



مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر

راهنمای درمان هپاتیت B مزمن در ایران ویژه پزشکان عمومی



راهنمای درمان هیپاتیت B مزمن در ایران

ویژه پزشکان عمومی

تهیه و تدوین:

دکتر محمد مهدی گویا ، دکتر رشید رضایی

دکتر حمیرا فلاحی، دکتر امیرعلی سهراب پور

زیر نظر:

دکتر علیرضا رئیسی

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت بهداشت

مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر

اداره هیپاتیت

و

شبکه هیپاتیت ایران

تابستان ۱۳۹۹

شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۶۲۷۶-۵۳-۵

ISBN: 978-622-6276-53-5

نام کتاب:

راهنمای درمان هپاتیت B مزمن در ایران ویژه پزشکان عمومی

تالیف:

دکتر محمد مهدی گویا، دکتر رشید رضانی،

دکتر حمیرا فلاحی ، دکتر امیرعلی سهراب پور

ناشر:

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، معاونت بهداشتی

تاریخ و

اول - زمستان ۱۳۹۹

نوبت چاپ:

۱۰۰۰

شمارگان:

رایگان

بها:

عنوان و نام پدیدآور	: راهنمای درمان هپاتیت B مزمن در ایران ویژه پزشکان عمومی/تهیه و تدوین محمد مهدی گویا [... و دیگران]
مشخصات نشر	: تهران: وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، معاونت بهداشتی و شبکه هپاتیت ایران: ۱۳۹۹.
مشخصات ظاهری	: ۵۶ ص
وضعیت فهرست نویسی	: فیبا
شابک	: ۹۷۸-۶۲۲-۶۲۷۶۵۳-۵
یادداشت	: تهیه و تدوین محمد مهدی گویا، رشید رضانی، حمیرا فلاحی و امیرعلی سهراب پور،
موضوع	: هپاتیت بی : Hepatitis B
موضوع	: درمان هپاتیت بی: Treatment of Hepatitis B
موضوع	: هپاتیت بی- پیشگیری، Hepatitis B -Prevention
شناسه افزوده	: گویا ، محمد مهدی ، ۱۳۳۶
شناسه افزوده	: ایران، وزارت بهداشت ، درمان و آموزش پزشکی، معاونت بهداشتی و شبکه هپاتیت ایران
رده بندی کنگره	: RC ۸۴۸
رده بندی دیوی	: ۶۱۶ / ۳۶۲۳۰۹۵۵
شماره کتابشناسی ملی	: ۷۴۴۲۵۹۴

تقدیر و تشکر.....	۶
پیش گفتار.....	۷
اختصارات.....	۸
اپیدمیولوژی بیماری در جهان و ایران.....	۹
راه‌های انتقال ویروس هپاتیت B.....	۹
راه‌های عدم انتقال ویروس.....	۱۱
غربالگری هپاتیت B.....	۱۱
دوره کمون بیماری.....	۱۲
پیشگیری از ابتلای به هپاتیت B.....	۱۲
واکسیناسیون.....	۱۳
تشخیص.....	۱۳
عفونت حاد (Acute Infection).....	۱۵
هپاتیت مزمن (Chronic Hepatitis B).....	۱۶
ارزیابی اولیه.....	۱۶
نقش بیوپسی کبد.....	۱۸
تشخیص سیروز.....	۱۹
اندیکاسیون‌های درمان با داروهای آنتی ویرال.....	۲۰
درمان با داروهای آنتی ویرال.....	۲۵
ایتترفرون.....	۲۶
Nucleos(t)ide analogues	۲۷
هزینه اثربخشی داروها.....	۳۰
انتخاب عامل اولیه.....	۳۰

- نظارت بر درمان ۳۲
- طول مدت درمان و زمان پایان آن ۳۳
- مواردی که پزشک عمومی مجاز برای درمان بیمار مبتلا به هپاتیت B است ۳۵
- اندیکاسیون‌های ارجاع بیمار مبتلا به هپاتیت B به سطح تخصصی بالاتر (بیمارستان) ۳۶
- اندیکاسیون‌های اعزام فوری بیمار مبتلا به هپاتیت B مزمن به بیمارستان ۳۶
- ویرمی مقاوم/پیشرفت عفونت ۳۷
- مشاوره و پیشگیری ۳۹
- غربالگری برای کارسینوم هپاتوسلولار (HCC) ۳۹
- خلاصه ۴۰
- Tenofovir alafenamide(TAF) ۴۲
- Tenofovir disproxil fumarate (TDF) ۴۶
- Entecavir ۵۰

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از کلیه عزیزانی که در تهیه راهنمای درمان هپاتیت B همکاری داشته‌اند شامل اعضای محترم کمیته کشوری مراقبت و درمان هپاتیت، گروه مشاورین و گروه تدوین کننده راهنمای درمان تشکر و قدردانی می‌شود.

اعضای محترم کمیته علمی مراقبت و درمان هپاتیت:

دکتر رضا ملک زاده	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، معاون پژوهشی وزارت بهداشت
دکتر علی اکبر سیاری	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دکتر محمد مهدی گویا	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، رئیس مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر
دکتر سید موید علویان	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی دانشگاه بقیه الله
دکتر مینو محرز	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
دکتر مسعود مردانی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دکتر محمود نبوی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دکتر مهرداد حق ازلی	عضو هیات علمی مرکز آموزشی تحقیقاتی قلب و عروق شهید رجایی
دکتر امیرعلی سهراب پور	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، رئیس شبکه هپاتیت
دکتر محمد رضا زالی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران - رئیس پژوهشکده بیماری‌های گوارشی
دکتر شهناز سالی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دکتر شهنام عرشی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، معاون مرکز مدیریت بیماری‌ها
دکتر رشید رضایی	رئیس اداره کنترل هپاتیت، وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
دکتر علیرضا شغلی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زنجان، معاون تحقیقات و فناوری دانشگاه

اعضای محترم مشاورین مراقبت و درمان هپاتیت (به ترتیب حروف الفبا):

دکتر امیر انوشیروانی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، دبیر علمی شبکه هپاتیت
----------------------	--

پیش‌گفتار

هپاتیت B و C در کنار هم، شایع‌ترین علت سیروز کبدی، سرطان کبد و مرگ و میر ناشی از هپاتیت‌های ویروسی است. علیرغم آن‌که واکسیناسیون هپاتیت B، مهم‌ترین راه پیشگیری از ابتلا است ولی فقط ۴۲ درصد کودکان در جهان در بدو تولد به واکسن دسترسی دارند. هر سال ۹۰۰ هزار مرگ به علت هپاتیت B رخ می‌دهد این در حالی است که تنها ۱۰ درصد مبتلایان به هپاتیت B از وضعیت خود آگاه هستند.

