

نتایج درمانی هپاتیت C با داروی اینترفرون به همراه آمانتادین در بیماران تالاسمی ماژور، بیمارستان مرکز طبی کودکان، سالهای ۸۰ و ۸۱

چکیده

غلامحسین فلاحي*

مینا ایزدیاری

افشین فتحی

گروه کودکان

دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: بیماری تالاسمی ماژور، از بیماری‌های شایع خونی در ایران محسوب می‌شود و با توجه به آلودگی خون تزریقی، تعدادی از این بیماران آلوده به عفونت هپاتیت C شده‌اند. کبد این بیماران در پی تزریقات مکرر دچار افزایش بار آهن بوده و اضافه شدن HCV موجب افزایش و تسریع سیر بیماری کبدی به سمت سیروز و نارسایی و ابتلا به هپاتوسل کارسینوما می‌شود. درمان این بیماری اهمیت ویژه‌ای دارد. **روش بررسی:** این مطالعه به شکل Prospective Clinical trial در بیماران تالاسمی ماژور و آلوده شده به ویروس هپاتیت C که صورت گرفته ۲۶ بیمار در بیمارستان مرکز طبی کودکان، مبتلا به تالاسمی ماژور و آلوده به HCV بودند. ده بیمار شرایط ادامه مطالعه و درمان پیگیری را پیدا کردند.

یافته‌ها: در ده بیمار که به مدت شش ماه تحت درمان با اینترفرون $\alpha 2b$ با دوز ۳ میلیون واحد به ازای هر مترمربع سطح بدن سه بار در هفته بصورت زیرجلدی با کپسول آمانتادین با دوز ۱۰۰ mg خوراکی دو بار در روز قرار گرفتند، در پایان دوره، هشت بیمار HCV-RNA منفی پیدا کردند (۸۰٪) و در شش بیمار ALT (۶۰٪)، ALT نرمال و در دو بیمار دیگر نیز ALT به حد کمتر از ۵۰٪ قبل از درمان رسید. بین پاسخ به درمان و میزان هموسیدروزیس، سیروز، التهاب کبد و همچنین جنسیت رابطه معنی داری وجود نداشت. **نتیجه‌گیری:** درمان ترکیبی اینترفرون به همراه آمانتادین در درمان هپاتیت مزمن C موثر بوده و نتایج خوبی به همراه داشته است و برای کاهش میزان عود، دوره درمان ۴۸ هفته به جای ۲۴ هفته پیشنهاد می‌شود.

کلمات کلیدی: هپاتیت، تالاسمی ماژور، اینترفرون، آمانتادین

* نویسنده مسئول

نشانی: تهران - انتهای بلوار کشاورز، مرکز طبی کودکان

بخش گوارش - آندوسکوپی

تلفن: ۶۶۹۲۴۵۲۵

پست الکترونیک: Jhfalahi@tums.ac.ir

مقدمه

و تزریق آن آموزش داده شد. اینترفرون با دوز سه میلیون واحد برای هر متر مربع از سطح بدن سه بار در هفته به صورت زیرجلدی به مدت شش ماه همراه کپسول آمانتادین همزمان به مدت شش ماه با دوز ۱۰۰ میلی گرم دو بار در روز به صورت خوراکی تجویز شد. معاینه شدند. در صورت افت ALT، AST و CBC ماهیانه چک شد و از نظر عوارض دارویی به کمتر از ۷۵۰ در میلی متر مکعب و پلاکت کمتر از ۵۰ هزار در میلی متر مکعب و ایجاد عوارض به حدی که ادامه درمان از نظر بالینی ممکن نباشد، بیماران از مطالعه خارج می شدند.^{۱-۳} بعد از اتمام شش ماه دوره درمان از بیمار RT-PCR به عمل آمد و هر دو ماه تا شش ماه جهت پیگیری عود ALT چک شد معیار پاسخ به درمان منفی شدن RT-PCR و نرمال شدن ALT، معیار عدم پاسخ مثبت ماندن PCR و عدم کاهش ALT و معیار پاسخ نسبی کاهش ALT به میزان ۵۰٪ قبلی در نظر گرفته شد. معیار عود افزایش ALT تا شش ماه بعد از قطع درمان تعریف شد. میزان هموسیدروز از نظر پاتولوژی به روش Sindram در نمونه بیوپسی شده در پنج گروه تقسیم شد. Grading التهاب کبد از نظر پاتولوژی به روش HAI در نمونه بیوپسی شده از صفر تا ۱۸ grade تقسیم شد. Staging سیروز کبد از نظر پاتولوژی به روش HAI در نمونه بیوپسی شده از صفر تا شش stage تقسیم شد. پس از جمع آوری اطلاعات، یافته‌ها با نرم‌افزاری SPSS تحت ویندوز ویراست ۱۰ آنالیز گردید و برای تجزیه و تحلیل از آزمونهای nonparametric از جمله Macnemar یا Fridman استفاده شد.

