

## درمان های جدید هپاتیت C

محسن آخوندی میبیدی\*

### مقاله مروری

هپاتیت C، HCV یکی از علل مهم بیماری های مزمن کبدی است که در سراسر دنیا ۷۱ میلیون نفر به آن مبتلا هستند. به لطف پیشرفت در درک پاتوفیزیولوژی بیماری، روش های تشخیصی پیشرفته، و بهبودی و کشف درمان های نوین، مراقبت از بیماری های مزمن ناشی از هپاتیت C پیشرفت شایانی داشته است. در این مقاله سعی شده در درمان های جدید هپاتیت C به طور خلاصه شرح داده شود. داروهای زیاد دیگری در دنیا موجود است فعلاً داروهای سوفوسبویر، لدیپسویر، داکلاتسویر و گاهی ولپاتسویر در ایران موجود است که بر حسب ضرورت از ترکیب داروهای موجود جهت درمان هپاتیت C استفاده می شود.

واژه های کلیدی: هپاتیت C، درمان های جدید، Direct Acting Antiviral

ارجاع: آخوندی میبیدی محسن. درمان های جدید هپاتیت C. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۸؛ ۲۷ (۵): ۱۵-۱۵۰۵

۱- گروه داخلی دانشکده پزشکی. دانشگاه علوم پزشکی خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد. ایران

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۳۱۵۱۴۰۲۲، پست الکترونیکی: akhondei@yahoo.com، کد پستی: ۸۹۱۶۸۵۸۶۰۲

## مقدمه

هپاتیت C یکی از علل مهم بیماری‌های مزمن کبدی در سراسر دنیا است تاریخچه طبیعی هپاتیت خیلی متغیر است. (۱) آسیب‌های کبدی ممکن است خیلی جزئی تا مرحله فیروز پیشرفته و سیروز کبدی باشد که ممکن است همراه با و یا بدون سرطان هپاتوسلولار کبد باشد. تقریباً در سراسر دنیا ۷۱ میلیون نفر آلوده به هپاتیت C هستند که خیلی از آن‌ها از بیماری خود آگاهی ندارند که بسته به نقاط جغرافیایی متفاوت است (۱-۲). به لطف پیشرفت و درک پاتوفیزیولوژی بیماری، روش‌های تشخیصی پیشرفته و بهبودی و کشف درمان‌های نوین، مراقبت از بیماری مزمن ناشی از هپاتیت C پیشرفت شایانی نموده است. هدف اولیه درمان هپاتیت C درمان قطعی عفونت (Cure) است. هنگامی ما به پاسخ درمانی مداوم Sustained Virological Response (SVR) که برطبق تعریف غیرقابل تشخیص بودن HCV RNA ۱۲ هفته یا SVR (12 یا ۲۴ هفته (SVR 24) بعد از تکمیل درمان در خون است، می‌رسیم وجود SVR پاسخ درمانی مداوم به معنای بهبودی کامل از بیماری با شانس خیلی کم عود است. ایجاد پاسخ درمانی مداوم معمولاً همراه با نرمال شدن آنزیم‌های کبدی، کاهش یا از بین رفتن پاسخ‌های التهابی و فیروز در یک بیمار غیرسیروزی است.

بیماران با سیروز پیشرفته (METAVIR Score F3) یا سیروز F4 در معرض عوارض تهدیدکننده حیات به مدت طولانی قرار می‌گیرند. با این حال فیروز کبدی ممکن است برگشت‌پذیر و ریسک عوارض در آن‌ها مثل نارسایی کبدی و افزایش فشار پورت بعد از ایجاد SVR کاهش یابد.

اخیراً اطلاعات جدید نشان می‌دهد ریسک سرطان کبد و مرگ ناشی از بیماری کبد در بیماران هپاتیت C همراه با سیروز درمان شده نسبت به درمان نشده به طور واضحی کاهش یافته، ولی حذف نشده است خصوصاً در کسانی که ریسک فاکتورهای همراه که باعث ناتوانی‌ها در هر دوره بیماری کبدی می‌شود. مثل سندرم متابولیک مصرف خطرناک الکل و یا همراه با هپاتیت B (۳-۹). هپاتیت C همراه با عوارض متعدد

خارج کبدی است که با درمان آن، اکثراً مورتالیته همراه آن کاهش می‌یابد (۱۷-۱۰). در این مقاله سعی شده است که با کمک به پزشکان، تیم پزشکی و بیماران و هم‌چنین افراد علاقمند بر تصمیم صحیح کلینیکی با درمان مناسب و خوب هپاتیت C مزمن و حاد کمک شود.

