



مقایسه پاسخ درمانی مداوم بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن C با رژیم اینترفرون معمولی در مقابل پگلیتد اینترفرون

محسن آخوندی میبیدی^{۱*}، حسن سلمان روغنی^۲، محمدکاظم امیریگی^۳، ریحانه عزیزی^۴

۱-۲۰۱- دانشیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

۳- استادیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

۴- متخصص داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۸/۵

تاریخ دریافت: ۱۳۸۹/۱۱/۲۵

چکیده

مقدمه: درمان ترکیبی اینترفرون طولانی اثر (پگلیتد) همراه با ریباویرین، رژیم درمانی استاندارد هپاتیت مزمن C است. اما درمان با اینترفرون طولانی اثر همراه با ریباویرین پر هزینه می باشد. ما مطالعه‌ای را جهت مقایسه پاسخ درمانی مداوم و هزینه این دو رژیم درمانی در کلینیک‌های فوق تخصصی گوارش شهر یزد انجام دادیم.

روش بررسی: در این پژوهش شصت بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن C وارد مطالعه شدند. بیماران در دو گروه درمان، ۳۰ بیمار با اینترفرون طولانی اثر (پگلیتد) همراه با ریباویرین و ۳۰ بیمار با اینترفرون معمولی با ریباویرین درمان شدند. بیماران با ژنوتیپ یک برای ۴۸ هفته و با ژنوتیپ دو و سه، ۲۴ هفته درمان شدند. همه بیماران ۲۴ هفته پیگیری شدند. معیارهای خروج از مطالعه، شامل حاملگی، هپاتیت B، HIV و سیروز بود.

نتایج: ۵۷ بیمار مرد و سه بیمار زن بودند. میانگین سنی $44/4 \pm 10/9$ برای اینترفرون طولانی اثر و $38/6 \pm 12/9$ برای گروه اینترفرون استاندارد بود. ۵۱/۷ درصد بیماران ژنوتیپ ۱a، ۳۶/۷ درصد ژنوتیپ ۳a، ۳/۳ درصد ژنوتیپ ۱b و ۸/۳ درصد ژنوتیپ تعیین نشده بود. ۹۳/۳ درصد در گروه تحت درمان با اینترفرون طولانی اثر و ۹۰ درصد در گروه تحت درمان با اینترفرون معمولی پاسخ درمانی ویروسی پایدار داشتند ($Pvalue=1$). تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه از نظر پاسخ درمانی و عوارض جانبی وجود نداشت. برای یک دوره ۶ ماه هزینه دارو بدون آزمایشات برای اینترفرون معمولی $3/240/000$ ریال و در مورد اینترفرون طولانی اثر، $36/000/000$ ریال بود که هزینه اینترفرون طولانی تر بسیار بالاست.

نتیجه‌گیری: مطالعه ما پاسخ درمانی مداوم، قابل قبول و امیدوار کننده‌ای را برای رژیم اینترفرون معمولی و ریباویرین نشان داد.

واژه‌های کلیدی: هپاتیت C، درمان، اینترفرون

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۳۵۱ ۸۲۲۵۸۲۱، پست الکترونیکی: akhondei@yahoo.com

مقدمه

نزدیک به ۱۷۰ میلیون ناقل هپاتیت C در جهان وجود دارد (۱). حدود ۲۰ درصد بیماران مبتلا به هپاتیت C به سمت سیروز پیشرفت می‌کنند (۲). میزان بروز سالیانه کارسینوم هپاتو سلولار کبد ۴-۱ درصد در سال می‌باشد (۳). هپاتیت C یک علت مهم کارسینوم هپاتوسلولار و شایع‌ترین اندیکاسیون پیوند کبد می‌باشد (۴). بسیاری از بیماران به علت هزینه بالا، زمان طولانی درمان و عوارض ناشی از داروها درمان را رها می‌کنند (۵). با توجه به عوارض HCV که بار سنگینی بر بهداشت و درمان کشورها تحمیل می‌کند، هزینه بالای پیوند (در کشور ما که تقریباً در حدود ۵۰۰ میلیون ریال می‌باشد) و پیگیری و مشکلات زیاد بعد از پیوند، موضوع درمان این بیماران مهم می‌باشد. درمان HCV در یک و نیم دهه اخیر از زمان معرفی اینترفرون، تحول چشمگیری یافته است و چندین راهنمای درمانی جهت درمان HCV ارائه شده است (۶). اداره دارو و غذای آمریکا (FDA)، درمان با اینترفرون طولانی اثر همراه با ریباویرین و اینترفرون معمولی همراه با ریباویرین را برای استفاده در هپاتیت مزمن C تأیید کرده است. ولی درمان هپاتیت C همیشه با پاسخ کامل درمانی همراه نیست.