در همین راستا بالغ بر ۱۲۰ کشور در جهان از جمله ایران متعهد به اهداف سازمان جهانی بهداشت در خصوص حذف هپاتیت‌های ویروسی تا سال ۲۰۳۰ میلادی (۱۴۱۰ شمسی) شده‌اند. این اهداف عبارتند از:

○ کاهش ۹۰ درصدی موارد جدید ابتلا به هپاتیت‌های B و C

○ دسترسی همگانی به درمان‌های کلیدی برای هپاتیت‌های مزمن B و C تا ۸۰

درصد که این امر می‌تواند باعث کاهش ۶۵ درصدی مرگ‌های مرتبط با هپاتیت شود.

در سال ۲۰۱۳ بار اقتصادی هپاتیت B در ایران ۴۵۰ میلیون دلار برآورد گردیده است. هزینه درمان سالیانه بیماران مبتلا به هپاتیت B در کشور بالغ بر ۲۲۶ میلیون دلار است که هزینه دارو قسمت عمده‌ای از این مبلغ را شامل می‌شود. هدف اصلی از درمان هپاتیت B مزمن، افزایش بقای فرد مبتلا و بهبود کیفیت زندگی با پیشگیری از پیشرفت بیماری و هپاتوسلولار کارسینوم متعاقب آن است.

در راستای تسهیل درمان مبتلایان به هپاتیت B و دستیابی به اهداف برنامه جامع حذف هپاتیت‌های ویروسی در کشور، "راهنمای درمان هپاتیت B مزمن در ایران" توسط مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و شبکه هپاتیت ایران تهیه و تدوین شده است.

برآنیم تا از بستر و ظرفیت سطح یک نظام بهداشتی کشور و توان علمی پزشکان عمومی دوره دیده شاغل در این سطح حداکثر استفاده را نمایم تا پزشکان عمومی مذکور ضمن شناسایی بیماران، دقیقاً مطابق با این راهنما نسبت به درمان و/یا ارجاع مبتلایان به سطوح تخصصی اقدام نمایند. در پایان از همکارانی که در تهیه و تدوین این راهنمای ارزشمند، صمیمانه تلاش نموده‌اند تقدیر می‌شود.

دکتر محمد مهدی گویا

رئیس مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر

اختصارات

APRI	<i>AST to Platelet Ratio Index</i>
DAAs	<i>Direct Acting Antivirals</i>
HBV	<i>Hepatitis B virus</i>
HCV	<i>Hepatitis C virus</i>
HCC	<i>Hepatocellular Carcinoma</i>
HDV	<i>Hepatitis D virus</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
FIB-4	<i>Fibrosis-4</i>
MSM	<i>Men Who Have Sex with Men</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PLWH	<i>People Living with HIV</i>
TAF	<i>Tenofovir alafenamide</i>
TDF	<i>Tenofovir disoproxil fumarate</i>

اپیدمیولوژی بیماری در جهان و ایران

ویروس هپاتیت B (HBV) یک ویروس DNA دو رشته ای متعلق به خانواده هپادنوویروس است. عفونت HBV یک مشکل جهانی در حوزه بهداشت عمومی است که به علت سیاست های واکسیناسیون و مهاجرت، با تغییرات اپیدمیولوژیک همراه است. تخمین زده می شود که در جهان بیش از ۲۵۰ میلیون نفر، ناقل HBV باشند. از این تعداد، سالانه تقریباً ۶۰۰۰۰۰ نفر در اثر بیماری کبدی مرتبط با HBV فوت می کنند. این ویروس دارای ۹ ژنوتایپ (A-I) بوده که شایع ترین ژنوتایپ بیماری در ایران، ژنوتایپ D است.

شیوع هپاتیت B در نواحی مختلف جهان متفاوت است. بر این اساس، مناطق مختلف جهان به سه دسته تقسیم می شوند:

- ۱) نواحی با شیوع کم (میزان شیوع ناقلی کمتر از ۲ درصد)
- ۲) نواحی با شیوع متوسط (میزان شیوع ناقلی ۲-۸ درصد)
- ۳) نواحی با شیوع بالا (میزان شیوع ناقلی بیشتر از ۸ درصد): بالاترین میزان عفونت مزمن هپاتیت B در افریقای زیر صحرا، شرق آسیا، نواحی آمازون و بخش های جنوبی از اروپای شرقی و مرکزی گزارش شده است.

علیرغم اینکه ایران در حال حاضر جزو کشورهای با شیوع نسبتاً کمتر هپاتیت B محسوب می شود و شیوع عفونت در جمعیت عمومی حدود ۱/۲ درصد است و روند کاهشی هپاتیت B در کشور دیده می شود ولی در برخی مناطق شامل استان های گلستان و سیستان و بلوچستان رقم شیوع بالاتر از سایر مناطق کشور بوده و حدود ۳٪ است.

راه های انتقال ویروس هپاتیت B

۱. انتقال از راه خون و فرآورده های خونی آلوده
- از طریق استفاده مشترک از وسایل تزریقی آلوده شامل سرنگ و سوزن، قاشق، فیلتر و پایپ مشترک،

- دریافت خون یا فرآورده‌های خونی غربال نشده،
 - خالکوبی/ تاتو و سوراخ کردن بدن^۱ با وسایل آلوده،
 - درمان پزشکی یا دندان پزشکی در محیط غیر بهداشتی یا استفاده از تجهیزات غیر استریل،
 - تماس اتفاقی پرسنل بهداشتی درمانی غیر ایمن با خون و ترشحات بدن افراد مبتلا،
 - تیغ ریش تراشی، قیچی و ماشین اصلاح مشترکی که با خون فرد مبتلا آلوده شده باشد و بلافاصله بدون تمیز کردن، مورد استفاده قرار گیرد. این وسایل می‌توانند به عنوان عامل خطر، ولی با احتمال کم باشند،
 - مصرف مسواک آلوده به صورت مشترک،
۲. انتقال ویروس از طریق ارتباط جنسی.
- ویروس هپاتیت B در ترشحات بدن از قبیل مایع منی و ترشحات مهبل (واژینال) وجود دارد. بنابراین، خطر انتقال بیماری از طریق رابطه جنسی محافظت نشده و بدون استفاده از کاندوم با هر فرد آلوده بسیار بالا است.
- در صورت وجود خون در زمان ارتباط جنسی (خون قاعدگی یا خون ناچیز در تماس‌های جنسی مقعدی)، احتمال انتقال افزایش می‌یابد.
 - خطر انتقال ویروس در مردانی که ارتباط جنسی با سایر مردان دارند^۲ بیشتر است.
 - در صورت وجود زخم در ناحیه تناسلی یا زخم به علت عفونت‌های آمیزشی یا وجود عفونت همزمان با اچ‌آی‌وی، احتمال انتقال افزایش می‌یابد.
۳. انتقال از مادر آلوده به نوزاد (انتقال عمودی یا ورتیکال)
- انتقال عمودی به انتقال ویروس از مادر به فرزند در دوران بارداری حین زایمان یا دوران نوزادی گفته می‌شود. شیردهی باعث انتقال ویروس نمی‌شود.

