

الله الرحمن الرحيم



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد
دانشکده پزشکی

پایان نامه

جهت اخذ دکترای تخصصی داخلی

عنوان

مقایسه پاسخ درمانی مداوم (SVR) بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن C
با رژیم اینترفرون معمولی در مقابل PEG اینترفرون

استاد راهنما

آقای دکتر محسن آخوندی

استاد مشاور

آقای دکتر حسن سلمان روغنی

آقای دکتر محمد کاظم امیریگی

روابط سلامت شهید صدوقی یزد
سازمان پزشکی

استاد مشاور آمار

۱۳۸۹ / ۸ / ۱۰

آقای دکتر حسین فلاح زاده

نگارش

دکتر ریحانه عزیزی

۱۴۴۷۸۲

سال تحصیلی ۸۹-۱۳۸۸

تقدیم به پدر و مادرم

نخستین آموزگاران زندگی ما که برای سربلندی و سرفرازی فرزندانمان تمام سختی‌ها را به جان می‌خرند.

تقدیم به همسر خوبم و میخانه دحترم

که همراهی محبتشان در دوران تحصیل برامیدم می‌افزود و بدون کمک و مساعدتشان طی این راه ممکن نبود.

تقدیم به برادر و خواهران خوبم

آنها که وجودشان پیوسته گرمی بخش وجود و صفای خاطر من بوده است.

تقدیم به اساتید بزرگوارم

که در طی این مدت افتخار بهره‌گیری از علمشان را داشتم و بارها همای‌های

دلسوزانه، مراد هر چه بهتر ارائه نمودن این رساله یاری نمودند.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول: کلیات
۲	مقدمه
۳	پاتوزنز
۳	اپیدمیولوژی و راههای انتقال هیاتیت C
۴	علایم بالینی و آزمایشگاهی
۷	درمان
۱۱	بیان مسئله و اهمیت موضوع
۱۳	مروری بر مطالعات مشابه
۱۵	اهداف و فرضیات
۱۵	هدف کلی
۱۵	اهداف ویژه
۱۵	فرضیه
	فصل دوم: روش کار
۱۷	جامعه مورد بررسی و خصوصیات افراد مطالعه
۱۷	نوع و روش تحقیق
۱۷	روش نمونه گیری و تعیین حجم نمونه
۱۷	تعریف متغیرها و معرفی پرسشنامه

متغیرها ۱۷

روش انجام کار ۱۸

محدودیت و مشکلات اجرایی تحقیق ۱۸

فصل سوم : نتایج

نتایج ۲۰

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

بحث ۲۸

نتیجه گیری ۳۳

پیشنهادات ۳۴

Reference ۳۵

Summery ۴۰

خلاصه:

برآورد شده است ۱۷۰ میلیون بیمار مبتلا به هپاتیت C در جهان وجود دارد. (تقریباً ۳ درصد از جمعیت دنیا) درمان ترکیبی با اینترفرون استاندارد یا اینترفرون طولانی اثر همراه با ریباورین رژیم های درمانی موثر برای هپاتیت C مزمن هستند، پاسخ ویروسی پایدار (SVR) نقطه پایانی درمانی هپاتیت C می باشد. اخیراً در چندین کارآزمایی بالینی درمان ترکیبی با اینترفرون طولانی اثر همراه با ریباورین، پاسخ SVR بالاتری را نشان داده است. اما درمان با اینترفرون طولانی اثر همراه با ریباورین پر هزینه می باشد. بنابراین ما مطالعه ای را جهت مقایسه SVR و هزینه این دو رژیم درمانی در کلینیک های فوق تخصصی گوارش استان یزد طراحی کردیم.