بر اساس اکثر راهنماهای درمانی جدید، فقط درمان با اینترفرون طولانی اثر و ریباویرین را توصیه شده است. در بررسی Alavian و همکاران که در سال‌های ۲۰۰۶-۲۰۰۲ بر روی ۱۷۰ بیمار مبتلا به هپاتیت C در تهران انجام شده، پاسخ درمانی مداوم SVR، ۶۸/۲ درصد در ژنوتیپ یک و ۸۰/۳ در ژنوتیپ دو و سه بوده است. در این بررسی ژنوتیپ و سن دو فاکتور تاثیرگذار در درمان بوده‌اند (۶). با توجه به این مسأله که هزینه درمان با اینترفرون طولانی اثر در کشور ما بالاست و اکثر بیماران، معتاد تزریقی و از اقلشار پایین از نظر فرهنگی و اقتصادی می‌باشند با پیشنهاد این درمان، اکثر بیماران، درمان را شروع نمی‌کنند یا در حین درمان، آن را رها می‌کنند. با توجه به این که اینترفرون معمولی هزینه کمتری دارد و پاسخ درمانی مشاهده شده نیز تقریباً برابر با اینترفرون طولانی اثر

می‌باشد (۷)، به نظر می‌رسد می‌توانیم بیماران را از درمان محروم نکنیم و این بیماران را تحت درمان با اینترفرون معمولی قرار دهیم. عده‌ای از همکاران عقیده‌ای به استفاده از اینترفرون معمولی ندارند، اما ما معتقدیم که حداقل با توجه به شرایط کشور ما در بیماران با سطح اقتصادی پایین می‌توان این درمان را در عده‌ای از بیماران انتخاب کرد. در این مطالعه ما به مقایسه پاسخ درمانی و ویروسی پایدار (Sustained Viral Response) در بیماران مبتلا به هپاتیت C در استان یزد در دو گروه تحت درمان با اینترفرون طولانی اثر و معمولی می‌پردازیم. همچنین در این مطالعه عوارض جانبی داروها و تحمل آن برای بیماران نیز بررسی شده است.

روش بررسی

افراد مورد مطالعه از بیماران مبتلا به هپاتیت C تحت درمان با PEG-IFN یا IFN مراجعه کننده به کلینک‌های فوق تخصص گوارش استان یزد از اردیبهشت ۱۳۷۸ انتخاب شدند. ۳۰ نفر از بیماران تحت درمان با PEG-IFN (Pegassys) ساخت شرکت 1000 ribavirin (Roche) PEG IFN-2a 180mg به اضافه mg/day و ۳۰ نفر از بیماران تحت درمان با IFN + Rib ساخت ایران

PDferon B®, Pooyesh Darou, Tehran, Iran

سه میلیون واحد سه بار در هفته قرار داشتند. معیار خروج از مطالعه شامل وجود سیروز و موارد منع مطلق درمان هپاتیت C، نداشتن HBV و HIV بود. بیماران به مدت یک سال و نیم پیگیری شدند.

جهت انجام کار از بین بیماران مبتلا به هپاتیت C تحت درمان، ۶۰ نفر مورد مطالعه قرار گرفتند، که یک گروه ۳۰ نفره تحت درمان با اینترفرون معمولی و ریباویرین و گروه دیگر تحت درمان با اینترفرون طولانی اثر و ریباویرین قرار گرفتند.

با در نظر گرفتن خطای نوع اول ۵ درصد و توان آزمون ۸۰ درصد و با توجه به نتایج مطالعات قبلی و وجود اختلاف ۳۲ درصد در میزان بهبودی دو روش تعداد ۳۰ نمونه در هر دو گروه مورد نیاز بود.

صدوقی مجوز اخلاق گرفته است.

نتایج

۶۰ بیمار مبتلا به هپاتیت C مزمن تحت درمان وارد مطالعه شدند که در دو گروه ۳۰ نفره، گروه اول تحت درمان با اینترفرون طولانی اثر و گروه دوم تحت درمان با اینترفرون معمولی قرار گرفتند.

در گروه اول ۲۷ نفر مرد (۹۰٪) و ۳ نفر زن (۱۰٪) با میانگین سنی $44/41 \pm 10/93$ SD و در گروه دوم ۳۰ نفر مرد (۱۰۰٪) با میانگین سنی $38/63 \pm 12/9$ SD قرار داشتند (جدول ۱).