## تشخیص و درمان هپاتیت C

(Anti HCV -Ab (anti-HCV antibodies) در سرم یا پلاسما که به روش enzyme immunoassay (EIA) انجام شود در اکثر بیماران مبتلا به هپاتیت C مثبت است. اما (EIA) ممکن است در مراحل اولیه عفونت حاد هپاتیت C یا در کسانی که دچار نقص ایمنی بسیار شدید باشند منفی باشد. بعد از بهبودی خودبه‌خودی یا با درمان هپاتیت، Anti HCV ممکن است در عدم حضور HCV-RNA باقی بماند اما در نهایت کاهش و از بین می‌رود (۲۰-۱۸). تشخیص عفونت حاد یا مزمن هپاتیت C براساس تشخیص HCV-RNA در سرم یا پلاسما با روش‌های حساس و حتماً کمی یا به روش مولکولی کمی و کیفی با هم انجام می‌شوند. تشخیص براساس حساسیت تشخیص حداقل 15 IU/ml انجام می‌شود. با این حال اکثر بیمارانی که اندیکاسیون درمان دارند، HCV-RNA بیش از 50/000 IU/mL واحد دارند (۲۱). نیاز زیادی به یک تست ارزان قیمت سنجش اسیدنولکئوتیک (DNA) با سطح تشخیصی بالا و قیمت کم (کمتر از ۱۰-۵ دلار) وجود دارد که بتوان آن را در مناطق با درآمد کم و متوسط به‌طور وسیعی به‌کار برد. این تست باید قابلیت تشخیص حداقل 1000 U/mL را داشته باشد. که این موضوع، مشکل وجود جواب منفی کاذب در تعداد کمی افراد، با نتایج مثبت بررسی و تشخیص و درمان در تعداد زیادی جمعیت، قابل توجه است.

در یک مطالعه در مورد هپاتیت C مزمن ژنوتیپ ۱، از ۲۴۷۲ بیمار مبتلا به هپاتیت C مزمن، تنها ۴ بیمار HCV RNA کمتر از 1000 واحد داشتند. (۱۶). HCV-Core Antigen در سرم یا پلاسما به عنوان مارکری از تکثیر HCV می‌باشد (۲۲). HCV-core Antigen در سرم یا پلاسما به عنوان مارکری از تکثیر سلولی است.

در کسی که آلوده به ویروس شده، بهبودی خود به خودی، به ندرت بعد از 6-4 هفته دیده می‌شود (۲۷).

#### توصیه‌ها

در همه بیماران مشکوک به HCV به عنوان اولین قدم باید تست Anti HCV Ab درخواست شود.

• در بیمار دچار ضعف سیستم ایمنی و یا بیماران همودیالیزی انجام HCV-RNA در سرم یا پلاسما، جزئی از تست‌های اولیه است.

• اگر Anti HCV Ab مثبت بود، تست HCV-RNA PCR (با روش‌های دقیق مولکولی و با تشخیص تعیین ویروس کمتر از 15 U/ML) باید انجام شود.

در کشورهای با درآمد پائین تا متوسط حتی در مواردی در کشورهای ثروتمند باید تست‌های تشخیصی کیفی که توانایی تشخیص تعداد ویروس کمتر از ۱۰۰۰ را داشته باشد باید در دسترس باشد که با این روش تعداد زیادتری از افراد در معرض را تشخیص دهد. در افرادی که آنتی‌بادی مثبت HCV که HCV-RNA منفی دارند، بعد از ۱۲ و ۲۴ هفته باید مجدداً تست HCV RNA PCR انجام شود که پاک‌سازی آن‌ها قطعی شود.

HCV-Core Antigen در سرم یا پلاسما به عنوان نشانه تکثیر سلول که می‌توان وقتی که HCV-RNA در دسترس نیست یا گران است به جای HCV-RNA برای تشخیص هیپاتیت C حاد یا مزمن به کار رود.

#### اهداف درمان

هدف درمان هیپاتیت C

الف: کاهش عوارض کبدی و خارج کبدی، التهاب فیبروز، پیشگیری از عدم جبران کبدی و سیروز، سرطان هیپاتوسلولار و عوارض شدید خارج کبدی و مرگ

ب: بهبود کیفیت زندگی

ج: کاهش انتقال ویروس

هدف درمان قطعی است، که اینگونه تعریف می‌شود: غیرقابل تشخیص بودن HCV-PCR RNA با حساسیت تشخیص کمتر از 15 U/ML، ۱۲ هفته (SVR 12) یا ۲۴ هفته (SVR 24) بعد از تمام شدن درمان