یافته‌ها

طی بررسی که از بیماران تالاسمیک مرکز طبی بعمل آمد ۲۶ بیمار شرایط اولیه جهت ورود به مطالعه را بخاطر HBsAg منفی و Anti HCV مثبت دارا بودند، که از آنها P.C.R جهت بررسی HCV-RNA و اندازه‌گیری آنزیمهای کبدی بعمل آمد. نتایج به این شرح بود که از ۲۶ بیمار هشت بیمار PCR منفی داشتند و از مطالعه خارج شدند و از مابقی ۱۸ بیمار P.C.R مثبت داشتند، یک مورد به علت A.L.T نرمال، سه مورد به علت سابقه دریافت I. F. N، دو مورد به علت عدم همکاری والدین، یک مورد بخاطر بیماری عصبی پیشرفته و یک مورد بخاطر بیماری قلبی، از مطالعه خارج شدند و در

با توجه به شیوع تالاسمی ماژور و میزان بالای آلودگی این بیماران به ویروس هیپاتیت C، راه موثر درمان هیپاتیت مزمن C در این بیماران حائز اهمیت است. این بیماران با توجه به هموسیدروز کبدی که بعلت افزایش بار آهن در اثر تزریقات مکرر خون حادث می‌شود، با اضافه شدن HCV در معرض خطر بالای سیروز و نارسایی کبدی و اضافه شدن هپاتوسلولار کارسینوما قرار می‌گیرند.^{۱-۴} روشهای درمانی ارائه شده شامل تزریق اینترفرون به تنهایی - اینترفرون و ریباورین - آمانتادین به تنهایی و اخیراً استفاده توأم از اینترفرون و آمانتادین بوده است.^۵ در این مطالعه نتایج و عوارض ناشی از درمان ترکیبی اینترفرون تزریقی با آمانتادین خوراکی در کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور هیپاتیت مزمن C در مرکز طبی کودکان ارزیابی شده است.

روش بررسی

مطالعه بصورت prospective Clinical Trial (آینده نگر تجربی) در بیماران تالاسمیک مبتلا به هیپاتیت مزمن C در سالهای ۸۰ و ۸۱ انجام شده است. بعد از مراجعه به اطاق خون بیمارستان مرکز طبی و مطالعه پرونده بیماران تالاسمی در آنهایی که قبلاً اینترفرون دریافت نکرده‌اند Anti-HCV و HBs-Ag در سازمان انتقال خون چک شد. در بیمارانی که Anit-HCV در آنها مثبت و HBs-Ag در آنها منفی بوده از نظر مثبت بودن HCV-RNA به روش RT-PCR در سازمان انتقال خون بررسی شدند. در بیمارانی که شواهدی به نفع HCV-RNA داشتند از نظر نداشتن کتراندیکاسیون مصرف اینترفرون و آمانتادین که شامل سابقه بیماری مادرزادی قلب، تشنج، حساسیت دارویی، ادم محیطی، راشهای عود کننده آگرمایی، سایکوز مقاوم به درمان و بیماران کبدی می‌باشد بررسی شدند. از بین ۲۶ بیمار تالاسمی ماژور مبتلا به هیپاتیت C پس از اعمال معیارهای حذف (سابقه درمان ناقص - داشتن کتراندیکاسیون مصرف اینترفرون و آمانتادین)، ۱۰ بیمار حائز شرایط درمان شدند که در آنها پس از انجام ALT، AIP، PT، CBC، Cr، AST و اندازه‌گیری فریتین در بیمارستان بیوپسی کبد انجام شد. در بیمارانی که ALT بالا و شواهد هیستوپاتولوژیک به نفع هیپاتیت مزمن کبد داشتند به مدت یک هفته در بخش گوارش بستری شده، درمان با اینترفرون و آمانتادین شروع