۵۱٪ درصد بیماران ژنوتیپ ۱a، ۳۶٪ درصد ژنوتیپ ۳a، ۳٪ درصد ژنوتیپ ۱b و ۸٪ درصد ژنوتیپ تعیین نشده بود. ۲۶٪ درصد بیماران معتاد تزریقی، ۶۵ درصد آگاهی از راه ابتلا نداشتند، ۳٪ درصد از راه تزریق خون، ۱٪ درصد خالکوبی و ۳٪ درصد با دریافت فاکتورهای انعقادی مبتلا شده بودند.

SVR در مورد درمان با اینترفرون طولانی اثر ۹۳٪ درصد و اینترفرون معمولی ۹۰ درصد می باشد.

یک مورد ژنوتیپ ۱a و ۳ مورد ژنوتیپ ۳a به درمان با اینترفرون معمولی و یک مورد ژنوتیپ ۱a و یک مورد ۳a به درمان اینترفرون طولانی اثر پاسخ ندادند.

۱۳٪ درصد بیماران در شروع درمان ALT نرمال و بقیه ALT بالا داشتند و ۷۱٪ درصد بیماران ALT در پایان درمان نرمال شده بود.

متغیرها، متغیرهای وابسته: عوارض درمان، تعیین PCR-HCV-RNA در شروع درمان، ۳ ماه بعد از شروع درمان، ۶ ماه بعد از اتمام درمان. متغیرهای مستقل: جنس، وزن افراد، دوز دارو، ژنوتیپ ویروس و راه کسب ویروس.

اطلاعات بیمار توسط پرسشنامه‌ای که در شامل نام، سن، جنس، وزن، روش ابتلا، سطح ALT در شروع و پایان درمان، PCR ویروس در شروع درمان، سه ماه بعد از درمان، ۶ ماه بعد از اتمام درمان و دوز ریباویرین و عوارض اینترفرون و ریباویرین بود، جمع‌آوری شد.

درمان در مورد ژنوتیپ ۲ و ۳ به مدت ۶ ماه و در مورد ژنوتیپ ۱ و ۴، به مدت ۱۲ ماه صورت گرفت و آزمایشات بیمار در شروع درمان، ۳ ماه بعد، ۶ ماه پس از پایان درمان ثبت شد. ALT در شروع و پایان درمان نیز ثبت گردید. اگر ۶ ماه بعد از اتمام درمان HCV-RNA منفی بود، بیماران درمان شده تلقی می‌شد که به آن " پاسخ درمانی مداوم " یا SVR (Sustained Viral Response) گفته می‌شود. در این مطالعه دوز ریباویرین نیز در دو رژیم متفاوت بررسی شده است.

بیماران جهت مراجعه و انجام آزمایشات و ثبت و بررسی اطلاعات در طول مطالعه پیگیری شدند.

اطلاعات به دست آمده وارد ویرایش ۱۵ نرم افزار SPSS شده و مورد تحلیل قرار گرفت. نتایج برحسب درصد بیان شد و تست‌های آماری Mantel-Hansel و logistics regressions analysis انجام شد و حد کمتر از ۵ درصد معنی دار تلقی شد. این بررسی از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید

جدول (۱): مشخصات بیماران درمان شده با PEGIFN و IFN

P value	IFN	PEG-IFN	
-	۳۰	۳۰	تعداد
-	۳۰/۳۰	۲۷/۳	جنس (زن / مرد)
۰/۰۶۹	۳۸/۶۳±۱۲/۹	۴۴/۴۱±۱۰/۹	سن (میانگین ±SD)
۰/۹۷	۶۲/۲±۹/۶	۶۶/۱±۱۰	وزن (میانگین ±SD)
۰/۴۴	۱۰۷/۲±۶۲/۲	۹۶/۱±۵۰/۷	ALT (میانگین ±SD)
۰/۶۳	۴۷/۰۳±۳۳/۱	۳۳/۹±۱۸	شروع درمان ALT (میانگین ±SD) پایان درمان

بین دو گروه تفاوت قابل توجهی از نظر سن، جنس، وزن و سطح ALT وجود ندارد.

همولیز در ۳/۳ درصد در هر دو گروه مشاهده و خارش در ۶/۷ درصد گروه اول و ۱۳/۳ درصد گروه دوم گزارش شد. از نظر آماری SVR در بیماران هپاتیت C تحت درمان، با ژنوتیپ، سن و جنس و سطح ALT رابطه نداشت. مقایسه SVR در دو گروه بیماران از نظر آماری معنی دار نبود، معیار عوارض نیز در دو گروه معنی دار نبود.