HCV-core Antigen را می‌توان به جای HCV-RNA جهت تشخیص عفونت حاد یا مزمن C به کار برد. دقت تشخیصی HCV-core کمتر از HCV-RNA می‌باشد و برای تشخیص عفونت با هیپاتیت C تعداد ویروس بین 3000-500 IU/mL لازم است که برحسب ژنوتیپ ویروس متغیر است. HCV-core چند روز بعد از مثبت شدن HCV RNA در سرم یا پلاسما مثبت می‌شود (۲۳-۲۵). در موارد نادری با وجود HCV-RNA مثبت، HCV-Core منفی است. هیپاتیت C حاد را وقتی می‌توان با اطمینان تشخیص داد که HCV آنتی‌بادی اخیراً مثبت شده باشد. چون هیچ تشخیص خاصی که ثابت کند HCV به طور حاد ایجاد شده، وجود ندارد (۲۶). همه بیماران هیپاتیت C حاد، آنتی‌بادی بر علیه HCV ندارند. در این بیماران وقتی مشکوک می‌شویم که افزایش آنزیم‌های کبدی تا ۱۰ برابر نرمال یا زردی وجود داشته باشد. به شرطی که شواهدی از هیپاتیت مزمن C یا سایر بیماری‌های دیگری که باعث ایجاد هیپاتیت حاد می‌شود، وجود نداشته باشد یا این که شواهدی از انتقال اخیر داشته باشد.

در همه بیمارانی که دچار هیپاتیت C حاد شده‌اند، HCV RNA و HCV-Core Antigen قابل‌شناسایی می‌باشد. اگرچه سطح آن‌ها خیلی متغیر و گاهی با فاصله چند هفته‌ای افزایش می‌یابد. بنابراین افرادی که HCV-RNA منفی دارند، باید مجدداً بعد از ۱۲ و ۲۴ هفته تست HCV-RNA یا HCV-Core تکرار شود تا اطمینان حاصل گردد که این بیمار از HCV پاک شده است. ابتلا مجدد به HCV بعد از درمان و یا خود به خودی ممکن است اتفاق بیفتد خصوصاً اگر ریسک فاکتورهای بیماری هم‌چنان وجود داشته باشد. عفونت مجدد وقتی گفته می‌شود که HCV-RNA بعد از SVR مجدداً ظاهر شده و یا روش‌های خاصی شما ابتلا به سوش دیگری را بتوانید ثابت کنید. عفونت مجدد بعد از SVR 12 یا SVR 24 اگر ریسک فاکتورهای فرد برقرار باشد باید مد نظر قرار گرفته شود. تشخیص هیپاتیت C مزمن وقتی داده می‌شود که HCV-Ab به همراه HCV-RNA یا HCV-Core Antigen مثبت باشد.

بیماران سیروزی واضح بالینی، اهمیتی ندارد، اما در بیماران سیروزی، تشخیص فشار پورت و تشخیص واریس مری اهمیت دارد، بیماران با سیروز و فیروز پیشرفته لازم است از نظر سرطان کبدی مورد پایش قرار گیرند (۳۲-۳۰). در هپاتیت C مزمن به جای انجام بیوپسی کبد باید از تست‌های غیرتهاجمی استفاده شود (شامل اندازه‌گیری سفتی کبد Stiffness که می‌تواند فیروز و افزایش فشار پورت را اندازه کند)، عوامل مخدوش‌کننده در اندازه‌گیری سفتی کبد باید مد نظر باشد. (مثل چاقی، سطح خیلی بالای ALT و بعد از غذا، بیمار باید ۴ ساعت ناشتا باشد)، روش‌های دیگر شامل اندازه‌گیری بیومارکرها در خون است که می‌تواند فیروز و سیروز را از غیرسیروز تشخیص دهد (۳۸-۳۲). انجام این دو با هم دقت کار را بالا می‌برد. فقط در مواردی که بیماری همراه وجود دارد بیوپسی کبد ممکن است لازم باشد (۴۰-۳۹).

#### توصیه‌ها

- ۱- بیماری‌های همراه، که باعث پیشرفت بیماری می‌شود، باید تشخیص و درمان شود.
  - ۲- باید قبل از درمان، شدت بیماری ارزیابی شود.
  - ۳- بیماران سیروزی باید مشخص شوند و درمان آن‌ها باید تعدیل شده و پایش سرطان کبد انجام گیرد.
- در کسانی که فیروز پیشرفته دارند، از نظر HCC (Hepatocellular carcinoma) پیگیری شوند. مرحله فیروز کبدی باید قبل از عمل مورد ارزیابی قرار گیرد و برای بیمارانی که بیماری همراه دارند بیوپسی صورت گیرد.
- عملکرد کلیه باید تعیین شود (Cr creatinine و (GFR): Glomerular filtration Rate در کسانی که علائم خارج کبدی دارند باید تشخیص داده شود. کسانی که مقاوم نیستند باید واکسن هپاتیت B و A دریافت کنند. تعیین و اندازه‌گیری کمی *HCV RNA or HCV Core Antigen* در کسانی که تحت درمان هپاتیت C قرار می‌گیرند باید انجام و با روش‌های حساس، اندازه‌گیری و برحسب IU/mL بیان شود. تعیین و اندازه‌گیری کمی *HCV core Antigen* (در صورتی که از نظر

غیرقابل تشخیص بودن HCV-Core Antigen در سرم یا پلاسما بعد از تمام شدن درمان را می‌توان به جای HCV-RNA در بیمارانی به کار برد که قبل از درمان این تست به کار رفته باشد یا می‌توان در صورت دردسترس نبودن یا گران بودن HCV-RNA به جای HCV-RNA به کار برد (۳۱-۳۰-۲۶-۲۳).

