

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

چکیده

غلامحسین فلاحی*

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، ALP 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. 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 هپاتیت C، راه موثر درمان هپاتیت 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. ۴-۱ 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 هپاتیت مزمن C در مرکز طبی کودکان ارزیابی شده است.

روش بررسی

مطالعه بصورت prospective Clinical Trial (آینده نگر تجربی) در بیماران تالاسمیک مبتلا به هپاتیت 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 هپاتیت 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 هپاتیت مزمن کبد داشتند به مدت یک هفته در بخش گوارش بستری شده، درمان با اینترفرون و آمانتادین شروع

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 وریباورین در طی ۱۲ ماه حاصل شده است و همچنین به علت این که داروی آمانتادین نسبت به ریبواورین ارزانتر و قابل دسترس تر می باشد ترکیب IFN و آمانتادین نسبت به ترکیب IFN وریباورین در درمان C.H.C.V ارجح می باشد.^{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 می شود. ولی بخاطر میزان عود نسبتاً بالا (۵۰٪) طول دوره درمان بجای شش ماه، ۱۲ ماه توصیه می شود. بخاطر پاسخ دهی بهتر در سنین پائینتر توصیه می شود 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 می شود. در نتیجه گیری کلی در درمان هپاتیت C مزمن در بیماران تالاسمیک، ایترفرون و آمانتادین بعنوان پروتکل درمانی توصیه می شود.

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