۴۰٪ پاسخ دائم مشاهده شد. طی بررسی که از لحاظ عوارض دارویی به عمل آمد اکثر بیماران هنگام تزریق اینترفرون دچار تب و لرز، آرتراژی، میالژی می‌شدند که بتدریج با ادامه تزریقات از شدت آن کاسته می‌شد با گذشت چند ماه بعد از تزریقات بعضی از بیماران دچار ریزش مو، اختلال در توجه، بی‌اشتهایی و درد اپی‌گاستر شدند که بعد از قطع دارو و در انتهای دوره درمان، تمام علائم برگشت پیدا کردند دو نفر از بیماران دچار لکوپنی شدند به مرز قطع درمان نرسید و با ادامه درمان لکوپنی برطرف شد.

سایر عوارض که در طی درمان مشاهده شد شامل ضعف، افت فشار خون، تهوع، استفراغ، خارش، بی‌قراری، سردرد بود. هیچکدام از عوارض دارویی به حدی نبود که نیاز به قطع درمان باشد و تمامی آن با اتمام دوره درمان و قطع دارو برطرف شد. (جدول شماره ۱). بین پاسخ به درمان و میزان هموسیدوزیس، سیروز و التهاب و همچنین جنسیت رابطه معنی داری مشاهده نشد. پاسخ‌دهی در بیماران جوانتر بهتر بود ولی برای نشان دادن رابطه معنی‌دار بین پاسخ به درمان و سن نیاز به حجم نمونه بیشتری می‌باشد.

نهایت ده بیمار، جهت ادامه مطالعه واجد شرایط لازم بودند. جالب توجه اینکه از ۱۸ بیماری که P.C.R مثبت داشتند ۱۷ مورد آنزیم بالا گزارش شد، در حالیکه از هشت بیمار P.C.R منفی فقط یک مورد آنزیم بالا داشته است. لذا بین مثبت بودن P.C.R و بالا بودن A.L.T رابطه مستقیم وجود دارد که از لحاظ آنالیز آماری نیز قابل ارزش گزارش شده است. از ده بیماری که شرایط کامل ورود به مطالعه را داشتند بیوپسی کبد به عمل آمد و بعد از بررسی هیستولوژیک درمان دارویی با I. F. N و آمانتادین شروع شد. بعد از شش ماه درمان و شش ماه پیگیری نتایج به شرح زیر حاصل شد. در انتهای دوره درمان P.C.R در هشت بیمار (۸۰٪) منفی شد و در دو بیمار (۲۰٪) همچنان مثبت باقی ماند. از هشت بیماری که P.C.R در آنها منفی شده بود در شش بیمار آنزیم کاملاً نرمال شد و در دو بیمار تا ۵۰٪ مقدار قبلی پائین آمد ولی به حد نرمال نرسید. در طی شش ماه پیگیری از هشت بیماری که پاسخ داده بودند آنزیمهای کبدی در چهار بیمار افزایش پیدا کرده و بیماری عود نمود. پس در پایان دوره درمان ۸۰٪ پاسخ‌دهی وجود داشت که، ۶۰٪ آن بصورت پاسخ دهی کامل و ۲۰٪ آن نسبی بوده در پایان دوره پیگیری ۲۰٪ عدم پاسخ، ۴۰٪ عود و