غیرقابل تشخیص بودن HCV-RNA، ۲۴ هفته بعد از درمان با تست‌هایی کمی که می‌تواند PCR زیر 1000U/MI را هم تشخیص دهد، می‌تواند به عنوان روش آلترناتیو مورد استفاده قرار گیرد (SVR 24)، خصوصاً در شرایطی که HCV-RNA دقیق دردسترس نباشد (۲۹). در بیماران با فیروز پیشرفته و سیروز، پیگیری از نظر سرطان کبد باید انجام شود چون اگرچه درمان ریسک سرطان کبد را کاهش می‌دهد ولی آن‌را حذف نمی‌کند.

#### بررسی‌های قبل از درمان

شدت بیماری کبدی باید ارزیابی شود و پارامتری ویروسی پایه باید انجام شود که بتواند تحمل بیمار به درمان را بسنجد.

#### جستجوی بیماری‌های همراه

سایر علل و فاکتورهایی که باعث تغییر در سیر پیشرفت بیماری کبدی و درمان‌ها می‌شود، باید مورد ارزیابی قرار گیرد. خصوصاً هپاتیت B و HIV. در کسانی که مستعد هستند حتماً باید واکسن هپاتیت A و B تزریق شود. در کسانی که هم زمان الکل مصرف می‌کنند باید مورد ارزیابی قرار گیرند و از مصرف مقادیر خطرناک الکل جلوگیری و از نظر توقف مصرف الکل مورد مشاوره قرار گیرند. بیماری‌های مزمن همراه، شامل الکسیم، قلبی، نارسایی کلیه، بیماری‌های اتوایمیون، ژنتیک و متابولیک شامل دیابت-هموکروماتوز- چاقی و هم چنین امکان مسمومیت کبدی باید مورد بررسی قرار گیرد.

#### تعیین شدت بیماری کبدی

تعیین شدت بیماری کبدی قبل از درمان ضروری است. تشخیص بیماران سیروز METAVIR4 یا فیروز پیشرفته METAVIR3 خیلی مهم است زیرا درمان انتخابی و پیش‌آگهی بعد درمان بسته به مرحله فیروز دارد. تعیین شدت فیروز در

**چه کسانی باید درمان شوند:**

همه کسانی که مبتلا به پاتیت C هستند چه آن‌ها که اولین بار یا قبلاً تحت درمان بوده‌اند در صورت تمایل بیمار و نداشتن موارد ممنوعه باید درمان شوند.

در مورد بیماران ذیل درمان باید سریعاً انجام شود:

- ۱- بیماران دچار فیروز کبدی بارز شامل METAVIR (score F2 or F3 و سیروز F4 شامل موارد جبران نشده).
  - ۲- در کسانی که عوارض خارج کبدی پاتیت C دارند مثل واسکولیت در اثر پاتیت C، نفروپاتی و لنفوم در زمینه پاتیت C.
  - ۳- کسانی که پاتیت C بعد از پیوند کبد دارند.
  - ۴- کسانی که شانس آسیب کبدی بیشتری دارند مثل بیماری‌های همراه، مثل گیرنده مغز استخوان، پاتیت B هم‌زمان و HIV هم‌زمان، دیابت.
  - ۵- کسانی که شانس انتقال زیاد دارند: مثل افرادی که تزریق مخدر وریدی دارند، مردان هم‌جنس‌باز، خانم‌هایی که قصد بارداری دارند، بیماران همودیالیزی و زندانیان.
- بیماران سیروز جبران نشده که در لیست پیوند هستند با MELD-SCORS (Model For End-Stage Liver Disease) 18-20 > دارند، بهتر است اول پیوند کبد شوند، بعد داروی ضد ویروسی دریافت کنند. ولی اگر لیست انتظار پیوند کبد بیشتر از ۶ ماه باشد، توصیه به شروع درمان ضد ویروسی است، ولی معلوم نیست از نظر بالینی چقدر سود ببرند (۴۸-۴۳).  
توصیه می‌شود بیمارانی که به علت سایر بیماری‌ها همراه امید زیادی به زنده ماندن ندارند، درمان نشوند (۴۹).
- داروهای موجود در اروپا: Sofosbuvir باید با دوز 400 mg (یک قرص) روزانه با یا بدون غذا مصرف شود، که ۸۰ درصد از راه کلیه دفع می‌شود. ۱۵ درصد از راه مدفوع دفع می‌شود. سوفابوسویر به خوبی تحمل می‌شود. شایع‌ترین عارضه دارو خستگی و سردرد است. (خصوصاً اگر با ریباویرین مصرف شود) سوفابوسویر با سیتوکروم P-gp ترانسفر می‌شود و در نتیجه در کسانی که داروی ریفامپین، کاربامازپین، فنی‌توئین مصرف می‌کنند، نباید هم‌زمان مصرف شود. مصرف سوفابوسویر در