^۱ Piercing Body

^۲ MSM(Men who have Sex with Men)

راه‌های عدم انتقال ویروس

ویروس هپاتیت B از طریق دست دادن و روبوسی با فرد مبتلا، استفاده از ظروف و وسایل غذاخوری مشترک، معاشرت معمولی در محل کار و منزل، از راه هوا، عطسه و سرفه و استفاده از سرویس بهداشتی مشترک/ شنا کردن در استخر منتقل نمی‌شود.

غربالگری هپاتیت B

گروه‌های در معرض بیشترین خطر برای ابتلای به هپاتیت B عبارتند از:

- افراد متولد یا ساکن در کشورهایی که هپاتیت B در آنجا شایع است،
- نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به هپاتیت B،
- افراد تزریق کننده یا دارای سابقه تزریق مواد مخدر و مواد غیر قانونی، افراد با رابطه جنسی محافظت نشده (به خصوص افراد با شرکای جنسی متعدد، افرادی دارای رابطه جنسی با فردی از مناطق پر خطر، MSM، افراد دارای رابطه جنسی با افراد تن فروش تجاری)
- افراد دارای تماس نزدیک^۱ مانند اعضای خانواده افراد مبتلا، کسانی که با بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن تماس طولانی دارند،
- افراد با سابقه دریافت خون و فرآورده‌های خونی قبل از سال ۱۳۷۴ شمسی (۱۹۹۵ میلادی)، یعنی قبل از آغاز غربالگری خون‌ها از نظر هپاتیت در سازمان انتقال خون در ایران،
- افراد با سابقه مصدومیت و مجروحیت جنگی،
- زندانیان یا افراد دارای سابقه زندان،
- افراد مبتلا به هموفیلی و تالاسمی، تحت همودیالیز یا دارای سابقه دیالیز،
- بیماران با سابقه پیوند عضو،
- افراد دارای سابقه خالکوبی یا حجامت،

^۱ Close contact

- افرادی که با HIV زندگی می‌کنند^۱
- افراد با سابقه تماس‌های اتفاقی شغلی با سوزن آلوده^۲

دوره کمون بیماری

دوره کمون بیماری بین ۳۰ تا ۱۸۰ روز است.

پیشگیری از ابتلای به هپاتیت B

راه‌های پیشگیری از ابتلای به هپاتیت B عبارتند از:

۱. واکسیناسیون هپاتیت B در گروه‌های هدف (نوزادان و گروه‌های پرخطر و در معرض خطر)
۲. تزریق ایمونوگلوبولین اختصاصی هپاتیت B^۳ به همراه تزریق واکسن در:
 - نوزادان متولد شده از مادر مبتلا به هپاتیت B،
 - افراد غیر ایمنی که تماس‌های اتفاقی شغلی یا غیر شغلی با ابزار تیز و برنده و سوزن مشکوک به آلودگی دارند،
 - در افراد غیر ایمنی که ارتباط جنسی محافظت نشده با افراد مشکوک یا مبتلا دارند.
۳. پرهیز از استفاده مشترک از وسایل تزریق و سایر وسایل تیز و برنده
۴. خویشتن‌داری در دوران مجرد بودن، وفاداری به همسر در زمان تاهل و روابط جنسی محافظت شده به عنوان مهم‌ترین راه پیشگیری از انتقال هپاتیت از طریق جنسی،
۵. رعایت اصول احتیاطات استاندارد برای پیشگیری از ابتلای شغلی و اتفاقی

^۱ PLWH(People Living With HIV)

^۲ Needle Stick injury

^۳ HBIG

واکسیناسیون

برای افراد ۱۰ سال و کوچکتر ۰/۵ میلی لیتر، برای افراد بالای ۱۰ سال، ۱ میلی لیتر به صورت عضلانی در سه نوبت (بدو ورود، یک ماه و ۶ ماه پس از اولین مراجعه) تزریق می‌شود. در بزرگسالان دیالیزی و بزرگسالان مبتلا به نقایص سیستم ایمنی دز واکسن دو برابر است. در حال حاضر کلیه نوزادان متولد شده در کشور با دریافت واکسن پنتاوالان بر علیه ۵ بیماری کزاز، دیفتری، سیاه سرفه، هپاتیت B و هموفیلوس آنفلوانزای B ایمن می‌شوند.

تشخیص

تشخیص عفونت هپاتیت B از طریق انجام آزمایش HBs-Ag در خون است. این آنتی‌ژن معمولاً ۲ تا ۱۰ هفته بعد از تماس با ویروس هپاتیت B و قبل از ظاهر شدن علائم بالینی، در سرم خون فرد آلوده، مثبت می‌شود.

در عفونت حاد خود محدود شونده، HBs-Ag طی ۴ تا ۶ ماه از سرم پاک می‌شود. وجود HBs-Ag به مدت بیش از ۶ ماه، به مفهوم عفونت مزمن است. چند هفته بعد از پاک شدن این آنتی‌ژن در خون، آنتی‌بادی ضد آن با نام Anti-HBs در خون ظاهر می‌شود. در این فاصله زمانی یعنی زمان بین پاک شدن HBs-Ag تا ظهور Anti-HBs، تنها روش تشخیص عفونت حاد هپاتیت B، اندازه‌گیری (Anti-HBc (IgM) در خون است. با توجه به این که ژنوم ویروس هپاتیت B از جنس DNA است با انجام آزمایش HBV-DNA (PCR) نیز بیماری قابل تشخیص است. عفونت به دو شکل حاد و مزمن دیده می‌شود.