جدول ۱- توزیع فراوانی بیماران تحت مطالعه براساس عوارض دارویی

| عوارض | مثبت | | منفی | | جمع | |
|----------------|-------|------|-------|------|-------|------|
| | تعداد | درصد | تعداد | درصد | تعداد | درصد |
| تب | ۱۰ | ۱۰۰ | - | - | ۱۰ | ۱۰۰ |
| لرز | ۵ | ۵۰ | ۵ | ۵۰ | ۱۰ | ۱۰۰ |
| افت فشار خون | ۳ | ۳۰ | ۷ | ۷۰ | ۱۰ | ۱۰۰ |
| ضعف | ۴ | ۴۰ | ۶ | ۶۰ | ۱۰ | ۱۰۰ |
| آرتراژی | ۵ | ۵۰ | ۵ | ۵۰ | ۱۰ | ۱۰۰ |
| میالژی | ۷ | ۷۰ | ۳ | ۳۰ | ۱۰ | ۱۰۰ |
| درد اپی‌گاستر | ۴ | ۴۰ | ۶ | ۶۰ | ۱۰ | ۱۰۰ |
| تهوع و استفراغ | ۳ | ۳۰ | ۷ | ۷۰ | ۱۰ | ۱۰۰ |
| بی‌اشتهایی | ۶ | ۶۰ | ۴ | ۴۰ | ۱۰ | ۱۰۰ |
| لکوپنی | ۲ | ۲۰ | ۸ | ۸۰ | ۱۰ | ۱۰۰ |
| ریزش مو | ۵ | ۵۰ | ۵ | ۵۰ | ۱۰ | ۱۰۰ |
| خارش | ۱ | ۱۰ | ۹ | ۹۰ | ۱۰ | ۱۰۰ |
| اختلال توجه | ۲ | ۲۰ | ۸ | ۸۰ | ۱۰ | ۱۰۰ |
| بی‌قراری | ۱ | ۱۰ | ۹ | ۹۰ | ۱۰ | ۱۰۰ |
| سردرد | ۵ | ۵۰ | ۵ | ۵۰ | ۱۰ | ۱۰۰ |

بعد از ۱۲ ماه درمان ۷۶ تا ۸۳٪ پاسخ دهی و ۳۸ تا ۴۳٪ پاسخ دائم ذکر شده است^۶ که تقریباً مشابه نتایجی است که در مطالعات خود بدست آوردیم. از آنجایی که نتایج مطالعه حاضر در طی شش ماه درمان حاصل شده ولی نتایج ذکر شده در مورد درمان C.H.C.V با IFN و ریباورین در طی ۱۲ ماه حاصل شده است و همچنین به علت این که داروی آمانتادین نسبت به ریباورین ارزانتر و قابل دسترس‌تر می‌باشد ترکیب IFN و آمانتادین نسبت به ترکیب IFN و ریباورین در درمان C.H.C.V ارجح می‌باشد.^{۲۸}

با توجه به نتایج فوق و با توجه به این که عوارض دارویی درمان C.H.C.V با IFN و آمانتادین خفیف، قابل تحمل و گذرا بوده و با قطع درمان برگشت پذیر بوده، درمان هپاتیت C مزمن با IFN و آمانتادین پیشنهاد می‌شود. ولی بخاطر میزان عود نسبتاً بالا (۵۰٪) طول دوره درمان بجای شش ماه، ۱۲ ماه توصیه می‌شود. بخاطر پاسخ دهی بهتر در سنین پائینتر توصیه می‌شود با تشخیص C.H.C.V اقدامات درمانی هرچه سریعتر شروع شود. همچنین با توجه به این که در درجات grading, staging و هموسیدروزیس نسبتاً بالا، پاسخ دهی به درمان مناسب بوده در درجات نسبتاً بالا از نظر سیروز، التهاب و هموسیدروزیس کبد نیز اقدامات درمانی توصیه می‌شود. در نتیجه گیری کلی در درمان هپاتیت C مزمن در بیماران تالاسمیک، ایتررفرون و آمانتادین بعنوان پروتکل درمانی توصیه می‌شود.