۶۰ بیماری با هپاتیت مزمن C وارد مطالعه شدند. بیماران به دو گروه دسته بندی شدند. ۳۰ بیمار با اینترفرون طولانی اثر همراه با ریباورین و ۳۰ بیمار با اینترفرون معمولی با ریباورین درمان شدند. بیماران با ژنوتیپ ۱ برای ۴۸ هفته و با ژنوتیپ ۲ و ۳ با ۲۴ هفته درمان شدند. همه بیماران برای ۲۴ هفته پیگیری شدند. معیارهای خروج از مطالعه، حاملگی، آلودگی با هپاتیت B، HIV و سیروز و کسانی که هزینه های پرداخت دارو را نداشتند، بودند. ۳ بیمار زن و ۵۷ بیمار مرد با میانگین سنی $44/4 \pm 10/9$ برای اینترفرون طولانی اثر و $38/6 \pm 12/9$ برای گروه اینترفرون استاندارد مورد بررسی قرار گرفتند، SVR، ۹۳/۳ درصد در گروه تحت درمان با اینترفرون طولانی اثر و ۹۰ درصد در گروه تحت درمان با اینترفرون معمولی و ریباورین بود. ($Pvalue = 1$)

تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه از نظر پاسخ درمانی و عوارض جانبی شامل افسردگی، علائم شبه آنفولانزا، لکوپنی، آلوپسی، خارش و همولیز وجود نداشت.

برای یک دوره ۶ ماهه هزینه دارو بدون آزمایشات برای اینترفرون معمولی ۳/۲۴۰/۰۰۰ ریال و در مورد PEGIFN ۳۶/۰۰۰/۰۰۰ ریال می باشد که هزینه اینترفرون طولانی تر بسیار بالاست. مطالعه ما SVR قابل قبول و امیدوار کننده ای را برای رژیم اینترفرون معمولی و ریبوورین نشان داد. و به نظر می رسد که درمان با اینترفرون معمولی همراه با ریبوورین یک رژیم موثر و مقرون به صرفه می باشد.

فصل اول:

کلیات

مقدمه:

ویروس هپاتیت C که قبل از شناسایی آن هپاتیت non A – non B خوانده می شد، RNA ویروس خطی، تک رشته ای با اثر مثبت و دارای ۹۶۰۰ نوکلئوتید است. سازمان ژنومی آن شبیه به فلاوی ویروس ها (Flavivirus) و پستی ویروس هاست (Pestivirus). HCV تنها عضو رده هپاسی ویروس در خانواده فلاوی ویروس هاست.

سرعت همانند سازی ویروس بسیار بالا و 10^{12} ویرون در روز است. نیمه عمر آن ۲/۷ ساعت است. پدید آمدن ژنوتیپ های مختلف و شبه گونه های مختلف در ویروس هپاتیت C معلول میزان بالای وقوع جهش در این ویروس هاست و این امر باعث تداخل در ایمنی هومورال موثر می شود.

وجود آنتی بادی خنثی کننده HCV شناسایی شده است، اما عمر آن کوتاه است و عفونت HCV سبب مصونیت دائمی در برابر آلودگی مجدد با ایزوله های دیگر ویروس، یا حتی همان ایزوله های ویروس نمی شود. بنابراین به نظر نمی رسد بعد از عفونت حاد HCV، ایمنی به وجود آید.

تاکنون حداقل شش ژنوتیپ متمایز از ویروس HCV مشخص شده است. بعضی از ژنوتیپ های HCV انتشار جهانی دارند. در حالی که برخی دیگر دارای محدودیت جغرافیایی هستند. به علاوه در ژنوتیپ های مختلف تفاوت هایی در پاسخ دهی به درمان ضد ویروسی گزارش شده است.

روش های ایمنواسی نسل سوم که اخیراً در دسترس هستند و پروتئین ها را از قسمت مرکزی NS3 و NS5 ثبت می کنند، در طی عفونت حاد می توانند antiHCV را تشخیص دهند. حساس ترین شاخص، وجود HCV-RNA است که نیاز به تقویت مولکولی از طریق واکنش زنجیره ای پلی مرز (PCR) یا تقویت از طریق رونویسی TMA (Transcription – Mediated – Amplification) دارد.

برای استاندارد سازی تعریف HCV-RNA در میان سنجش های آزمایشگاهی و تجاری HCV-RNA به صورت واحدهای بین المللی (IU) در میلی لیتر گزارش شده است.

سنجش های مقداری که در دسترس هستند اجازه تعیین HCV-RNA را با حساسیتی به میزان 5-IU/ml می دهند. HCV RNA، ظرف چند روز پس از مواجهه با HCV و قبل از ظهور anti-HCV قابل شناسایی و جداسازی است. این شاخص در تمام مدت عفونت HCV قابل شناسایی باقی می ماند. با این حال در بیمارانی که مبتلا به هپاتیت مزمن C هستند گاهی HCV-RNA فقط به صورت متناوب قابل شناسایی است.