Commonly Encountered Serologic Patterns of Hepatitis B Infection					
HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	Interpretation
+	-	IgM	+	-	Acute hepatitis B, high infectivity
+	-	IgG	+	-	Chronic hepatitis B, high infectivity
+	-	IgG	-	+	1.Late acute or chronic hepatitis B ,low infectivity 2.HBeAg negative(“precore-mutant”) hepatitis B (chronic or , rarely, acute)
+	+	+	+/-	+/-	1.HBsAg of one subtype and heterotypic anti-HBs(common) 2.Process of seroconversion from HBsAg to anti-HBs(rare)
-	-	IgM	+/-	+/-	1.Acute hepatitis B 2.Anti-HBc”window”
-	-	IgG	-	+/-	1.Low-level hepatitis B carrier 2.Hepatitis B in remote past
-	+	IgG	-	+/-	Recovery from hepatitis B
-	+	-	-	-	1. Immunization with HBsAg(after vaccination) 2 .Hepatitis B in the remote past (?) 3.False-positive

عفونت حاد (Acute Infection)

تشخیص عفونت حاد HBV بر مبنای وجود HBsAg و IgM anti-HBC است. درمان هپاتیت حاد بر مبنای وضعیت بالینی است. همه افراد در معرض خطر باید اقدامات لازم برای پیشگیری از ابتلا به عفونت را انجام دهند و در کلیه تماس‌های خانگی و ارتباطات جنسی، که وضعیت ایمنی فرد مورد مواجهه (Exposed person) مشخص نیست باید واکسن هپاتیت B و ایمونوگلوبولین (HBIG) تجویز شود.

در اکثر بیماران مبتلا به عفونت حاد، درمان عمدتاً حمایتی است. احتمال نارسایی حاد کبدی به دنبال HBV حاد، کمتر از ۱٪ است. در بالغین بدون نقص سیستم ایمنی، احتمال پیشرفت عفونت حاد به سمت عفونت مزمن HBV کمتر از ۵٪ است.

اندیکاسیون‌های درمان Acute HBV:

۱. INR بیشتر از ۱/۵ (کوآگولوپانی) ۲. باقی ماندن بیلی روبین بالای ۳ به مدت بیش از ۴ هفته از شروع علائم

زیر گروه‌هایی از بیماران هستند که پیش‌آگهی آنها نسبتاً بدتر است به عنوان مثال، بیماران دچار نقص سیستم ایمنی^۱، بیماران با بیماری کبدی، افراد مسن، بیماران مبتلا به عفونت همزمان با HCV یا HIV. اما به دلیل وجود مطالعات اندک، نقش درمان ضد ویروسی برای این بیماران هنوز نامشخص است.

در گروه‌های با پیش‌آگهی بد که به درمان نیاز دارند، tenofovir یا entecavir گزینه‌های درمانی قابل قبول هستند. پس از اینکه HBsAg بیمار منفی شد (در دو آزمایش متوالی به فاصله چهار هفته از هم)، می‌توان درمان را قطع نمود.

^۱ immunocompromised

از Lamivudine یا Telbivudine نیز می توان استفاده کرد ، زیرا طول مدت درمان با آنها به طور کلی کوتاه است ، ولی از آنجایی که تمایز بین شعله ور شدن HBV مزمن (در بیمارانی که قبلاً تشخیص داده نشده اند) از HBV حاد، مشکل است ، tenofovir یا entecavir ارجح است. به طور معمول از Adefovir به دلیل فعالیت ضد ویروسی ضعیف آن استفاده نمی شود .

از مصرف اینترفرون به دلیل خطر عفونت های باکتریایی و احتمال افزایش necroinflammation در بیماران مبتلا به هپاتیت شدید یا نارسایی حاد کبدی ، باید خودداری شود و مصرف آن ممنوع است.

هپاتیت B مزمن (Chronic Hepatitis B)

تشخیص عفونت مزمن هپاتیت B بر مبنای وجود HBsAg به مدت بیشتر از ۶ ماه است. هپاتیت B مزمن به ۵ فاز طبقه بندی می شود:

- HBeAg-positive chronic infection
- HBeAg-positive chronic hepatitis
- HBeAg-negative chronic infection
- HBeAg-negative chronic hepatitis
- HBsAg-negative phase

درمان هپاتیت مزمن B پیچیده است و فاکتورهای متعددی در درمان نقش دارند که عبارتند از:

- متغیرهای بالینی (وجود یا عدم وجود التهاب کبدی و/یا سیروز)
- پاسخ ایمنولوژیک بیمار به عفونت (وضعیت HBeAg)
- فاکتورهای ویرولوژیک (مثل ژنوتایپ و ویرال لود HBV)
- ریسک فاکتورهای پیشرفت بیماری (برای مثال سن بالای ۴۰ سال و سابقه فامیلی هپاتوسلولار کارسینوما HCC)

ارزیابی اولیه

ارزیابی اولیه بیماران شامل موارد زیر است:

- بررسی سابقه و معاینه فیزیکی با تاکید بر ارزیابی وجود عفونت همزمان با HCV, HDV و/یا HIV; مصرف الکل; سابقه خانوادگی عفونت HBV و بیماری کبدی و علائم و نشانه‌های سیروز.
- بررسی آزمایشگاهی: با انجام آزمایش CBC, BUN و کراتینین، تست های عملکرد کبدی (AST و ALT, بیلی روبین توتال، آلبومین، آلكالین فسفاتاز)، PT- INR و آزمایشات تشخیص تکثیر ویروس HBV شامل HBeAg, anti-HBe, HBV DNA (Viral Load), HDV Ab و Quantitative PCR.
- برای بیمارانی که معلوم نیست نسبت به هیپاتیت A ایمن هستند یا خیر باید HAV IgG چک شود.
- ارزیابی آزمایشگاهی سایر علل بیماری های نظیر هموکروماتوز و HCV با آزمایش آهن، TIBC، فریتین و HCV-Ab در همه بیماران.
- در بیمارانی که سابقه مصرف داروهای تزریقی دارند و در مهاجرین از کشورهای HDV در آنجا شیوع دارد (به عنوان مثال، کشورهای جنوب یا شرق اروپا) باید HDV بررسی شود. با این حال بعضی از متخصصان توصیه می کنند که در همه بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن B، باید یک بار HDV چک شود.
- غربالگری عفونت HIV: در افرادی که تحت غربالگری روتین HIV قرار نگرفته اند و افرادی که به طور مداوم فاکتورهای خطر برای ابتلای به HIV دارند به عنوان مثال، مصرف کنندگان تزریقی مواد مخدر¹، افراد با تماس جنسی متعدد و MSM باید غربالگری HIV انجام شود.
- غربالگری HCC: با بررسی آنزیم های کبدی و آلفا فیتوپروئتین هر ۶ ماه یک بار و انجام سونوگرافی کبد به صورت سالیانه
- غربالگری برای فیبروز کبد با استفاده از تست های غیر تهاجمی (vibration-controlled transient elastography) و یا با بیوپسی کبد.