هزینه یا دسترسی به RNA مشکل داشته باشد) با روش‌های دقیق انجام شود و با واحد FmoL/L بیان گردد (۴۰).

**HCV-genotype**

با توجه به درمان‌های قبلی، وجود علائم سیروز، انجام ژنوتیپ ویروسی و سابتایپ آن (۱a و ۱b) جهت تعیین تحمل بیمار و طول دوره درمان مفید است (۴۱). در رژیم‌های پان‌ژنوتیپی (pan-genotypic) ممکن است درمان بدون تعیین ژنوتیپ انجام شود. این مورد خصوصاً در نواحی که تست‌های ویروسی در دسترس نیست یا گران است، انجام می‌شود یا برای ساده‌تر کردن درمان در بقیه جاهای که باعث کاهش هزینه درمان و دسترسی افراد بیشتری به درمان می‌شود.

**تعیین مقاومت HCV**

تعیین مقاومت ویروسی خصوصاً در کسانی که اولین بار درمان می‌شوند توصیه نمی‌شود. انجام تست‌های مقاومت ویروسی مشکل و محدود است و در اروپا و آمریکا هم خیلی در دسترس نیست (۴۲).

**موارد ممنوعیت درمان**

موارد ممنوعیت استفاده از (Direct Acting Antiviral) DAA محدود است داروهایی که باعث استفاده از سیتوکروم شامل کاربامازپین و فنی‌توئین در همه رژیم‌ها ممنوع است، چون مصرف این داروها باعث کاهش سطح داروی DAA و ایجاد مقاومت ویروس می‌شود.

سایر موارد ممنوعیت استفاده از DAA شامل موارد زیر است:

رژیم‌های شامل NS3-4A مهارکننده پروتئاز شامل Grazeprevier, rintonovir-boostered Paritaprevier. Glecaprevir, Voxilaprevier در بیماران با سیروز کلاس B و C جبران نشده ممنوع است، چون باعث مسمومیت می‌شود. سوفابوسویر با احتیاط در نارسایی شدید کلیه مثل  $GFR < 30 \text{ ml}$  مصرف می‌شود و بی‌خطری این دارو در نارسایی پیشرفته کلیه هنوز معلوم نیست.

می‌شود. تجویز با داروهای که باعث تحریک سیستم P\_gp می‌شوند مثل ریفامپین، کاربازاپین، فتوباربیتال و فنی‌توئین ممنوع است، همانند لیدی‌پسویر. در موارد که داروی مهارکننده اسید داده می‌شود، سطح دارو کاهش می‌یابد. در مورد HIV تداخل دارویی وجود دارد. باعث افزایش سمیت تنوفویر می‌شود.

#### Sofosbuvir & velpatasvir & Voxilaprevier

این سه دارو با هم با یک دوز ثابت 400 mg Sofosbuvir و 100 mg velpatasvir و 100 mg Voxilaprevier در یک قرص موجود است که بهتر است همراه غذا میل شود. در بررسی بیماران کبدی در کلاس child A بیماران ۷۰٪ بیشتر در معرض Voxilaprevier نسبت به افراد غیرسیروزی هستند ترکیب این سه دارو روی بیماران با اختلال متوسط کبدی Child B توصیه نمی‌شود و در مورد Child C ممنوع است.

#### نتیجه‌گیری

داروهای دیگر زیادی در دنیا موجود است فعلاً داروهای سوفوسبویر، لدیپسویر، داکلاتسویر و گاهی ولپاتسویر در ایران موجود است که برحسب ضرورت از ترکیب داروهای موجود جهت درمان هپاتیت C استفاده می‌شود. قبلاً از داروی اینترفرون و ریباورین استفاده می‌شد (۵۰) که همراه با عوارض زیاد و پاسخ‌دهی نامناسب همراه بود ولی داروهای جدید با پاسخ‌دهی ۹۸ درصد در بعضی موارد همراه هست. **تعارض در منافع:** وجود ندارد.