پاتوژنز:

در شرایط عادی مشخص نشده که هیچ یک از ویروس های هپاتیت اثر تخریبی مستقیمی روی هپاتوسیتها داشته باشند. شواهد حاکی از آن هستند که تظاهرات بالینی و عواقب پس از آسیب حاد کبدی ناشی از هپاتیت ویروسی، ناشی از پاسخ های ایمنی میزبان هستند. (۱)

اپیدمیولوژی و راههای انتقال هپاتیت C:

۱۷۰ میلیون ناقل هپاتیت C در سراسر جهان وجود دارند. (۲) در گزارش CDC (The Centers for Disease Control) تعداد موارد جدید هپاتیت C حاد از ۲۳۰.۰۰۰ نفر در سال ۱۹۸۰ به ۱۹۰۰۰ نفر در هر سال رسیده است. (۳) در آمریکا هپاتیت C شایع ترین بیماری کبدی مزمن می باشد و باعث ۸۰۰۰-۱۳۰۰۰ مرگ در سال می شود و اکثر افراد مبتلا به هپاتیت C در سنین ۲۰-۵۹ سال هستند. در آمریکا و اروپا بیشتر عفونت ها از راه انتقال خون و استفاده کنندگان تزریق مواد مخدر کسب می شود و از سال ۱۹۹۰ که به صورت روتین خون ها، از نظر هپاتیت C کنترل می شود انتقال عفونت از این طریق کاهش پیدا کرده است. (۴) انواع دیگر تزریق ها به غیر از مواد مخدر در بعضی نقاط دنیا مهم

هستند. (۵) در حدود ۴۴٪ بیماران با عفونت هپاتیت C ریسک فاکتور، شناخته نشده است ولی بعد از سوالات دقیق بیشتر این بیماران یک سابقه رفتار پرخطر را می دهند. (۶) انتقال بیمارستانی در چندین مرکز سلامتی گزارش شده است. یک مطالعه از اسپانیا نشان داد که بستری در بیمارستان یک علت مهم عفونت هپاتیت C می باشد. (۷) دریافت کنندگان پیوند از شخص مبتلا به هپاتیت C در ریسک بالایی برای ابتلا می باشند. (۸) تأثیر انتقال HCV از راه تماس جنسی پایین می باشد. (۹) یک مطالعه نشان داد ریسک انتقال از طریق جنسی ۰/۱ درصد می باشد. (۱۰) راه های غیر جنسی که بالقوه عامل انتقال هپاتیت C می باشد شامل تماس مخاطی با خون یا مایعات بدن فرد آلوده یا تماس از راه داخل پوستی نامناسب تیم بهداشتی می باشد. در حدود ۵ درصد فرزندان که از مادر HCV مثبت متولد می شوند به بیماری مبتلا می شود. (۱۱) هیچ مدرکی دال بر اینکه تغذیه از شیر مادر، ابتلا نوزاد را افزایش می دهد وجود ندارد. (۱۲) یکی دیگر از راه های انتقال از طریق همودیالیز می باشد که شیوع و بروز آن در سال های اخیر کاهش یافته است. (۱۳) از راه های انتقال ناشایع خالکوبی می باشد. (۱۴) بستری در بیمارستان بیشتر از ۱۰ روز در مرکز بیماری های کبد ریسک ابتلا را افزایش می دهد. (۱۵) به طرز عجیبی در افراد الکلی حتی در غیاب سایر ریسک فاکتورها شانس هپاتیت C افزایش پیدا می کند. (۱۶) الکل حتی اثر اینترفرون در درمان را نیز کاهش می دهد. (۱۷)

علائم بالینی و آزمایشگاهی:

ریسک هپاتیت C مزمن بعد از یک اپی زود حاد بالاست. در بیش تر شرایط ۸۰-۱۰۰ درصد بیماران HCV-RNA مثبت باقی می ماند و ۸۰-۶۰ درصد آنزیم های کبدی بالا دارند (۱۸-۱۹). بیشتر بیماران با عفونت مزمن بی علامت هستند یا فقط نشانه های غیر اختصاصی دارند. (۲۰) شایع ترین علامت خستگی است. علائم کم تر شایع، شامل تهوع، آرتراالژی، ضعف و کاهش وزن است. علائم