جدول (۲) فراوانی ژنوتیپ در کل بیماران مبتلا به هپاتیت C

ژنوتیپ	تعداد	درصد
1a	۳۱	٪۵۱/۷
1b	۲	٪۳/۳
3a	۲۲	٪۳۶/۷
تعیین نشده	۵	٪۸/۳
کل	۶۰	٪۱۰۰

دوز توصیه شده ریبویرین در افراد زیر ۷۵ کیلوگرم، ۱۰۰۰ میلی گرم و افراد ۷۵ و بالای ۷۵ کیلوگرم ۱۲۰۰ میلی گرم می باشد. ۲۵ درصد افراد ۷۵ و بالای ۷۵ کیلوگرم وزن داشتند که ۴۶/۷ درصد دوز کامل دارو را دریافت کرده بودند. ۷۵ درصد زیر ۷۵ کیلوگرم وزن داشتند که ۱۸/۲ درصد با دوز ۸۰۰ میلی گرم، ۲/۳ درصد با دوز ۶۰۰ میلی گرم و ۷۹/۵ درصد با دوز ۱۰۰۰ میلی گرم درمان شده بودند.

افسردگی در ۳۳/۳ درصد بیماران گروه اول و ۱۰ درصد گروه دوم مشاهده شد. فراوانی علائم شبه آنفلوانزا در هر دو گروه یکسان و ۳۳/۳ درصد بود. لکوپنی در ۱۶/۷ درصد افراد گروه اول و ۳/۳ درصد افراد گروه دوم و ریزش مو در ۱۶/۷ درصد گروه اول و ۳/۳ درصد گروه دوم گزارش شد.

جدول (۳) مقایسه SVR در دو گروه بیماران

SVR	PEG-IFN	IFN	کل
+	۲۸	۲۷	۵۵
	٪۹۳/۳	٪۹۰	٪۹۱/۷
-	۲	۳	۵
	٪۶/۷	٪۱۰	٪۸/۳
کل	۳۰	۳۰	۶۰
	٪۱۰۰	٪۱۰۰	٪۱۰۰

در دو گروه بیماران پاسخ درمانی مداوم (SVR) یکسان می باشد. P value = ۱

جدول (۴) مقایسه SVR بر حسب ژنوتیپ در دو گروه بیماران

ژنوتیپ	نامعین	1a	1b	3a	کل	P value
PEGIFN	SVR	۲	۱۷	۲	۲۸	۰/۷۵۹
		٪۱۰۰	٪۹۴/۴	٪۱۰۰	٪۸۷/۵	
	عدم SVR	۰	۱	۰	۲	
		٪۰	٪۵/۶	٪۰	٪۶/۷	
	کل	۲	۱۸	۲	۳۰	
	٪۱۰۰	٪۱۰۰	٪۱۰۰	٪۱۰۰		
IFN	SVR	۳	۱۲	-	۲۷	۰/۶۹۶
		٪۱۰۰	٪۹۲/۳		٪۹۰	
	عدم SVR	۰	۱	-	۳	
		٪۰	٪۷/۷		٪۱۰	
	کل	۳	۱۳	-	۳۰	
	٪۱۰۰	٪۱۰۰		٪۱۰۰		

SVR در گروه IFN با ژنوتیپ ارتباط نداشت. P value = ۰/۶۹۶

SVR در گروه PEGIFN با ژنوتیپ رابطه نداشت. P value = ۰/۷۵۹

بحث

در بررسی انجام شده SVR در بیماران تحت درمان با IFN-PEG، ۹۳/۳ درصد و IFN معمولی، ۹۰ درصد بود که از نظر آماری اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت.

