

## اثر لامی وودین بر عملکرد کبدی و وضعیت بالینی مبتلایان به سیروز

### جبران نشده (Decompensated cirrhosis)

دکتر محمود یوسفی مشهور\* - دکتر حسین فروتن\*\* - دکتر فریبرز منصورقنای\*\*\* - دکتر هادی غفرانی\*\*\*\*

\*استادیار گروه داخلی - بیماریهای گوارش و کبد - دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی گیلان

\*\*دانشیار گروه داخلی - بیماریهای گوارش و کبد - دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\*\*دانشیار گروه داخلی - بیماریهای گوارش و کبد - دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی گیلان

\*\*\*\*فوق تخصص بیماریهای گوارش و کبد - استادیار دانشکده پزشکی

#### چکیده

مقدمه: سیروز جبران نشده ناشی از هپاتیت مزمن B باعث کاهش چشمگیری در بقای این بیماران می شود. تجویز اینترفرون آلفا به این بیماران ممنوع است چندین مطالعه اثربخشی لامی وودین را در کاهش علائم ناشی از این عدم جبران نشان داده اند.

هدف: هدف از انجام این مطالعه تعیین اثر لامی وودین بر روی عملکرد کبدی و وضعیت بالینی مبتلایان به سیروز جبران نشده ناشی از HBV مراجعه کننده به مرکز حمایت بیماران کبدی یا بستری در بخش گوارش بیمارستان امام خمینی بود.

مواد و روش ها: در یک کارآزمایی بالینی ۵۵ بیمار مبتلا به سیروز بر اساس بررسی کبدی که دارای HBs Ag و HBV DNA مثبت و Child-Pugh score بیش از ۸ بودند و HCV Ab مثبت یا HIV مثبت همزمان و کراتینین سرم بیش از ۲ میلی گرم در دسی لیتر نداشتند روزانه تحت درمان با قرص لامی وودین ۱۰۰ میلی گرم خوراکی قرار گرفتند. در این بیماران در شروع مطالعه و سپس هر ۲ ماه تا ۶ ماه و سرانجام در ۱۲ ماه بعد از شروع درمان سطوح سرمی بیلی روبین، آلومین، ALT، AST و نیز میزان زمان انعقاد PT (بر اساس INR) چک گردید و بیماران از نظر وجود و شدت آسیب و نیز آنسفالوپاتی تحت معاینه پزشک قرار گرفتند. همچنین در شروع مطالعه، ۶ ماه بعد و ۱۲ ماه بعد HBs Ag، HBe Ag، HBe Ab نیز چک شد. بر اساس جدول مربوط به Child Pugh میزان آن در شروع مطالعه و فواصل هر ۲ ماه تا ۶ ماه و سپس ۱۲ ماه نیز محاسبه شد.

نتایج: ۵ بیمار در ۶ ماه اول فوت گردیدند و نتایج زیر مربوط به ۵۰ بیماری است که حداقل ۶ ماه تحت درمان با لامی وودین بودند. در این بیماران متوسط Child-Pugh score از ۱۱±۲ به ۱۱±۱ کاهش یافت (p < ۰/۰۰۰۱)، متوسط سطح بیلی روبین از ۴/۵±۱/۶ به ۱/۳±۱/۳ میلی گرم در دسی لیتر (p < ۰/۰۰۰۱) و متوسط سطح آلومین از ۱/۲±۲/۶ به ۱/۳±۳/۸ گرم در دسی لیتر (p < ۰/۰۰۰۱) و متوسط PT (INR) از ۱/۷±۰/۲ به ۱/۲±۰/۲ (p < ۰/۰۰۰۱) و متوسط ALT از ۱۰±۹۸ به ۱۰±۳۲ واحد در لیتر (p < ۰/۰۰۰۱) رسید. از ۱۹ نفر بیماری که precoremutant نبودند ۴ نفر (۲۲٪) بعد از ۶ ماه درمان و ۲۶٪ بعد از ۱۲ ماه درمان بالامی وودین دارای HBe Ag seroconversion شدند این دارو از سوی تمامی بیماران بخوبی تحمل شد.