¹ IDUs

امروزه می توان از ارزیابی های غیرتهاجمی فیبروز کبد، به ویژه اندازه گیری سفتی کبد^۱ به جای بیوپسی کبد استفاده کرد. با این وجود، سفتی کبد می تواند تحت تأثیر التهاب و همچنین فیبروز قرار گیرد، بنابراین، در بیماران با ALT بالا (کمتر از ۱۰۰ واحد در لیتر)، ممکن است در اندازه گیری سفتی کبدی، فیبروز کبد بیش از حد (overestimate) ارزیابی شود.

نقش بیوپسی کبد

بیشتر بیماران نیاز به بیوپسی کبد ندارند. بیوپسی کبد ممکنست در موارد زیر مفید باشد:

- در بیمارانی که به طور مداوم ALT بالا دارند اما HBV DNA آنها بطور مداوم پایین است، بیوپسی کبد کمک می کند تا سایر علل بیماری کبد رد شود.
- بیمارانی که کرایتریایی برای درمان ندارند اما از نظر بافت شناسی، در معرض خطر بیماری فعال یا پیشرفته هستند و به همین علت، درمان برای آنها مفید خواهد بود. این افراد شامل بیمارانی است که سطح ALT آنها نرمال بوده یا به طور خفیفی افزایش یافته (کم تر از ۲ برابر حد بالایی نرمال)، HBV viral load به طور مداوم بالا بوده (بیش از ۶ ماه) و یکی از ریسک فاکتورهای زیر را دارند:

✓ سن بیش از ۴۰ سال

✓ سابقه فامیلی HCC

✓ همسر فرد مبتلا

در بیماری کبدی، تصمیم گیری برای انجام بیوپسی کبد، بسته به مورد متفاوت بوده و بر مبنای مشاوره با متخصص مربوطه تصمیم گیری می شود.

^۱ liver stiffness

تشخیص سیروز

- گاهی سیروز واضح است (مثلا وجود اسپنومگالی یا آسیت یا خونریزی واریس مری)
 - برای تشخیص سیروز بیوپسی کبد اغلب لزومی ندارد.
 - اگر بیمار سیروز واضح نداشته باشد از روش های تصویر برداری به خصوص الاستوگرافی (فایبرواسکن) کبد می توان استفاده نمود. استفاده از این روش ها در سطح دوم ارجاع قابل انجام است. در فایبرواسکن عدد $12/5 \text{ KPa}$ یا بیشتر به معنای سیروز است.
 - اگر الاستوگرافی (فایبرواسکن) در دسترس نباشد یا بیمار مشکل هزینه داشته باشد، در صورتی که شمارش پلاکت بیمار بیشتر از $150,000$ باشد و میزان ALT هم بیشتر از AST باشد می توان بیمار را غیرسیروزی فرض کرد. همچنین می توان از معیارهایی مثل APRI یا FIB4 هم استفاده کرد.
- نحوه محاسبه APRI score به شرح زیر است.

$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{AST Level}}{\text{AST (Upper Limit of Normal)}}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)}} \times 100$$

لازم به ذکر است که حد بالایی نرمال^۱ AST برابر با ۴۰ است. همچنین شمارش پلاکت ها به صورت $10^9/\text{L}$ محاسبه می شود.

^۱ Upper Limit Normal(ULN)

توجه: از آنجا که نتایج ارائه شده توسط آزمایشگاه‌ها به صورت $L / 10^6$ ارائه می‌شود لازمست برای جایگذاری عدد در فرمول، ۳ صفر آن حذف شود برای مثال اگر شمارش پلاکت در نتیجه آزمایش بیمار ۱۰۰۰۰۰ است عدد درج شده در فرمول باید ۱۰۰ باشد.

تفسیر APRI score :

محققان نتیجه گرفتند که نمره APRI بیشتر از ۱ دارای حساسیت ۷۶٪ و ویژگی ۷۲٪ برای پیش بینی سیروز است. علاوه بر این، آنها نتیجه گرفتند که نمره APRI بیشتر از ۰/۷ دارای حساسیت ۷۷٪ و ویژگی ۷۲٪ برای پیش بینی فیروز کبدی قابل توجه است. برای تشخیص سیروز، در صورتی که APRI score مساوی یا بیشتر از ۲ باشد دارای ویژگی ۹۱٪ و حساسیت ۴۶٪ می باشد. هرچه APRI score پایین تر باشد (کمتر از ۰/۵)، ارزش پیشگویی کننده منفی^۱ یعنی توانایی رد سیروز بیشتر است. در مقادیر بالاتر (بیشتر از ۱/۵) ارزش پیشگویی کننده مثبت^۲ یعنی توانایی تایید تشخیص سیروز بیشتر خواهد بود. مقادیر بین این دو عدد کمتر کمک کننده است. APRI به تنهایی ممکن است به اندازه کافی حساسیت لازم را برای رد بیماری نداشته باشد.

FIB-4 شاخص ساده‌ای است که استفاده از آن برای تعیین فیروز کبدی کمک کننده است. فرمول محاسبه:

$$FIB-4 = \text{Age (year)} \times \text{AST (IU/L)} / (\text{platelet count} (10^9/L) \times \sqrt{\text{ALT (IU/L)}})$$

نتایج FIB-4 به صورت زیر تفسیر می‌شود:

FIB-4 کمتر از ۱/۴۵ به معنای عدم وجود سیروز (فیروز خفیف = F0-F1)، اعداد بین ۱/۴۵ تا ۳/۲۵ نامعین و اعداد بالاتر از ۳/۲۵ نشان دهنده فیروز شدید یا سیروز (F3-F4) است.