در مطالعه ما و Alavian و آلن، نسبت به سایر مطالعات درصد بالاتری از SVR دیده می‌شود (۶،۸). اختلافاتی که در بین جمعیت‌ها از نظر وضعیت سیستم ایمنی وجود دارد، می‌تواند از علل بالاتر بودن SVR باشد. در مطالعه آلن و همکاران افرادی که SVR بالاتری داشتند از نژاد آمریکایی آسیایی بودند و به علت وجود پلی مورنیسم ژنی IL28B پاسخ بالاتری به درمان هیپاتیت C داده‌اند (۸). نکته دیگر در مطالعه ما بار "load" و ویروسی پایینتری نسبت به سایر مطالعات می‌باشد که در اکثر بیماران دیده می‌شود، میانگین بار ویروس ۱/۴۰۶/۲۲ می‌باشد که می‌تواند توجیه کننده SVR بالا باشد، که این موضوع در مطالعه Sullivan و همکاران نیز مطرح شده که در بیماران با بار ویروسی زیر 2×10^6 Copy/ML پاسخ درمانی بهتر دیده می‌شود (۹). مساله دیگر مصرف الکل در کشورهای پیشرفته صنعتی می‌باشد که با پاسخ درمانی کمتر به اینترفرون همراه است (۱۰). در بیماران ما مصرف الکل شایع نبود (۱۶/۶ درصد). به نظر می‌رسد یکی دیگر از دلایل SVR بالا در مطالعه ما میانگین سنی بیماران باشد که زیر ۵۵ سال است و معمولاً در بیماران بالای ۶۰ سال پاسخ به درمان کمتر است. و نکته آخر اینکه به دلیل تعداد کم نمونه ما لازم است مطالعه‌ای با تعداد بیشتری بیمار انجام شود. در مطالعات بحث شده در بالا رژیم استاندارد PEG-IFN + Rib توصیه شده ولی با توجه به پاسخ درمانی خوب در مورد IFN + Rib و اینکه هزینه تهیه PEG بالا می‌باشد نویسندگان توصیه می‌کنند که هر کشور با توجه به شرایط اقتصادی سیستم مراقبت بهداشتی خود تصمیم بگیرد و نتایج را قابل تعمیم به همه کشورها ندانسته‌اند.

در کشورهای اروپایی هزینه تمام شده درمان همراه با آزمایشات در مورد PEG-IFN ۲۵ هزار یورو در مقابل € ۱۶.۴۳۳ و در مورد IFN + Rib ۱۶ هزار و چهارصد یورو بوده است (۷) و در کشور ما برای یک دوره درمانی ۶ ماه فقط

هزینه دارو بدون آزمایشات برای IFN معمولی سه میلیون و دویست و چهل هزار ریال و در مورد IFN-PEG سی و شش میلیون ریال می‌باشد. در کشور ما و در کشورهای پیشرفته هزینه تهیه IFN-PEG مهم است و با در نظر گرفتن همه جوانب و هزینه بالای تهیه IFN-PEG به نظر می‌رسد باید به درمان با IFN + Rib نیز بها داده شود و بیماران مبتلا به هیپاتیت C به علت عدم توانایی مالی پرداخت هزینه IFN-PEG از درمان محروم نشوند.

در مطالعه ما SVR با ژنوتیپ، سطح ALT، وزن، سن، ارتباط نداشت و مقایسه دو گروه به علت پاسخ درمانی بالا بر حسب ژنوتیپ و سطح ALT صورت نگرفت. ارتباط SVR در دو گروه به صورت جداگانه با ژنوتیپ بررسی شد و SVR با ژنوتیپ ارتباط نداشت (جدول ۱ و ۵). در مطالعه بافنده و همکاران در سال ۲۰۰۷ نیز به این نتیجه رسیدند که پاسخ با ژنوتیپ ارتباط ندارد (۱۱).

در مطالعه Alavian و همکاران SVR با ژنوتیپ و سن رابطه داشته و در بیماران مسن و ژنوتیپ ۱ کمتر بوده است (۱۲). در مطالعه Sullivan و همکاران، SVR در مورد ژنوتیپ ۱، ۴۶ درصد در گروه PEG-IFN و ۷۶ درصد در مورد ژنوتیپ ۲ و ۳ در مقایسه با گروه IFN + Rib که SVR در مورد ژنوتیپ ۱، ۳۶ درصد و ژنوتیپ ۲ و ۳، ۶۱ درصد بوده است و SVR با ژنوتیپ رابطه داشته و در مورد ژنوتیپ ۲ و ۳ بیشتر می‌باشد (۹). در مطالعه Siebert و همکاران پاسخ در مورد ژنوتیپ که SVR با ژنوتیپ ارتباط داشته و در مورد ژنوتیپ ۲ و ۳ بیشتر بوده است (۷). عدم ارتباط در مطالعه ما ممکن است به علت تعداد کم نمونه‌ها باشد. نکته‌ای که از مطالعات بالا به دست می‌آید تفاوت SVR کم در دو گروه دارویی در مورد ژنوتیپ ۲ و ۳ می‌باشد که می‌توان به این نتیجه رسید که در مورد ژنوتیپ ۲ و ۳ IFN + Rib نیز می‌تواند خط اول درمان باشد که این موضوع در مطالعه ایی توسط Grieve و همکاران در انگلستان انجام شده است که در مورد هیپاتیت مزمن خفیف و ژنوتیپ ۲ و ۳ هر دو داروی PEG-IFN و IFN موثر بوده است (۱۳).