نتیجه گیری: لامی وودین می تواند در بهبود عملکرد کبدی بیماران مبتلا به سیروز کبدی جبران نشده ناشی از HBV موثر باشد اما برای تعیین طول مدت درمان مناسب نیاز به مطالعات بیشتری میباشد.

کلید واژه ها: سیروز کبد / لامی وودین / ویروس هپاتیت B / هپاتیت B

#### مقدمه

جبران نشده (Decompensated cirrhosis) می شوند که دارای پیش آگهی بسیار بدی است (۱) و معمولاً این افراد بدلیل مشکلات جدی از قبیل خونریزی گوارشی، پرتیونیت، آسیب غیر قابل کنترل و آنسفالوپاتی کبدی نیاز به بستری های

هپاتیت B مزمن یکی از شایعترین بیماریهای عفونی در سراسر جهان است و بیماران مبتلا به آن همواره در معرض بروز بیماری پیشرفته کبدی شامل سیروز یا سرطان کبدی می باشند. همواره درصدی از مبتلایان به سیروز ناشی از HBV دچار وضعیتی بنام سیروز

این بیماران روزانه تحت درمان قرص لامی وودین ساخت کارخانه Glaxco تحت نام تجاری zeffix قرار گرفتند. این بیماران در ابتدای مطالعه هر ۲ ماه تا ۶ ماه و ۱۲ ماه بعد از درمان از نظر وجود آسیت و آنسفالوپاتی مورد معاینه قرار می گرفتند برای آنها PT، بیلی روبین، آلبومین، ALT و AST، آلکالین فسفاتاز تعیین گردید و child-pugh score چک شد. همچنین در ابتدای مطالعه، ۶ ماه بعد و ۱۲ ماه بعد از شروع درمان HBs Ag و HBe Ag و HBe Ab و HBV DNA (با کمک PCR) مجدداً بررسی گردید. در صورت افزایش کراتینین بیش از 2 mg/dl بیمار از مطالعه خارج می شد و قرص لامی وودین قطع می شد.

باتوجه به سابقه مصرف لامی وودین در این بیماران و عدم بروز عارضه جدی ملاحظات اخلاقی عمده ای وجود نداشت. برای تجزیه و تحلیل از آزمونهای آماری Repeated Measured ANOVA و FRIEDMAN و T test استفاده شد.  $p < 0/05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

### نتایج

از ۵۵ بیمار مورد مطالعه ۵ نفر در ۶ ماه اول درمان فوت نمودند اطلاعات مربوط به این بیماران در جدول (۱) آمده است. در نهایت اطلاعات مربوط به ۵۰ نفر که حداقل ۶ ماه لامی وودین دریافت کرده بودند مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. متوسط سن این بیماران (میانگین  $\pm$  انحراف معیار)  $51 \pm 11/3$  (با حداقل سن ۳۵ سال و حداکثر سن ۶۱ سال) بود. ۳۴ نفر (۶۸٪) مرد و ۱۶ نفر (۳۲٪) زن بودند در ۳۱ نفر (۶۲٪) از این بیماران Hbe Ag منفی، HBV DNA مثبت بود. بعبارت دیگر این

مکرر و طولانی مدت در بیمارستان دارند. تجویز اینترفرون آلفا به این افراد اغلب همراه با شعله ور شدن هپاتیت زمینه ای، عوارض متعدد و بدتر شدن وضعیت بالینی شده و منع مصرف دارد. درمان قطعی این بیماران پیوند کبد است اما امکان انجام آن بسیار محدود است. بنابراین درمان این گروه از مبتلایان همواره از مشکلات جدی طب گوارش می باشد. براساس چند مطالعه محدود تجویز لامی وودین باعث بهبود عملکرد کبدی وضعیت بالینی این بیماران شده است (۲، ۳، ۴ و ۵) این دارو که یک آنالوگ نوکلئید است اثرات ضد ویروسی خود را با مهار سنتز DNA ویروس اعمال می کند و باعث شعله ور شدن فعالیت هپاتیت نمی شود (۶). با توجه به محدود بودن تعداد کارآزمایی های بالینی که در این زمینه انجام شده است هدف از این مطالعه بررسی اثر لامی وودین بر روی وضعیت بالینی مبتلایان به سیروز جبران نشده ناشی از HBV که توسط child-pugh score تعیین می شود می باشد.