ممکن است مشکل باشد که با بیماری های کبدی به تنهایی قابل توجیه باشد و ممکن است که باعث کاهش کیفیت زندگی می شود. (۲۱-۲۲) علایم، فعالیت بیماری را نشان نمی دهد ولی علایم در سیروز پیشرفته با بیماری هماهنگی دارد. (۲۳) HCV حتی با اختلالات شناختی همراه است که با شدت بیماری زمینه ای رابطه ای ندارد. (۲۴) یک نوسان وسیع در غلظت آنزیم های کبدی با عفونت HCV وجود دارد. در ۱/۳ بیماران سطح ALT نرمال است (۱۵ و ۲۵). ۲۵ درصد بیماران ALT بیش تر از دو برابر نرمال است و بقیه افزایش اندک آنزیم های کبدی دارند و افزایش بیش از ده برابر نادر است.

یک ارتباط ضعیف بین سطح آمینو ترانسفرازها و بافت شناسی کبد وجود دارد. (۲۶-۲۷) بیماران با سطح سرمی نرمال ALT تقریباً همیشه در پاتولوژی التهاب مزمن را نشان می دهند. اگرچه درجه آسیب ضعیف است. (۲۷-۲۹) مطالعات نشان می دهد که سطح سرمی ALT با تغییرات پاتولوژی در جواب به درمان همراهی ندارد و درصد بالایی از بیماران درمان شده با اینترفرون که سطح سرمی ALT آن ها نرمال نشده است، بهبود در بافت شناسی داشته اند. (۳۰) یک systematic review از III بیماران در طول ۲۰ ساله ابتلا، ۱۶ درصد به سیروز مبتلا شده اند (۳۱) فاصله زمانی بین ابتلا به هپاتیت C و سیروز ۲۰/۶ سال می باشد که در مطالعات ژاپن و فرانسه نیز همین نتیجه به دست آمده است. (۳۲-۳۴) بیماران در معاینه اسپنومگالی دارند و در آزمایشات، افزایش بیلی روبین، کاهش آلبومین و یا کاهش در تعداد پلاکت دارند. (۳۵ و ۳۶) و خطر ابتلا به کارسینوم هپاتوسلولار در این بیماران بالا می باشد. در یک مطالعه در آمریکا از ۱۳۱ بیمار بعد از تزریق خون که به هپاتیت C مبتلا شده بودند ارزیابی شدند که بعد از ۲۲ سال، ۲۳ درصد هپاتیت مزمن فعال و ۵۱ درصد سیروز و ۵ درصد به کارسینوم هپاتوسلولار مبتلا شده بودند. (۳۷) میزان بروز سالیانه کارسینوم هپاتوسلولار (HepatoCellular Carcinoma) در بیماران مبتلا به هپاتیت C از ۰-۳ درصد در سال می باشد که عمدتاً در بیمارانی رخ می دهد که به مدت ۳۰ سال یا بیش

تر HCV داشته اند. (۳۸ و ۳۹) و مرگ در بیماران مبتلا به هپاتیت C بیشتر به علت پیشرفت بیماری کبدی می باشد تا کارسینوم هپاتو سلولار. (۴۰) بهترین نشانه کلینیکی پیشرفت بیماری در HCV مزمن التهاب و فیروزی است که در بیوپسی کبد دیده می شود. (۴۱) فاکتورهایی که موثر بر پیشرفت بیماری هستند شامل فاکتورهای میزبان و فاکتورهای مربوط به ویروس می باشد.

فاکتورهای مربوط به میزبان شامل:

۱- پیشرفت فیروز همراه با تولید سیتوکین های التهابی. (۴۲)

۲- اکتساب بیماری از سن ۵۵-۴۰ سالگی که همراه با پیشرفت آسیب کبدی می باشد. (۳۳ و ۴۳)

۳- پاسخ ایمنی میزبان ممکن است شدت آسیب کبدی را تحت تأثیر قرار دهد و ساب گروه HLA در میزان آسیب مهم باشد. (۴۴)

۴- بیماران که از راه تزریق خون بیماری را کسب می کنند ممکن است دچار بیماری شدیدتری شوند ولی این ارتباط در همه مطالعات ثابت نشده است. (۳۰)