اندیکاسیون‌های درمان با داروهای آنتی ویرال

تصمیم گیری برای شروع درمان بر پایه سه عامل زیر است:

^۱ negative predictive value

^۲ positive predictive value

- وجود یا عدم وجود سیروز،

- سطح ALT،

- سطح HBV DNA

سایر اندیکاسیون ها برای آغاز درمان عبارتند از:

- وجود همزمان بدخیمی و استفاده از ایمونوساپرس ها

- بارداری (زنان باردار واجد شرایط درمان: سطح HBV DNA بیش از ۲۰۰۰۰۰ و در

ترایستر سوم بارداری)

نارسایی حاد کبدی یا سیروز جبران نشده (Acute liver failure or decompensated cirrhosis)

برای بیمارانی که ثانویه به HBV به بیماری کبدی تهدید کننده حیات مبتلا شدند، باید درمان ضد ویروسی شروع شود. این افراد شامل گروه های زیر هستند:

- بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبد (به عنوان مثال ، chronic fulminant acute HBV

(severe exacerbation of HBV

- بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده و HBV DNA قابل گزارش با PCR (صرف نظر

از میزان ALT)

این بیماران باید برای پیوند کبد ارزیابی شوند. درمان با آنالوگ های نوکلئوزید (تید) باعث تثبیت بیماری کبد شده و حتی در برخی موارد نارسایی کبد را برعکس می کند. در صورت نیاز به پیوند کبد، درمان ضد ویروسی، خطر ابتلا به HBV راجعه را کم می نماید.

بیماران با سیروز جبران شده (Patients with Compensated cirrhosis)

بیماران با سیروز جبران شده و HBV DNA بیشتر از ۲۰۰۰ واحد بین المللی / میلی لیتر (بیش از ۱۰^۴ کپی در میلی لیتر) ، صرف نظر از وضعیت HBeAg و سطح ALT سرمی، باید با داروی آنتی ویرال تحت درمان قرار گیرند.

اگر سطح HBV DNA کمتر از ۲۰۰۰ واحد باشد نیز باید درمان شروع شود زیرا یافته ها نشان داده است که بیماران مبتلا به سیروز که سطح HBV DNA پایین دارند، در مقایسه با آنهایی که سطح HBV DNA آنها قابل گزارش نیست در معرض خطر بیشتری برای ابتلای به HCC هستند.

بیماران بدون سیروز (Patients without cirrhosis)

• HBeAg-positive (immune active phase)

- برای بیماران بدون سیروز با HBeAg مثبت، بدون در نظر گرفتن ضایعه پاتولوژی کبد، درمان باید زمانی شروع شود که HBV DNA بیشتر از ۲۰۰۰۰ واحد بین المللی / میلی لیتر (بیش از ۱۰^۶ کپی در میلی لیتر) و ALT بیشتر از ۲ برابر حد نرمال بالایی (ULN) است.
- در بیماران HBeAg مثبت که به تازگی تشخیص داده شده‌اند، درمان باید به مدت ۶-۳ ماه به تاخیر بیفتد تا مشخص شود که آیا seroconversion خود به خودی HBeAg اتفاق افتاده است یا خیر.
- بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن که به طور دائم، سطح سرمی ALT آنها کمتر از ۲ برابر حد بالایی نرمال (ULN) است می توانند تحت نظر قرار گیرند و در صورتی که سطح ALT سرمی بیشتر شد درمان شوند. موارد استثناء این قانون عبارتند از:
 - ✓ در افرادی که هپاتیت در آنها به طور مکرر شعله ور می شود (در این افراد HBeAg منفی نمی شود)
 - ✓ بیماران مبتلا به شعله‌وری ایکتر
 - ✓ افراد با یافته های هیستولوژیک به نفع بیماری فعال یا پیشرفته کبدی (مانند التهاب متوسط / شدید یا bridging فیروز / سیروز)
 - ✓ بیماران با تظاهرات خارج کبدی (مانند polyarteritis nodosa وابسته به HBV)
 - ✓ بیماران با سن بالاتر از ۴۰ سال که HBeAg مثبت مانده و با HBV DNA بالا

✓ افراد با سابقه خانوادگی HCC (در این بیماران آستانه پایین تری برای HBV DNA و ALT وجود دارد)

✓ پرسنل بهداشتی درمانی که پروسجرهایی را ارائه می دهند که آنها را مستعد مواجهه می کند.

اگرچه در بیماران HBeAg مثبت با ALT نرمال (immune tolerant phase)، درمان می تواند منجر به سرکوب ویروس شود، اما احتمال تغییر سرمی HBeAg در جریان درمان، کم است. فواید درمان طولانی مدت در چنین بیمارانی، که بیشتر آنها آسیایی و جوان هستند و دارای عفونت HBV اکتسابی حاد هستند، باید در مقابل خطرات مقاومت به دارو، عوارض جانبی و هزینه درمان بررسی شود، به خصوص که در بعضی از این افراد، تغییر سرمی خودبخودی HBeAg رخ می دهد و بیماری برای سالها در حالت فروکش می ماند.

در بیمار HBe Ag مثبت:

(۱) در صورتی که DNA بیش از ۲۰۰۰۰ و ALT کمتر از ۲ برابر ULN باشد: اگر سن فرد بیشتر از ۴۰ سال بوده و سابقه فامیلی HCC داشته باشد بیمار باید مانیتور شود. در صورتی که ALT مجدد بیشتر از ۲ برابر ULN شود، در بیوپسی کبد التهاب متوسط تا شدید داشته یا در فیبرو اسکن فیبروز داشته باشد (METAVIR score مساوی یا بیشتر از F2) باید درمان شود

(۲) در صورتی که DNA بیش از ۲۰۰۰۰ و ALT بیشتر از ۲ برابر ULN باشد: باید درمان شود

• HBeAg-negative chronic hepatitis

در این گروه ممکن است بلافاصله پس از تشخیص بیماری هپاتیت مزمن HBeAg منفی (ALT بیشتر از ۲ برابر ULN و $HBV\ DNA > 2000$ واحد بین المللی / میلی لیتر) درمان آغاز شود، زیرا در صورت عدم درمان، بهبودی پایدار به ندرت اتفاق می افتد. با این وجود، تأخیر در درمان به مدت ۲ تا ۳ ماه اجازه می دهد تا فرد از بیماری و نیاز به درمان طولانی مدت (و اغلب مادام العمر) درک بهتری داشته و در بیمارانی که شواهدی از سیروز ندارند متوجه اهمیت پیروی از درمان شوند.

برای کسانی که ALT کمتر از ۲ برابر ULN دارند ، برای تمایز inactive carrier state از هپاتیت مزمن HBeAg منفی، پیگیری سریال بیمار مورد نیاز است. در بیماران HBeAg منفی که سطح سرمی HBV DNA > 2000 واحد بین المللی / میلی لیتر و ALT طبیعی یا کمی بالا دارند باید بیوپسی کبد یا الاستوگرافی (فیبرواسکن) کبد مد نظر قرار گیرد تا مشخص شود آیا این روش درمانی ضروری است یا خیر .