### مواد و روش ها

بین مرداد ۱۳۸۰ تا مرداد ۱۳۸۱، ۵۵ بیمار مبتلا به سیروز جبران نشده ناشی از HBV مراجعه کننده یا بستری در مرکز حمایت بیماریهای کبدی تهران و بخش گوارش بیمارستان امام خمینی که حائز شرایط زیر بودند مورد بررسی قرار گرفتند:

(۱) وجود HBs Ag حداقل به مدت ۱۲ ماه (۲) مثبت بودن HBV DNA (۳) سیروز ثابت شده توسط بیوپسی کبدی (Child-pugh score ۸ یا بالاتر) (۴) عدم وجود HCV Ab و HIV Ab (۶) عدم سابقه مصرف الکل و داروهای هپاتوتوکسیک (۷) عدم سطح کراتینین سرم بیش از ۲ میلی گرم در دسی لیتر (۸) عدم وجود توده کبدی در سونوگرافی انجام شده.

بطوریکه child-pugh score در ابتدای مطالعه  $11 \pm 2$  بود و در انتهای مطالعه  $7 \pm 1$  بود ( $p < 0.0001$ ). همانطوریکه در جداول (۳ و ۴) مشاهده می‌شود شدت آسیب و شدت انسفالوپاتی در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه بطور قابل ملاحظه ای کاهش یافت ( $p < 0.001$ ).

بیماران Pre-cornutant بودند. تغییرات سطح بیلی روبین، آلبومین، PT، AST و ALT و child-pugh score در طی ویزیت‌های متناوب در طول ۱۲ ماهه درمان در جدول (۲) آمده است همانطوریکه مشاهده می‌شود بطور معنی داری سطح بیلی روبین سرم، PT و ALT و AST کاهش یافت،

جدول ۱: مشخصات، علت و زمان فوت پنج بیمار مبتلا به سیروز جبران نشده تحت درمان با لامی وودین

شماره بیمار	جنس	سن (سال)	امتیاز Child-Pugh scor	مدت دریافت لامی وودین (هفته)	علت فوت
۱	مذکر	۴۵	۱۲	۱۴	نارسایی کبد
۲	مونث	۶۰	۱۴	۲	نارسایی کبد و سندرم هیپاتورنال
۳	مذکر	۴۸	۱۳	۴	نارسایی کبد و خونریزی واریس
۴	مذکر	۵۱	۱۳	۱۰	نارسایی کبد
۵	مذکر	۳۸	۱۲	۱۲	نارسایی کبد و Sepsis

جدول ۲: تغییرات سطح بیلی روبین، آلبومین، PT، AST، ALT و Child-Pugh score طی درمان دوازده ماهه با لامی وودین در بیماران مورد مطالعه

متغیر	ابتدای مطالعه	پس از دو ماه	پس از چهار ماه	پس از شش ماه	پس از دوازده ماه	P value#
Bill(mg/dl)	$4.5 \pm 2$	$2.8 \pm 2.2$	$2.1 \pm 1.9$	$1.9 \pm 1.8$	$1.3 \pm 1.6$	$< 0.0001$
Alb(g/dl)	$2.6 \pm 1.2$	$2.8 \pm 1.1$	$2.9 \pm 1$	$3.2 \pm 1.2$	$3.8 \pm 1.3$	$< 0.0001$
PT(INR)	$1.7 \pm 0.2$	$1.4 \pm 0.1$	$1.3 \pm 0.3$	$1.3 \pm 0.2$	$1.2 \pm 0.2$	$< 0.0001$
Child-Pugh score	$12 \pm 2$	$11 \pm 1$	$9 \pm 2$	$8 \pm 2$	$7 \pm 1$	$< 0.0001$ ¶
AST(U/L)	$124 \pm 15$	$102 \pm 20$	$84 \pm 21$	$65 \pm 18$	$55 \pm 16$	$< 0.0001$
ALT(U/L)	$98 \pm 10$	$64 \pm 16$	$48 \pm 14$	$38 \pm 12$	$32 \pm 10$	$< 0.0001$

×: mean  $\pm$  SD.