۵- بیماران که چاق هستند و استئاتوز کبدی دارند نیز در افزایش ریسک پیشرفت بیماری هستند. (۴۵)

۶- استفاده از الکل. (۳۳) فاکتورهای مربوط به ویروس کم تر مشخص شده اند. لود ویروس به نظر مهم می رسد و کم تر از 800.000 IU/ml مقدار HCVR NA با پاسخ بهتر همراه است. (۱) ژنوتیپ ۲ و ۳ در مقابل ۱ و ۴ با پروگنوز بهتر همراه است. (۱) ولی در بعضی مطالعات این ثابت نشده است. (۳۰ و ۴۶) همراهی عفونت B و C با همدیگر باعث پیشرفت بیماری کبدی می شود. (۴۷ و ۴۸)

درمان:

تصمیم‌گیری جهت درمان بیماران با HCV مزمن براساس چندین فاکتور می‌باشد. راهنمای درمانی AASLD (American Association for The Study of Liver Disease) در سال ۲۰۰۹ میلادی درمان را برای گروه‌های زیر پیشنهاد می‌کند. (۴۹)

- سیروز جبران شده ($\text{Platelet} > 75000 /\mu\text{l}$, $\text{Albumin} > 3.4 \text{ g/dl}$, $\text{INR} < 1.5$, $\text{BIL} < 1.5$) و هیچ نشانه‌ای از آنسفالوپاتی و یا آسیت وجود نداشته باشد. (۵۰)
- ایندکسهای هماتولوژی و شیمیایی قابل قبول شامل $\text{Hb} > 13 \text{ g/dl}$ برای مردان و $> 12 \text{ g/dl}$ برای زنان و تعداد نوتروفیل بالای $1500/\mu\text{l}$ و $\text{Creatinin} < 1.5 \text{ mg/dl}$. (۵۰)
- کنترا اندیکاسیون درمان نداشته باشد.
- بیمار نیاز به درمان را حس کند.
- کنترا اندیکاسیون‌های درمان طبق توصیه راهنمای بالینی انجمن بیماری‌های کبد آمریکا (AASLD) شامل:
 - افسردگی مازور درمان نشده.
 - کسانی که پیوند کلیه، قلب، ریه دریافت کرده‌اند.
 - هپاتیت اتوایمیون که درمان با اینترفرون باعث فعالیت بیش‌تر بیماری می‌شود.
 - بیماری تیروئید درمان نشده.
 - حاملگی و یا افرادی که از روش پیشگیری مطمئن استفاده نمی‌کنند.
 - بیماری‌های جدی مثل هیپرتانسیون، نارسایی قلب، دیابت کنترل نشده، بیماری ریوی انسدادی.
 - سن کم‌تر از ۲ سال
 - حساسیت شناخته شده به دارویی که در هپاتیت C استفاده می‌شود.

درمان با ترکیب ریباورین همراه با اینترفرون طولانی اثر (PEG) در بیمارانی که کاندید مناسبی جهت درمان هستند در نظر گرفته شده است. درمان توصیه شده طبق راهنمای بالینی انجمن بیماری های کبد آمریکا AASLD به شرح زیر می باشد.

درمان با اینترفرون طولانی اثر همراه با ریباورین به مدت ۴۸ هفته در مورد ژنوتیپ ۱ و ۴ توصیه شده است که برحسب پاسخ به درمان می تواند طول مدت درمان را تنظیم کرد. اگر بعد از ۳ ماه ۲ لگاریتم یا بیش تر از HCV-RNA کاهش پیدا نکرد می توان درمان را قطع کرده و یا اینکه سه ماه بعد یعنی در هفته ۲۴ دوباره HCV-RNA را انجام داد و اگر در هفته ۲۴ مثبت بود درمان را قطع کرده و اگر منفی بود به مدت ۷۲ هفته درمان ادامه یابد و اگر دو log HCV-RNA کاهش پیدا کرد به (Early Viral Response) (EVR) و یا پاسخ درمانی ویروسی اولیه رسیده ایم و درمان را ادامه می دهیم و ۶ ماه بعد از اتمام درمان نیز بیماران را PCR کرده و در صورت منفی بودن HCV-RNA، بیماران درمان شده تلقی می شوند که اصطلاحاً SVR (Sustained Viral Response) و یا پاسخ درمانی ویروسی پایدار گفته می شود.