بیماران با سطح HBsAg پایین (کمتر از ۱۰۰۰ واحد بین المللی / میلی لیتر) بیشتر احتمال دارد که در فاز inactive باشند تا آنهایی که سطح HBsAg بالاتر دارند.

بیماران تحت درمان با ایمونوساپرسیو

صرف نظر از سطح HBV DNA یا آمینوترانسفراز ، قبل از شروع درمان با ایمونوساپرسیو ، باید برای اکثر بیماران مبتلا به HBV مزمن، درمان آنتی ویرال انجام شود این بیماران در صورت درمان ایمونوساپرسیو ، در معرض خطر فعالیت مجدد HBV قرار دارند . میزان خطر، تحت تأثیر نوع ماده ایمونوساپرسیوی است که مورد استفاده قرار می گیرد.

زنان باردار

اندیکاسیون های درمان آنتی ویرال برای زنان باردار، مشابه اندیکاسیون های کلی است که برای زنان غیر باردار وجود دارد. برای زنانی که ویرال لود بالا دارند(بیش از ۲۰۰۰۰۰ واحد بین المللی / میلی لیتر)، به منظور پیشگیری از انتقال بیماری از مادر به فرزند، درمان باید در تریمستر سوم بارداری آغاز شود حتی اگر سطح آمینوترانسفراز مادر نرمال باشد.

بیماران با هپاتوسلولار کارسینوم HCC

همه بیماران مبتلا به HCC باید با یک آنالوگ نوکلئوزید(تید)ی مثل entecavir یا tenofovir درمان شوند. درمان با این آنالوگ می تواند باعث کاهش احتمال عود یا بهبود پیش آگهی HBV مرتبط با HCC بعد از درمان قطعی شود.

بیماران با عفونت همزمان HCV

بیمارانی که عفونت همزمان HBV و HCV دارند اگر برای HCV با داروهای ضد ویروسی مستقیم الاثر (DAAs) درمان شوند و برای HBV درمانی نگیرند، در معرض خطر فعالیت مجدد HBV هستند.

- در بیماران HBs Ag مثبت که کرایتریای دریافت درمان آنتی ویرال برای درمان HBV دارند، درمان فوق باید به طور همزمان یا قبل از شروع درمان HCV آغاز شود. برای بیمارانی که کرایتریای شروع درمان HBV را ندارند، در طی درمان HCV و تا ۱۲ هفته بعد از درمان HCV باید سطح HBV DNA آنها به طور منظم مثلاً هر ۴ هفته یک بار اندازه گیری شود. در صورتی که امکان اندازه گیری مرتب HBV DNA وجود نداشته باشد، بایستی برای بیمار با هر سطح ویروسی هپاتیت B آنالوگهای نوکلئوزید (تید)ی شروع شود.
- در بیمارانی که HBs Ag منفی و HBe Ab مثبت دارند، در طی درمان DAAs برای HCV، خطر فعالیت مجدد HBV کم است. در این حالت توصیه می شود تا سطح ALT پایش شود و در صورت افزایش ALT در طی درمان، مارکرهای HBV شامل HBsAg و HBV DNA باید بررسی شود.

بیماران با عفونت همزمان HIV

درمان ضد HIV باید شامل تنوفویر یا TAF یا انتکاویر باشد بر اساس عدد GFR نوع درمان متفاوت خواهد بود.

درمان با داروهای آنتی ویرال

هدف از درمان با آنتی ویرال عبارت است از:

- سرکوب HBV DNA
- منفی شدن HBe Ag (در بیمارانی که HBe Ag اولیه آنها مثبت است)
- منفی شدن HBs Ag

پاسخ ویروسی پایدار (SVR)، به ویژه در افرادی که از HBeAg و HBsAg پاک می شوند، تقریباً با نرمال شدن ALT سرم، کاهش فعالیت necroinflammatory و با گذشت زمان با کاهش فیروز همراه است.

درمان ضد ویروسی همچنین می تواند خطر عوارض طولانی مدت ناشی از HBV مزمن (نظیر نارسایی کبد و HCC) و همچنین انتقال HBV به دیگران را کاهش دهد. برای بعضی از بیماران، درمان آنتی ویرال فوری اندیکاسیون دارد، در حالی که برای برخی دیگر، ممکن است با نظارت دقیق درمان به تعویق بیفتد. راهکارهای درمانی برای HBV مزمن معمولاً عبارتند از:

- اینترفرون یا pegylated peglated (PegIFN)
- nucleos(t)ide analogue (مثل entecavir یا tenofovir)

اینترفرون

نقش اصلی اینترفرون در درجه اول، در درمان بیماران جوان با بیماری کبدی compensated است که تمایلی به دریافت درمان طولانی مدت ندارند و همینطور بیماران با عفونت همزمان HBV و HDV. پیش بینی کننده های پاسخ به درمان با اینترفرون عبارتند از:

- بیماران HBeAg مثبت،
 - بیماران با ژنوتیپ A و تا حد کمتر بیماران با ژنوتیپ B،
 - کم بودن سطح HBV DNA و سطح بالای ALT
- مزایای استفاده از اینترفرون در مقایسه با آنالوگ های نوکلئوزید (تیدی) عبارتند از:
- محدود بودن مدت زمان درمان با آن،
 - فقدان انتخاب واریانت های مقاوم و پاسخ ماندگارتر است.

عوارض جانبی اینترفرون برای بسیاری از بیماران نگران کننده است و با شیوع کمتر در مصرف آن ممکنست عوارض شدید دیده شود. در زنان باردار، بیماران مبتلا به بیماری decompensated یا سیروز compensated و بیماران با هایپرانتسیون پورتال، نباید از اینترفرون استفاده شود.

اینترفرون آلفا به صورت تزریق زیر جلدی تجویز می شود. فرم ارجح آن peginterferon alfa-2a است که میزان تجویزی آن ۱۸۰ میکروگرم یک بار در هفته به مدت ۴۸ هفته (تقریباً یک سال) برای بیماران مبتلا به HBV مزمن HBeAg مثبت یا HBeAg منفی می باشد. در صورتی که PegIFN و آنالوگ‌های نوکلئوزید (تید) در دسترس نباشند، باید از اینترفرون استاندارد استفاده شود.