#: repeated measures ANOVA.

¶: Friedman test.

جدول ۳: تغییرات شدت آسیب طی درمان دوازده ماهه با لامی وودین در بیماران مورد مطالعه

شدت آسیب	ابتدای مطالعه	پس از دو ماه	پس از چهار ماه	پس از شش ماه	پس از دوازده ماه
عدم وجود آسیب	۸٪ (۱۶) *	۱۸٪ (۳۶)	۲۴٪ (۴۸)	۳۵٪ (۷۰)	۸۰٪ (۸۰)
آسیب nontense	۳۴٪ (۶۸)	۲۷٪ (۵۴)	۲۳٪ (۴۶)	۱۳٪ (۲۶)	۹٪ (۱۸)
آسیب tense	۸٪ (۱۶)	۵٪ (۱۰)	۳٪ (۶)	۲٪ (۴)	۱٪ (۲)

\* n=۵۰, Friedman test;  $P < 0.001$

جدول ۴: تغییرات شدت آنسفالوپاتی طی درمان دوازده ماهه با لامی وودین در بیماران مورد مطالعه

شدت آنسفالوپاتی	ابتدای مطالعه	پس از دو ماه	پس از چهار ماه	پس از شش ماه	پس از دوازده ماه
عدم وجود آنسفالوپاتی	* ۲۲(٪۴۴)	۳۸(٪۷۶)	۴۵(٪۹۰)	۴۷(٪۹۴)	۴۸(٪۹۶)
آنسفالوپاتی خفیف grade (۱-۲)	۲۴(٪۴۸)	۱۰(٪۲۰)	۴(٪۸)	۳(٪۶)	۲(٪۴)
آنسفالوپاتی شدید	۴(٪۸)	۲(٪۴)	۱(٪۲)	---	---

\* n=۵۰, Friedman test; &lt;P/۰۰۱

وضعیت بالینی در این بیماران نشان داده اند. در مطالعه ای که در کانادا بر روی ۳۵ بیمار مبتلا به سیروز جبران نشده ناشی از HBV با  $\text{CHILD-PUGH SCORE} \geq 8$  انجام شده از ۲۳ بیماری که حداقل به مدت ۶ ماه و بطور متوسط ۱۹ ماه تحت درمان با لامی وودین ۱۰۰ میلی گرم روزانه قرارگرفتند سطح سرمی بیلی روبین، آنزیمهای کبدی (AST,ALT) و PT بطور واضحی کاهش و سطح آلبومین افزایش یافت همچنین متوسط child-pugh score از  $10/3 \pm 0/4$  به  $7/5 \pm 0/5$  کاهش یافت (۲) در مطالعه ما نیز نتایج فوق بدست آمد متوسط این امتیاز از  $11 \pm 2$  به  $7 \pm 1$  کاهش یافت ( $p < 0/0001$ ). در یک کارآزمایی بالینی دیگر که در آمریکا انجام شد ۲۳ بیمار با سیروز جبران نشده که حداقل ۶ ماه تحت درمان با لامی وودین قرار گرفته بودند با ۲۳ بیمار حائز شرایط فوق که لامی وودین دریافت نکرده بودند و بعنوان گروه کنترل بودند مقایسه شدند. پاسخ بالینی که به صورت متوسط تغییر در-child pugh score تلقی می شد در گروه درمان شده بصورت کاهش در حدود ۳ امتیاز و درگروه کنترل به صورت افزایش در حدود یک امتیاز بود ( $p < 0/01$ ) (۳). در مطالعه ما گروه کنترلی وجود نداشت اما کاهش در امتیاز مربوطه کاملاً مشهود بود. در بررسی که توسط kapoor و همکارانش در هند انجام شد از ۱۸ بیمار با سیروز جبران نشده

توزیع افراد مطالعه در بین کلاسهای مختلف Child Pugh در شروع مطالعه با انتهای مطالعه (بعد از ۱۲ ماه درمان با لامی وودین) مقایسه شدند که مشاهده شد بطور قابل توجهی از درصد کلاس C بعد از درمان کاسته شده است. ( $P < 0/0005$ ) بین افراد pre cormutant با غیر pre cormutant از نظر تغییر در child-pugh score تفاوتی وجود نداشت ( $p=0/09$ ) از ۱۹ نفر بیماری که pre cormutant نبودند در ۴ نفر (٪۲۲) بعد از ۶ ماه درمان و در ۵ نفر (٪۲۶) بعد از ۱۲ ماه درمان با لامی وودین Hbe Ag seroconversion اتفاق افتاد. در هیچکدام از بیماران مورد مطالعه عدم تحمل نسبت به دارو و یا عارضه ای بالینی ناشی از آن مشاهده نشد.