دوز اینترفرون طولانی اثر برای PEG - IFN - alfa - 2 a، ۱۸۰ میکروگرم به صورت تزریق زیر جلدی یک بار در هفته می باشد که همراه با ریباورین به صورت برای افراد بالای ۷۵ کیلوگرم، ۱۲۰۰ میلی گرم و برای افراد زیر ۷۵ کیلوگرم، ۱۰۰۰ میلی گرم در نظر گرفته شده است. دوز PEG - IFN - alfa - 2 b، 1/5 میکروگرم به ازای کیلو گرم وزن بدن در هفته که دوز ریباورین برای افراد زیر ۶۵ کیلوگرم ← ۸۰۰ میلی گرم، ۶۵-۸۵ کیلوگرم ← ۱۲۰۰ میلی گرم و برای بالای ۸۵ کیلوگرم ۱۴۰۰ میلی گرم در نظر گرفته شده است و ریباورین باید به صورت دوزهای منقسم داده شود.

در مورد ژنوتیپ ۲ و ۳ درمان با اینترفرون طولانی اثر همراه با ریباورین با طول مدت درمان ۲۴ هفته که دوز ریباورین ۸۰۰ میلی گرم به صورت دوزهای منقسم می باشد.

رژیم پیشنهادی دیگر شامل اینترفرون معمولی با دوز سه میلیون واحد سه بار در هفته به صورت زیر جلدی و استفاده از ریباورین برحسب وزن افراد می باشد.

چندین مطالعه غیر کنترل شده و بیش از ۷۰ Randomized Controlled Trials (RCT) تأثیر اینترفرون معمولی در درمان را نشان داده است (۵۱). نتایج مطالعات در مورد درمان با اینترفرون معمولی و بررسی ۵۴ مطالعه که به صورت متاآنالیز در Cochrane منتشر شده است. در درمان تک دارویی IFN در مقایسه با عدم درمان با احتمال ۱۷ درصد پاسخ ویروسی پایدار افزایش پیدا می کند (۵۲). اینترفرون یک تنظیم کننده سیستم ایمنی می باشد که چندین اثر ضد التهابی دارد و این عمل برای اثر درمانی ضد ویروسی آن مهم است (۵۳). ریباورین آنالوگ نوکلئوزیدی می باشد و مکانیسم آن از طریق مهار همانند سازی RNA ویروس می باشد (۵۴). عوارض جانبی در تقریباً ۸۰ درصد بیماران که اینترفرون و ریباورین دریافت کرده اند مشاهده شده است. عوارض شامل عوارض هماتولوژیک (۵۵) مثل آنمی که در مورد اینترفرون استاندارد در هفته چهارم 3.1 - 2.9 g/dl کاهش پیدا کرد که گزارش مشابهی در مورد اینترفرون طولانی اثر نیز منتشر شد. (۵۶) مکانیسم آنمی در مورد اینترفرون، همولیز و سرکوب مغز استخوان و در مورد ریباورین همولیز می باشد. در مورد ریباورین دارو در گلبول های قرمز تجمع پیدا می کند و باعث آسیب اکسیداتیو و همولیز خارج عروقی می شود. (۵۷) و باید دوز ریباورین کاهش داده شود و در بیماران دیالیزی و با نارسایی کلیه استفاده نشود. نوتروپنی با اینترفرون با سرکوب مغز استخوان همراه است و باعث افزایش ریسک عفونت می شود. (۵۸) ترومبو سیتوپنی نیز چند عاملی است که به علت از بین رفتن در طحال و کاهش تولید می باشد که توصیه به کاهش دوز شده است. (۵۹) شایع ترین عارضه جانبی با اینترفرون، علائم شبه آنفلونزا است که در ۸۰ درصد بیماران دیده می شود و شامل درد عضلات، سردرد و تب می باشد که با استامینوفن این عوارض جانبی کم تر می شود. عارضه عصبی - روانی در طول درمان