کسانی که داروی ضد آریتمی آمیودارون، مصرف می‌کنند ممنوع است. زیرا باعث آریتمی‌های کشنده می‌شود. در حقیقت برادیکاردی در بیماران مصرف‌کننده چند ساعت تا دو هفته بعد از مصرف DAA دیده می‌شود حتی در کسانی که قبلاً آمیودارون مصرف می‌کرده‌اند می‌تواند باعث مسمومیت شود. در کسانی که آمیودارون مصرف می‌کنند باید حداقل سه ماه دارو قطع باشد تا بتوان داروی سوفوسبویر را شروع کرد.

Sofosbuvir & Ledipasvir در یک قرص واحد شامل ۴۰۰ میلی‌گرم سوفوسبویر و ۹۰ میلی‌گرم Ledipasvir در دسترس است. مصرف یک قرص در روز با یا بدون غذا این ۲ دارو با هم می‌تواند در نارسایی کلیه خفیف تا متوسط به کار برد. شایع‌ترین عارضه خستگی و سردرد است. در این ترکیب نیز مصرف آمیودارون ممنوعیت دارد، مصرف هم‌زمان با رزواستاتین هم توصیه نمی‌شود. تداخل با سایر استاتین‌ها بررسی نشده است. مصرف هم‌زمان با آنتی‌اسیدها توصیه نمی‌شود چون با تغییر PH باعث کاهش جذب لدیپسویر می‌شود.

ترکیب Sofosbuvir & Ledipasvir باعث افزایش سطح تنوفویر می‌شود.

Sofosbuvir & velpatasvir در یک قرص حاوی ۴۰۰ میلی‌گرم سوفوسبویر و ولپاتسویر ۱۰۰ میلی‌گرم موجود است روز یک قرص دارو باید بدون غذا میل شود. طول عمر دارو در بدن ۱۵ ساعت است و بیشتر از طریق کبدی دفع می‌شود. دارو توسط سیتوکروم CYP C8 و CYP 286 و P\_gp متابولیزه

#### References:

- 1- Polaris Observatory HCV Collaborators. *Global Prevalence and Genotype Distribution of Hepatitis C Virus Infection in 2015: A Modelling study*. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2(3): 161–176.
- 2- European Union HCV Collaborators. *Hepatitis C Virus Prevalence and Level Of Intervention*

*Required To Achieve the WHO Targets for Elimination in the European Union by 2030: A Modelling Study*. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2(5): 325–336.

- 3- Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, et al. *Effect of Type 2*

- Diabetes on Risk for Malignancies Includes Hepatocellularcarcinoma in Chronic Hepatitis C.* Hepatology 2013; 57(3): 964–73.
- 4- van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. *Association between Sustained Virological Response and All-Cause mortality among Patients with Chronic Hepatitis C and Advanced Hepatic Fibrosis.* JAMA 2012; 308(24): 2584–93.
- 5- Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Crosignani A, Calvaruso V, et al. *Survival of Patients With HCV Cirrhosis and Sustained Virologic Response Is Similar to the General Population.* J Hepatol 2016; 64(6): 1217–23.
- 6- Kew MC. *Interaction between Hepatitis B and C Viruses in Hepatocellular Carcinogenesis.* J Viral Hepat 2006; 13(3): 145–9.
- 7- Kew MC, Yu MC, Kedda MA, Coppin A, Sarkin A, Hodgkinson J. *The Relative Roles of Hepatitis B and C Viruses in the Etiology of Hepatocellular Carcinoma in Southern African Blacks.* Gastroenterology 1997; 112(1): 184–7.
- 8- Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. *Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications.* Gastroenterology 2017; 152(1): 142–56.
- 9- Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. *The Contributions of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Infections to Cirrhosis and Primary Liver Cancer Worldwide.* J Hepatol 2006; 45(4): 529–38.
- 10- Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. *Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C.* Gastroenterology 2015; 149(6): 1345–60.
- 11- Cacoub P, Comarmond C, Sadoun D, Desbois AC. *Hepatitis C Virus Infection and Rheumatic Diseases: The Impact of Direct-Acting Antiviral Agents.* Rheum Dis Clin North Am 2017; 43(1): 123–32.
- 12- Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. *Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C.* Arthritis Rheum 1999; 42: 2204–2212.
- 13- Owlia MB, Sami R, Akhondi M, Salimzadeh A. *Cryoglobulinaemia in hepatitis C-positive patients in Iran.* Singapore Med J 2007; 48(12): 1136–9.
- 14- Mahale P, Engels EA, Li R, Torres HA, Hwang LY, Brown EL, et al. *The Effect of Sustained Virological Response on the Risk of Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection.* Gut 2018; 67(3): 553–61.
- 15- Van der Meer AJ, Berenguer M. *Reversion of Disease Manifestations after HCV Eradication.* J Hepatol 2016; 65(1Suppl): S95–S108.
- 16- Dehghan-Manshadi M, Hadinedoushan H, Amirbaigy MK, Zare F, Eslami G, Mirghanizade-Bafghi SA, et al. *Relative Expression of Toll-Like Receptors 2 and 7 mRNA in Peripheral Blood of Patients with Hepatitis C.* Hepat Mon 2015; 15(11): e30427.
- 17- Zare F, Hadinedoushan H, Akhondi Meybodi M, Dehghanmanshadi M, Mirghanizade Bafghi SA, Vakili. *The Effect of IL28B Gene Polymorphism on Treatment Response in Iranian Patients with*