### بحث و نتیجه گیری

از مشکلات جدی هپاتیت مزمن B ایجاد سیروز است. در صورتیکه علائم عدم جبران (Decompensated cirrhosis) ظاهر شود میزان بقا در بیماران بطور چشمگیری کم میشود بطوریکه در یک مطالعه بقای ۵ ساله از ۸۴ درصد در افراد با سیروز جبران شده، به ۱۴ درصد در بیماران با سیروز جبران نشده کاهش نشان داد (۱) تجویز ایتترفرون آلفا بخاطر احتمال تشدید علائم در بیماران با سیروز جبران نشده ممنوع است تا بحال چندین مطالعه اثر بخشی لامی وودین در بهبود عملکرد کبدی و

و عملکرد کبدی در دو گروه و غیر این حالت تقریباً یکسان بود و از نظر آماری تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

در این مطالعه درصد افراد با be Ag seroconversion بعد از ۶ ماه درمان حدود ۲۲ درصد بود در چندین مطالعه این درصد حدود ۱۶ تا ۱۸٪ بود (۸).

درمان مبتلایان به سیروز جبران نشده ناشی از HBV با لامی وودین می‌تواند باعث بهبود در عملکرد کبدی و وضعیت بالینی بیماران شود اما با توجه به امکان بروز مقاومت علیه این دارو بعثت ایجاد موتانها در YMDD motif در درمانهای دراز مدت با لامی وودین و امکان پیشرفت بیماری کبدی (هرچند باشیوع بسیار کم) لازم است مطالعات آینده‌نگر با تعداد بیشتر، پیگیری طولانی‌تر، با توجه به اینکه اثربخشی دارو در مطالعات متعددی ثابت شده مشکل اخلاقی دارد انجام شود تا مشخص شود چه گروهی بیشترین استفاده را از این دارو می‌برند.

ناشی از هپاتیت B که به طور متوسط ۱۷ ماه تحت درمان با لامی وودین قرار گرفته بودند و در کلاس B تقسیم بندی child قرار داشتند متوسط child-pugh score از ۸/۳ به ۶/۷ کاهش یافت (۴) در مطالعه ما بیماران در هر دو کلاس C, B قرار داشتند. بنابراین متوسط امتیاز child-pugh در ابتدای مطالعه بالاتر بود و کاهش بیشتر به چشم می‌خورد.

در مطالعه ای که توسط Perrillo و همکارانش بصورت چند مرکزی انجام شد از ۳۰ بیمار مبتلا به سیروز جبران نشده ناشی از HBV که تحت درمان با لامی وودین قرار گرفتند بهبودی قابل توجهی در سطح بیلی روبین و آلبومین مشاهده شد (۵) در مطالعه ما نیز این یافته‌ها مشهود است:

از مزایای لامی وودین نسبت به اینترفرون آلفا اثربخشی آن بر هپاتیت مزمن ناشی از Pre cormutant HBV می‌باشد و این هپاتیت‌ها معمولاً بیشتر به سمت سیروز پیشرفت می‌کنند (۷). در این مطالعه انجام شده اثر بخشی دارو بر روی وضعیت بالینی

