodossi A, Portmann, B et al: Reactivation of hepatitis B virus infection in two patiants : immunofluorescence studies of liver tissue. *Gastroenterology* 80 : 1048 - 1053, 1981.
- Realdi G, Abberti A, Rugge M et al : Seroconversion from hepatitis Be antigen to anti - HBe in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroentorology* 70 : 185 - 191, 1980.
- Hoofnagle j H, Peters M, Mullen KD et al : Randomized controlled trial of recombinant human interferon in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 95: 1318 - 1325, 1988.
- Alexander GJM, Brahom J, Fasan EA et al : Loss of HBsAg with interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection 2: 66 - 69, 1987.
- Perrillo RP, Regenstein FG, Peters MG et al : Prednisone withdrawal followed by recombinant alpha interferon in the treat of chronic type hepatitis, a randomized, controlled trial, *Ann, intern, med,* 109: 95 - 100, 1988.
- Perrillo RP, Schff ER, Davis GI. et al : A randomized, controlled trial of interferon - alpha - 2b alone and after prednisolon withdrawal for the treatment of chronic hepatitis. *N. Engl J Med* 323 : 295 - 301, 1990.