- Hepatitis C Virus Infection*. Jundishapur J Microbiology 2016; 9(12): e31501.
- 18- Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. **GRADE Guidelines: 14. Going From Evidence to Recommendations: The Significance and Presentation of Recommendations**. J Clin Epidemiol 2013; 66(7): 719–25.
- 19- Chevaliez S, Pawlotsky JM. **Diagnosis and Management of Chronic Viral Hepatitis: Antigens, Antibodies and Viral Genomes**. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008; 22(6): 1031–48.
- 20- Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. **Laboratory Diagnostics for Hepatitis C Virus Infection**. Clin Infect Dis 2012; 55 Suppl 1: S43–8.
- 21- Takaki A, Wiese M, Maertens G, Depla E, Seifert U, Liebetrau A, et al. **Cellular Immune Responses Persist and Humoral Responses Decrease Two Decades after Recovery from a Single-Source Outbreak of Hepatitis C**. Nat Med 2000; 6(5): 578–82.
- 22- Terrault NA, Pawlotsky JM, McHutchison J, Anderson F, Krajden M, Gordon S, et al. **Clinical Utility of Viral Load Measurements in Individuals with Chronic Hepatitis C Infection on Antiviral Therapy**. J Viral Hepat 2005; 12(5): 465–72.
- 23- Ticehurst JR, Hamzeh FM, Thomas DL. **Factors Affecting Serum Concentrations Of Hepatitis C Virus (HCV) RNA In HCV Genotype 1-Infected Patients With Chronic Hepatitis**. J Clin Microbiol 2007; 45(8): 2426–33.
- 24- Chevaliez S, Feld J, Cheng K, Wedemeyer H, Sarrazin C, Maasoumy B, et al. **Clinical Utility of HCV Core Antigen Detection and Quantification in the Diagnosis and Management of Patients with Chronic Hepatitis C Receiving an All-Oral, Interferon-Free Regimen**. Antivir Ther 2018; 23(3): 211–17.
- 25- Chevaliez S, Soulier A, Poiteau L, Bouvier-Alias M, Pawlotsky JM. **Clinical Utility of Hepatitis C Virus Core Antigen Quantification in Patients with Chronic Hepatitis C**. J Clin Virol 2014; 61(1): 145–8.
- 26- Heidrich B, Pischke S, Helfritz FA, Mederacke I, Kirschner J, Schneider J, et al. **Hepatitis C Virus Core Antigen Testing in Liver and Kidney Transplant Recipients**. J Viral Hepat 2014; 21(11): 769–79.
- 27- Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, White LF, Ongarello S, Cohn J, et al. **Hepatitis C Core Antigen Testing for Diagnosis Of Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis**. Ann Intern Med 2016; 165(5): 345–55.
- 28- Bulteel N, Partha Sarathy P, Forrest E, Stanley AJ, Innes H, Mills PR, et al. **Factors Associated with Spontaneous Clearance of Chronic Hepatitis C Virus Infection**. J Hepatol 2016; 65(2): 266–72.
- 29- Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L, et al. **Twelve Weeks Posttreatment Follow-Up Is As Relevant As 24 Weeks To Determine the Sustained Virologic Response in Patients with Hepatitis C Virus Receiving Pegylated Interferon and Ribavirin**. Hepatology 2010; 51(4): 1122–6.
- 30- Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. **A Sustained Virologic Response Is Durable in Patients with Chronic Hepatitis C Treated with Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin**. Gastroenterology 2010; 139(5): 1593–601.