عارضه علائم شبه آنفلوآنزا و خستگی بوده است (۱۲). که در مطالعه ما نیز شایع‌ترین عارضه علائم شبه آنفلوآنزا و افسردگی بوده است. در بررسی انجام شده عوارض در گروه بیماران درمان شده با PEG-IFN بالاتر می‌باشد که از نظر آماری با Pvalue های مثبت شده در جدول ۷ تفاوت معنی دار در دو گروه مشاهده نشد. در مطالعه Siebert و همکاران عوارض جانبی ۵ درصد برای IFN + Rib و ۱۰ درصد در مورد PEG-IFN + Rib گزارش شد که از نظر آماری معنی‌دار نبود (۷).

۶۵ درصد از افراد شرکت کننده در مطالعه از چگونگی ابتلا به هپاتیت C آگاهی نداشتند. ۲۶/۷ درصد معتاد تزریقی بودند و ۳/۳ درصد از راه تزریق خون، ۱/۷ درصد خالکوبی و ۳/۳ درصد با دریافت فاکتورهای انعقادی مبتلا شده بودند. در آمریکا و اروپا شایع‌ترین راه ابتلا به عفونت انتقال خون و تزریق مواد مخدر می‌باشد (۱۸). ۴۴ درصد بیماران با عفونت هپاتیت C ریسک فاکتور شناخته شده ندارند (۱۸). از سال ۱۹۹۰ که به صورت روتین خون‌ها از نظر هپاتیت C چک می‌شود، انتقال عفونت از این طریق کاهش یافته است. در مطالعه Alavian و همکاران در سال ۲۰۰۶، تزریق خون (۳۰ درصد) و تزریق مواد مخدر (۱۰/۵ درصد) شایع‌ترین راه‌های ابتلا بودند (۱۲). به نظر می‌رسد عدم توانایی هزینه انجام PCR در بسیاری از معتادان تزریقی مواد مخدر، منجر به تفاوت بین فراوانی راه‌های ابتلا به هپاتیت در مطالعه ما و سایر مطالعات شده است.

نتیجه‌گیری

با توجه به مطالب گفته شده به نظر می‌رسد که پاسخ درمانی در مورد اینترفرون معمولی نیز قابل قبول است. چون قیمت اینترفرون طولانی اثر در مقایسه با اینترفرون معمولی بسیار بالاتر است و در کشور ما این دارو تحت پوشش بیمه نیست. اکثر بیماران توانایی پرداخت هزینه بالای آن را ندارند. بنابراین بهتر است به رژیم درمانی با اینترفرون معمولی بهای بیشتری داده شود تا هیچ بیماری به علت عدم توانایی مالی از درمان محروم نشود.

محدودیت و مشکلات اجرایی تحقیق

انجام HCV-RNA که به روش PCR صورت می‌گیرد حداقل

تجویز دوز مناسب ریباورین در پاسخ به درمان بهتر، موثر است (در دوز بالاتر پاسخ درمانی بهتر است) (۵). در مطالعه ما نیز ۷۵ درصد بیماران دارای فراوانی کمتر از ۷۵ کیلوگرم بودند که ۷۹/۵ درصد با دوز ۱۰۰۰ میلی گرم درمان شدند و ۲ بیمار دچار عارضه همولیز شدند که مجبور به کاهش دوز دارو شدیم و اکثریت بیماران دوز قابل قبول را دریافت کرده بودند (جدول ۶). در گروه بالای ۷۵ کیلوگرم فقط ۱۵ بیمار وجود داشت که ۴۶/۷ درصد دوز کامل دریافت کرده‌اند. در مطالعه Buti و همکاران یک گروه باریباورین با دوز ۸۰۰ میلی گرم و یک گروه ریباورین بر اساس وزن دریافت کردند که پاسخ در گروه اول ۵۴ درصد و در گروه دوم ۶۱ درصد بوده است (۱۴). در مطالعه ما نیز با رعایت دوز مناسب، مقایسه پاسخ درمانی دو گروه با خطای کمتری انجام شد.

در ارزیابی عوارض جانبی داروها در این مطالعه، افسردگی در ۳۳/۳ درصد بیماران تحت درمان با PEG-IFN و ۱۰ درصد افراد گروه IFN مشاهده شد. علائم شبه آنفلوآنزا در بین دو گروه ۳۳/۳ درصد و شایع‌ترین عارضه در هر دو گروه بود و عوارض جانبی مثل ریزش مو، لکوپنی و خارش شیوع کمتری داشتند که بجز خارش این عوارض در گروه IFN + Rib کمتر بود (جدول ۷).