References

1. Katkov WN, Friedman LS, Cody H, Evans A, Kuo G, Choo QL, Houghton M, et al. Elevated serum alanine aminotransferase levels in blood donors: the contribution of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1991; 115: 882-4.
2. Centers for disease control and prevention. Recommendation for prevention and control of hepatitis C virus infection and HCV related chronic disease. *MMWR* 1998; 47: 1-39.
3. American Academy of pediatric committee on infectious disease. Hepatitis C virus infection. *Pediatrics* 1998; 101: 481-4.
4. Puchhammer-Stockl E, Hofmann H, Fink FM, Mor W, Hocker-Schulz S, Heinz FX, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in children with chronic post-transfusion hepatitis. *J med viral* 1992; 37: 298-302.
5. From the 9th annual meeting for American Gastroenterological Association. Digestive Disease. Sanfransisco, CA: 1996.
6. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC Jr, Perrillo RP, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant alpha-interferon. A multicentre randomized, controlled trial. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1989; 32: 1501-6.
7. Walker WA, Dune PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB. In: Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, diagnosis. Management. 3rd ed. New York: Mosby, St Louis 1996: p. 1333-4.
8. Chang MH. Treatment of chronic viral hepatitis. In: walker MA, durie PR, et al. Walker WA, Durie PR, Hamilton JS, Walker-Smith JA, Watkins JB, eds. 3rd ed. Hamilton, Ontario: BC Decker: 2000.
9. Frederick G. Antimicrobial agents. In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: Macmillan: 1995; p.13321-35.

Efficacy of interferon and Amantadin for treatment of hepatitis in major thalassemia at Children's Medical Center, Tehran

Fallahi GHI*
Ezadyar M
Fathi A

Department of Pediatrics

Tehran University of
Medical Sciences.

Abstract

Background: Major thalassemia is relatively common in Iran and in looking of their need to recurrent transfusion; their high risk for acquisition of HCV is revealed. These patients also suffer from liver hemosiderosis that accelerate disease excursion to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In this study combined therapy with interferon and amantadin has been evaluated.

Methods: This prospective clinical trial has been done on thalassemic patients that had been contaminated by HCV and had laboratory signs of hepatitis. During years of 81-82, 26 patients admitted at Children's Medical Center with major thalassemia and HCV hepatitis. Inclusion criteria were positive HCV-RNA, high ALT and histologic evidence of hepatitis in liver biopsy and exclusion criteria were history of incomplete treatment any contraindication of IFN or amantadin-emergence of drugs adverse reactions, to intending of these criteria 10 cases of them had situation for treatment and follow-up.

Results: In 10 cases, treatment with IFN α - 2b in doses 3 mu for every square meter of body surface three times in week subcutaneously and cap. Amantadin in doses 100 mg po B.d for 6 months was done and after it, 8 cases were negative for HCV-RNA (8%) and in 6 patients, ALT turned to normal (60%) and in 2 other cases ALT decrease to lower than 50% of pretreatment value. None of them showed drug adverse reactions and response to therapy was better in lower ages. No relation between response to therapy and liver hemosiderosis, inflammation and sexuality was found.

Conclusion: Combined therapy with IFN and Amantadin is effective in HCV treatment and for lower recurrence, treatment period longer than 24 wk, such as 48 wk is recommended

Keywords: Major thalassemia – HCV – Interferon – Amantadin

*Corresponding author
Children's Medical Center,
Gharib Str., Keshavarz Blvd.,
Tehran.
Tel: +98-21-66929216
Email: Jhfallahi@tums.ac.ir