- 31- Aghemo A, Degasperis E, De Nicola S, Bono P, Orlandi A, D' Ambrosio R, et al. *Quantification of Core Antigen Monitors Efficacy of Direct-Acting Antiviral Agents in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection*. Clin Gastroenterol Hepatol 2016; 14(9): 1331-36.
- 32- European Association for Study of the Liver. *EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-Invasive Tests for Evaluation of Liver Disease Severity and Prognosis*. J Hepatol 2015; 63(1): 237-64.
- 33- Afdhal NH, Bacon BR, Patel K, Lawitz EJ, Gordon SC, Nelson DR, et al. *Accuracy of Fibroscan, Compared with Histology, in Analysis of Liver Fibrosis in Patients with Hepatitis B or C: A United States Multicenter Study*. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13(4): 772-9.
- 34- Chou R, Wasson N. *Blood Tests to Diagnose Fibrosis Or Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review*. Ann Intern Med 2013; 158(11): 807-20.
- 35- Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. *Diagnostic Accuracy Of Fibroscan And Comparison to Liver Fibrosisbiomarkers in Chronic Viral Hepatitis: A Multicenter Prospective Study (The FIBROSTIC Study)*. J Hepatol 2010; 53(6): 1013-21.
- 36- Herrmann E, de Ledinghen V, Cassinotto C, Chu WC, Leung VY, Ferraioli G, et al. *Assessment of Biopsy-Proven Liver Fibrosis by Two-Dimensional Shear Wave Elastography: An Individual Patient Data-Based Metaanalysis*. Hepatology 2018; 67(1): 260-272.
- 37- Hu X, Qiu L, Liu D, Qian L. *Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography for Noninvasive Evaluation of Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis B and C Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Med Ultrason 2017; 19(1): 23-31.
- 38- Zarski JP, Sturm N, Desmorat H, Melin P, Raabe JJ, Bonny C, et al. *Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis Progression in Hepatitis C Patients Retreated for 96 Weeks with Antiviral Therapy: A Randomized Study*. Liver Int 2010; 30(7): 1049-58.
- 39- Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Ledinghen V, Couzigou P, Alberti A. *Prospective Comparison Of Two Algorithms Combining Non-Invasive Methods For Staging Liver Fibrosis In Chronic Hepatitis C*. J Hepatol 2010; 52(2): 191-8.
- 40- Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. *Prospective Comparison of Transient Elastography, Fibrotest, APRI, and Liver Biopsy for the Assessment of Fibrosis in Chronic Hepatitis C*. Gastroenterology 2005; 128(2): 343-50.
- 41- Hadinedoushan H, Salmanroghani H, Amirbaigy MK, Akhondi-Meybodi M. *Hepatitis C Virus Genotypes and Association with Viral Load in Yazd, Central Province of Iran*. Hepat Mon 2014; 14(3): e11705.
- 42- Fourati S, Pawlotsky JM. *VirologicTools ForHCV Drug Resistance Testing*. Viruses 2015; 7(12): 6346-59.
- 43- Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown Jr RS, et al. *LedipasvirAnd Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV*

- Infection in Patients with Advanced Liver Disease.* Gastroenterology 2015; 149(3): 649–59.
- 44- Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al. *Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin in Patients with Genotype 1 Or 4 Hepatitis C Virus Infection and Advanced Liver Disease: A Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 2 Trial.* Lancet Infect Dis 2016; 16(6): 685–97.
- 45- Coilly A, Pageaux GP, Houssel-Debry P, Duvoux C, Radenne S, De Ledinghen V, et al. *Improving Liver Function and Delisting of Patients Awaiting Liver Transplantation for HCV Cirrhosis: Do We Ask Too Much to Daas?.* Hepatology 2015; 62: 257A.
- 46- Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S, et al. *Delisting of Liver Transplant Candidates with Chronic Hepatitis C after Viral Eradication: A European Study.* J Hepatol 2016; 65(3): 524–31.
- 47- Chhatwal J, Samur S, Kues B, Ayer T, Roberts MS, Kanwal F, et al. *Optimal Timing of Hepatitis C Treatment for Patients on the Liver Transplant Waiting List.* Hepatology 2017; 65(3): 777–88.
- 48- Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MT, Colmenero J, Rubin A, Castells L, et al. *Clinical Outcomes Of Patients Undergoing Antiviral Therapy while Awaiting Liver Transplantation.* J Hepatol 2017; 67(6): 1168–76.
- 49- Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. *Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Subtype Identification in New HCV Drug Development and Future Clinical Practice.* PLoS One 2009; 4(12): e8209.
- 50- Akhondi Meybodi M, Salman Roughani H, Amirbigi MK, Azizi R. *Conventional Versus Pegylated Interferons in Treatment of Hcv Patients.* J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2012; 20(1): 49-57. [Persian]

## New treatment of hepatitis C (Direct Acting Antiviral)

Mohsen Akhondi-Meybodi\*

### Review Article

Hepatitis C virus (HCV) infection is a major cause of chronic liver disease, with approximately 71 million chronically infected individuals worldwide. Clinical care for the patients with HCV-related liver disease has advanced considerably thanks to an enhanced understanding of the pathophysiology of the disease, and because of developments in diagnostic procedures and improvements in therapy and prevention, recently in Iran new drug direct Acting agent (DAA) was developed that may be equivalent to original drugs that will hope to treat HCV and eliminated HCV in future

**Keywords:** hepatitis c, DAA Direct Acting Antiviral.

**Citation:** Akhondi-Meybodi M. **New treatment of hepatitis C (Direct Acting Antiviral).** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2019; 27(5): 1505-15

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, University of Shahid Sadoughi Medical Sciences and Health Services

\*Corresponding author: Tel: 09131514022, email: akhondei@yahoo.com