در مطالعه Merat و همکاران که مقایسه دو درمان PEG-IFN و IFN در بیماران با اختلالات خونریزی دهنده مبتلا به هپاتیت C انجام شده، شایع‌ترین عارضه جانبی تغییر خلق و خستگی بوده و نادرترین عارضه هیپوتیروئیدی بوده است (۱۵). بجز در مورد همولیز عارضه جدی دیگر که مجبور به کاهش دوز یا قطع دارو شویم وجود نداشت. در مطالعه Alavian در ۱۰/۴ درصد بیماران مجبور به کاهش دوز و یا قطع دارو شده بودند که نسبت به مطالعات مشابه کمتر بوده است (۱۲). در دو مطالعه متاآنالیز Schalm و همکاران نیز عارضه جدی در درمان با IFN + Rib دیده نشده است (۱۶، ۱۷).

در مطالعات مختلف شایع‌ترین عارضه در ۸۰ درصد موارد شبه آنفلوآنزا می‌باشد و در مطالعه Alavian در بیماران مبتلا به هپاتیت C مراجعه کننده به مرکز هپاتیت تهران، شایع‌ترین

ظاهراً مشکل خاصی ندارند و عدم آگاهی نسبت به اهمیت درمان و عوارض بعد از آن، تمایلی به پیگیری تا انتهای درمان و بررسی بعد از اتمام درمان ندارند. بعضی از بیماران مبتلا IV Drug و یا زندانی بودند که پیگیری این بیماران نیز مشکلات خاص خود را داشت.

۳/۰۰۰/۰۰۰ میلیون ریال هزینه دارد و تهیه داروها که در مورد PEG IFN معمولی قیمت ۴۵/۰۰۰ ریال و در مورد 000/500/1 ریال می‌باشد. برای بیماران مشکل می باشد بسیاری از بیماران به علت هزینه بالای درمان و آزمایشات، درمان را رها می‌کنند و از مطالعه خارج شدند. همچنین به علت مدت طولانی درمان، عوارض داروها و اینکه بیماران اکثراً

References:

- 1- World Health organization(WHO). Available from: [Http://www.Who.Int/ Vaccine-Research/ Disease/ Viral-Cancers/ En/ Indexx2htm](http://www.Who.Int/ Vaccine-Research/ Disease/ Viral-Cancers/ En/ Indexx2htm) [Accessed 13 2007].
- 2- Dore GJ, Freeman AJ, Law M, Kaldor JM. *Is severe liver disease a common outcome for people with chronic hepatitis C?* J Gastroenterol Hepatol 2002; 17(4): 423-30.
- 3- Dienstag JL. *Chronic Hepatitis*. In: fauci AS, Braun wald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison' principle of internal medicine. New York: Mc Graw- Hill; 2012.p. 1955-66.
- 4- Hoofnagle JH. *Course and outcome of hepatitis C*. Hepatology 2002; 36(5 Suppl 1): S21-9.
- 5- Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, Wasem J, Ravens-Sieberer U, KurthBM, et al. *Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C*. Gut 2003; 52(3): 425-32.
- 6- Alavian SM, Ahmadzad Asl M, Keshvari M, Behnava B, Hajibeigi B, et al. *Efficacy and safety of Interferon-alpha and Ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C in Iran*. Hepatitis Monthly 2006; 6(1): 11-18. [Persian]
- 7- Siebert U, Sroczynski G. *Effectiveness and cost-effectiveness of initial combination therapy with interferon/peginterferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C in Germany*. International Journal of Technology Assessment in Health Care 2005; 2(1): 55-65.
- 8- Suwantarat N, Tice AD, Khawcharoenporn T, Chow DC. *Weight loss, leucopenia and thrombocytopenia associated with sustained virologic response to Hepatitis C treatment*. International J Med Sci 2010; 7(1): 36-42.
- 9- Sullivan SD, Jensen M, Bernstein DE, Hassanein TI, Foster GR, Lee SS, et al. *Cost-effectiveness of combination peginterferon α -2a and ribavirin compared with interferon α -2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C*. Am J Gastroenterol 2004; 99(8): 1490-6.