به وجود می آید و در صورت داشتن علائم در ابتدای درمان، درمان نباید شروع شود. از عوارض ناشایع تر مثل دیابت، (۶۰) ترا توژن بودن در حاملگی و اختلالات بینایی، (۶۱) افزایش فعالیت بیماری اتوایمیون، (۶۲) عوارض درماتولوژیک، (۶۳ و ۶۴) مثل راش که هم عارضه ریباورین و هم عارضه اینترفرون می باشد و راش های غیر اختصاصی که بیشتر عارضه ریباورین می باشد می توان نام برد. ریزش موی قابل برگشت در ۲۰ درصد بیماران اتفاق می افتد و عارضه اینترفرون می باشد. (۶۵) و می تواند عامل قطع دارو باشد. اختلال کارکرد تیروئید در درمان با اینترفرون شایع است. تقریباً ۱۰-۵ درصد بیماران که یکی از سه بیماری تیروئید اتوایمیون (هیپر تیروئیدسم به علت گریوز، تیروئیدیت اتوایمیون، هیپو تیروئیدسم به علت هاشیماتو) را تجربه می کنند و همه بیماران خصوصاً خانم ها و بیمارانی که تحت درمان با اینترفرون آلفا می باشند باید قبل از درمان و هر سه ماه از نظر کار تیروئید ارزیابی شدند.

بیان مسئله و اهمیت موضوع:

صرف نظر از شیوه اپیدمیولوژیک کسب عفونت هپاتیت C، هپاتیت C مزمن در ۷۰-۵۰ درصد موارد به دنبال HCV حاد رخ می دهد، حتی در کسانی که پس از هپاتیت C حاد، سطح آمینو ترانسفراز آن ها به حد طبیعی بر می گردد عفونت مزمن شایع است. (۱) نزدیک به ۱۷۰ میلیون ناقل هپاتیت C در جهان وجود دارد. (۲) حدود ۲۰ درصد بیماران به سمت سیروز پیشرفت می کنند. (۶۶) و میزان بروز سالیانه کارسینوم هپاتو سلولار کبد ۴-۱ درصد در سال می باشد. (۱) هپاتیت C یک علت مهم کارسینوم هپاتوسلولار و شایع ترین اندیکاسیون پیوند کبد می باشد. (۶۷) بسیاری از بیماران به علت هزینه بالا، زمان طولانی درمان و عوارض ناشی از داروها درمان را رها می کنند. (۶۸) با توجه به عوارض HCV که بار سنگینی بر بهداشت و درمان کشورها قرار می دهد، هزینه بالای پیوند در کشور ما که تقریباً در حدود ۵۰ میلیون تومان می باشد و پیگیری و مشکلات بعد از پیوند نیز زیاد است موضوع درمان این بیماران مهم می باشد. 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. (۴۹) 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 به هر حال درمان طبی در در مورد هپاتیت C همیشه با پاسخ کامل درمانی همراه نیست.

بر اساس اکثر راهنماهای درمانی جدید که فقط درمان با اینترفرون طولانی اثر و ریباویرین را توصیه کرده اند. (۴۹) و توجه به این مسأله که هزینه درمان با اینترفرون طولانی اثر در کشور ما بالاست و اکثر بیماران، معنادار تزریقی و قشر پایین از نظر فرهنگی و اقتصادی می باشند با پیشنهاد این درمان، اکثر بیماران، درمان را رها می کنند. با توجه به این که اینترفرون معمولی هزینه کم تری دارد و پاسخ درمانی مشاهده شده نیز تقریباً برابر با اینترفرون طولانی اثر می باشد (۶۹) به نظر می رسد می توانیم بیماران را از

درمان محروم نکنیم و این بیماران را تحت درمان با اینترفرون معمولی قرار دهیم. عده ای از همکاران عقیده ای به استفاده از اینترفرون معمولی ندارند، اما ما معتقدیم که حداقل با توجه به شرایط کشور ما در بیماران با سطح اقتصادی پایین می توان این درمان را در عده ای از بیماران انتخاب کرد. بنابراین در این مطالعه ما به مقایسه پاسخ درمانی در بیماران در دو گروه تحت درمان با اینترفرون طولانی اثر و معمولی می پردازیم. همچنین موضوع مهم دیگر بررسی عوارض درمان است که در این مطالعه عوارض جانبی داروها و تحمل آن برای بیماران نیز بررسی خواهد شد.