## منابع

1. De Jough FE, Janssen HL, De man RA, Schalm SW. Survival and Prognostic in Hepatitis B Surface Antigen- Positive Cirrhosis of the Liver. Gastroenterology 1992; 103: 1630-1635.
2. Vileneuve JV, Condreay LD, Willems B. Lamivudine Treatment for Decompensated Cirrhosis Resulting from Chronic Hepatitis B. Hepatology 2000; 31: 207-10.
3. Yao FY, Bass NM. Lamivudine Treatment in Patients with Severly Decompensated Cirrhosis Due to Replicating Hepatitis B Infection. Hepatology 2000; 33:301-307.
4. Kappor D, Guptan R, Wakil SM, Kazim SN. Beneficial Effects of Lamivudine in Hepatitis B Virus- Related Decompensated Cirrhosis. J Hepatology 2000; 33:308-312.
5. Perrillo Rp, Wright TL, Rakela J, Levy G.A Multicenter United States – Canadian Trial to Assess Lamivudine Monotherapy before and after Liver Transplantation for Chronic Hepatitis B. Hepatology 2001; 33:424-432.
6. Lai CI, Yuen MF. Profound Suppression of Hepatitis B Virus Replication with Lamivudine. J med virol 2000; 61:361-373.
7. Rizzeho M, Volpes R, Smedile A. Response of Pre-cormutant Chronic Hepatitis B Infection to Lamivudine. J Med Virol 2000; 61:398-402.
8. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL. Lamivudine as Initial Treatment for Chronic Hepatitis B in the United States. N Engle J Med 1999; 341:1256-1269.

## Effects of Lamivudine on Function of Liver and Clinical Condition in Patients with Decompensated Cirrhosis

Yousefi Mashhour M, Foroutan H, Mansour Ghanaei F, Ghofrani H.

### Abstract

**Introduction:** Decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B causes a significant decrease in survival of these patients. Prescription of Alpha interferone for these patients is forbidden. Several studies have shown the effectiveness of Lamivudine in decreasing the Symptoms arising from this decompensation.

**Objective:** The aim of this study is to determine the effect of Lamivudine on liver function and clinical status of the patients with decompensated cirrhosis arising from HBV presenting to the Supporting Center of patients with liver diseases or those being hospitalized at Gastrology Department of Imam Khomeini Hospital.

**Materials and methods:** In a clinical trial on the basis of liver consideration in 55 patients with cirrhosis that had positive HbsAg, positive HBV DNA, child-pugh score more than 8, but not with positive HCV Ab or positive HIV Ab and creatinin of serum, more than 2 mg/dl, they were treated with 100 mg of Lamivudine tablets daily. In these patients, serum level of bilirubin, albumin, ALT, AST and also the PT coagulation time (on the basis of INR) were controlled at the beginning of study and then at intervals of 2 to 6 months and finally 12 months after the start of treatment and in terms of presence and intensity of ascites and encephalopathy, the patients were examined by a physician.

Also at the beginning of the study and 6 and 12 months later, HBs, Ag, HBV DNA, Hbe Ag and Hbe Ab were checked. On the basis of the table related to child-pugh, its amount was calculated at the beginning of the study and at intervals of 2 to 6 months and then 12 months.

**Results:** 5 patients died in the first 6 months of treatments. The following results are related to 50 patients being under treatment with Lamivudine at least for a period of 6 months. In these patients mean child-pugh score was decreased from  $11 \pm 2$  (mean  $\pm$  criterion deviation) to  $7 \pm 1$  ( $p < .0001$ ), mean level of bilirubin from  $4.5 \pm 2$  to  $1.3 \pm 1.6$  mg/dl ( $p < .0001$ ) and mean level of albumin from  $2.6 \pm 2$  to  $3.8 \pm 1.3$  g/dl ( $p < .0001$ ) and mean PT (INR) from  $1.7 \pm 2$  to  $1.2 \pm 2$  ( $p < .0001$ ) and mean ALT

from  $98 \pm 10$  to  $32 \pm 10$  units per liter ( $p < .0001$ ). Out of 19 patients not being precormutant, 4 patients (22%) had Hbe Ag seroconversion after 6 months of treatments and 5 (26%) after a 12-month treatment with Lamivudine. All of the patients tolerated this drug very well.

**Conclusion:** Lamivudine can be effective in improvement of liver function in patients with decompensated liver cirrhosis resulting from HBV, but for determination of proper period of treatment, further studies are necessary.

**Key words:** Hepatitis B/ Hepatitis B Virus/ Lamivudine / Liver Cirrhosis