- 10- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. *Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The Obsvirc, Metavir, Clinicir, and Dosvirc groups.* Lancet 1997; 349(9055): 825-32.
- 11- Bafandeh Y, Saberifirouzi M, Bagheri Lankarani K. *Eualuation of combilation therapy with interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C a genotype based study.* J Mazandaran Univ Medical Sci 2007; 17(57): 9-16. [Persian]
- 12- Alavian SM, Kabir A, Hajarizadeh B, Nayeypour M, Dorodi T, Baralle FE. *Preliminary report of interferona2b in combination with ribavirin for 48 weeks for treatment of Iranian patients with chronic Hepatitis C: a Quasi-Experimental Study.* Shiraz E-Medical Journal 2006; 7(1). [Persian]
- 13- Grieve R, Roberts J, Wright M, Sweeting M, De Angelis D, Rosenberg W, et al. *Cost effectiveness of interferon α or peginterferon α with ribavirin for histologically mild chronic hepatitis C.* Gut 2006; 55: 1332-8.
- 14- Buti M, Medina M, Cosado MA, Wong JB, Fosbrook L, Esteban R. *A Cost-effectiveness analysis of peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of naive patients with chronic hepatitis C.* Aliment Phamacol 2003; 17(5): 687-94.
- 15- Merat Sh, Sohrabpour AA, Khaleghi S. *A comparison between Pegylated interferonalpha-2a and standardinterferon in combination with ribavirin in treating patients with bleeding disorders and chronic Hepatitis C.* Govarehsh 2005; 10(2): 108-115. [Persian]
- 16- Schalm SW, Giunta M, Linea C, Pagliaro L. *The effect of interferon on the liver in chronic hepatitis C: a quantitative evaluation of histology by meta-analysis.* J Hepatol 1997; 26(6): 1187-99.
- 17- Schalm SW, Brouwer JT, Chemello L, Alberti A, Bellobuono A, Ideo G, et al. *Interferonribaverin combination therapy for chronic hepatitis C.* Dig Dis Sci 1996; 41(12): 131-134.
- 18- Pomper GJ, Wu Y, Snyder EL. *Risks of transfusion-transmitted infections: 2003.* Curr Opin Hematol 2003; 10: 412-8.

Conventional Versus Pegylated Interferons in Treatment of HCV Patients

Akhondi Meybodi M(MD)*¹, Salman Roughani H(MD)², Amirbigi MK(MD)³, Azizi R(MD)⁴

¹⁻⁴Department of Internal Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Received: 14 Feb 2011

Accepted: 27 Oct 2011

Abstract

Introduction: Based on data from recent trials, peginterferon and ribavirin combination therapy is the standard of care in treating patients with chronic HCV infection, but because of high costs, many patients may deprive from treatment.

Methods: We conducted a clinical trial on HCV patients in Yazd in gastroenterology clinic. Thirty patients received conventional subcutaneous interferon alfa-2b (PDferon B®, PooyeshDarou, Tehran, Iran) at a dose of 3 million units three times per week plus oral ribavirin 1000 mg, and 30 patients received PEG IFN -2a (Pegasys: Roche company) 180 mcg weekly plus ribavirin 1000 mg/day. Patients with genotype 1 were treated for 48 weeks and those with genotypes 2 and 3 were treated for 24 weeks. Ribavirin was used according to weight based regimen. Sustained virological response (SVR) was the primary objective outcome. Two groups were matched for age, sex and BMI.

Results: Three females and fifty seven males participated in the study. SVR was 93.3% in peginterferon group and 90% in conventional interferon group regardless of genotype. Frequency of genotype 1a, 1b, and 3a was 51.7 %, 3.3%, and 36.7%, respectively and in 8.3% of cases genotype was undetermined. SVR in peginterferon group with genotype 1a, 1b, 3a and undetermined genotype was 94.4%, 100%, 87.55 and 100%, respectively. SVR in conventional group with genotype 1a, 1b, 3a and undetermined genotype was 92.3%, -, 85.7% and 100%, respectively. SVR was not significantly different between two groups (p= 1). There wasn't a significant difference between two groups regarding response to treatment or side effects. The treatment cost was 3.240.000 RIs and 36.000.000 RIs in conventional interferon and peginterferon groups, respectively.

Conclusion: This study showed a continuous and acceptable response to treatment with conventional interferon and ribavirin.

Keyword: Hepatitis C; Chronic/drug therapy; Interferons; Ribavirin

This paper should be cited as:

Akhondi Meybodi M, Salman Roughani H, Amirbigi MK, Azizi R. *Conventional versus pegylatedinterferons in treatment of HCV patients*. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci; 20(1): 49-57.

*Corresponding author: Tel: +98 351 8225821, Email: akhondei@yahoo.com