Nucleos(t)ide analogues

چندین آنالوگ نوکلئوزید (تید) وجود دارند. عامل پیش بینی کننده پاسخ به درمان، تا حدودی به وضعیت HBeAg بیمار بستگی دارد:

برای بیماران HBeAg مثبت: احتمال پاسخ ویرولوژیک (ساپرشن HBV DNA) به آنالوگ نوکلئوتید (نوکلئوزید) مستقل از سطح ALT و نوع ژنوتیپ HBV است . با این حال ، پاسخ سرولوژیکی (کلیرانس HBeAg) مانند اینترفرون ، در افرادی که دارای آمینوترانسفرازهای بالای سرم هستند بیشتر است . به عنوان یک قاعده کلی در افرادی که ALT سرم آنها کمتر یا مساوی ۲ برابر ULN دارند ، درمان با هر یک از این داروها در مقایسه با عدم درمان ، منجر به seroconversion بالاتر HBeAg نمی‌شود.

در بیمارانی که سطح HBV DNA بالایی دارند، پس از شروع درمان با آنالوگ های نوکلئوزیدی، مدت زمان بیشتری طول می کشد تا HBV DNA غیر قابل گزارش شود. در چنین بیمارانی ، HBV DNA غالباً یک و گاهی اوقات تا دو سال پس از درمان، قابل گزارش است. با این حال ، درمان با همان آنالوگ نوکلئوزیدی به عنوان مونوتراپی، باید تا زمانی که سطح HBV DNA همچنان رو به کاهش باشد ادامه یابد .

برای بیماران HBeAg منفی: پیش بینی پاسخ به درمان (به عنوان مثال منفی شدن HBsAg یا پاسخ ویروسی پایدار = SVR پس از قطع درمان) کمتر دقت است. به دلیل نیاز به درمان طولانی مدت ، درمان فقط برای کسانی که دارای افزایش مداوم یا متناوب ALT و / یا آبنورمالیته بافتی قابل توجه هستند (التهاب متوسط / شدید یا bridging فیبروز / سیروز) توصیه می شود.

عوامل Nucleos(t)ide analogues در دسترس عبارتند از :

Entecavir (۱)

مزیت اصلی entecavir ، فعالیت ضد ویروسی قوی و مقاومت کم در برابر دارو در بیمارانی است که تجربه درمان ندارند (تقریباً ۱٪ با درمان تا پنج سال). با این حال ، از entecavir نباید برای بیماران مبتلا به HBV مقاوم به لامیوودین استفاده شود ، زیرا در ۵۰٪ از بیماران مقاوم به لامیوودین پس از ۵ سال درمان با entecavir ، مقاومت مشاهده شده است. entecavir به صورت خوراکی تجویز می شود. برای بیماران با کاهش عملکرد کلیه ، دوز دارو باید تعدیل یابد .

- برای بالغین و نوجوانان بالاتر از ۱۶ سال که تاکنون سابقه دریافت درمان نداشته اند ، مقدار توصیه شده ۰/۵ میلی گرم ، یک بار در روز است.

- برای افرادی که بیماری کبدی جبران نشده^۱ دارند ، دوز باید به ۱ میلی گرم روزانه افزایش یابد.

- در بیمارانی که در گذشته تحت درمان با لامیوودین بودند ، باید مقدار دارو به ۱ میلی گرم در روز افزایش یابد. با این حال ، برای چنین بیمارانی ، تنوفویر ارجح است.

مکانیسم اثر entecavir : این دارو در داخل سلول به کولین تری فسفات ، فسفریله شده و با سوبستراهای طبیعی رقابت کرده تا باعث مهار پلیمراز ویروس هپاتیت B شود. مهار آنزیمی ، باعث مهار فعالیت ترانس کریپتاز معکوس شده که در نهایت ساخت DNA ویروس کاهش می یابد.

Tenofovir (۲)

Tenofovir می تواند به عنوان خط اول درمان در بیمارانی که تاکنون تجربه درمان نداشته اند ، افراد با مواجهه قبلی و افراد با مقاومت دارویی نسبت به سایر آنالوگ های نوکلئوزیدی (به عنوان مثال ، لامیوودین) استفاده شود . دو شکل از تنوفویر وجود دارد :

- tenofovir disoproxil fumarate (TDF)
- tenofovir alafenamide (TAF)

^۱ decompensated

برای بیشتر بیماران استفاده از TAF (۲۵ میلی گرم) نسبت به TDF (۳۰۰ میلی گرم روزانه) ارجح است. البته به شرط موجود بودن دارو.

در بیمارانی که در ابتدا برای آنها TDF شروع شده، پیشنهاد بر این است که درمان به TAF تغییر یابد به خصوص در بیماران مسن‌تر و افرادی که ریسک فاکتورهایی مثل نارسایی کلیوی یا استئوپروزیس دارند. به نظر می‌رسد که TAF به اندازه TDF مؤثر است و از طرفی با سمیت کلیوی و استخوانی کمتری همراه است. تا زمانی که اطلاعات بیشتری در دسترس نباشد، باید از مصرف TAF در زنان باردار خودداری شود.

مکانیسم اثر Tenofovir : تنوفویر یک مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس آنالوگ نوکلئوزیدی ویروس هپاتیت B است که با مهار کردن HBV پلیمراز، باعث مهار تکثیر ویروس هپاتیت می‌شود.

۳) Lamivudine

مهمترین مزیت لامیوودین، ارزانتر بودن آن در مقایسه با سایر داروهای خوراکی و وجود چندین سال تجربه در تأیید ایمنی آن است اما، با توجه به میزان بالای مقاومت در برابر دارو، نباید از لامیوودین استفاده شود، مگر اینکه entecavir یا tenofovir در دسترس نباشد. لامیوودین (یا ماده مؤثر نزدیک emtricitabine) ممکن است هنوز هم در درمان بیمارانی که مبتلا به HIV هستند، به عنوان بخشی از یک رژیم ضد ویروسی نقش داشته باشد.

دوز توصیه شده لامیوودین برای بزرگسالان با عملکرد کلیوی طبیعی بدون عفونت همزمان HIV، روزانه ۱۰۰ میلی گرم است. در افرادی که کاهش عملکرد کلیه دارند، تنظیم دوز ضروری است. برای بیماران مبتلا به HIV، از دوز بالاتر لامیوودین (به میزان ۳۰۰ میلی گرم یک بار در روز) به عنوان بخشی از رژیم ضد HIV استفاده می‌شود.

۴) Adefovir

مهم‌ترین نقش adefovir در درمان بیمارانی مبتلا به HBV مقاوم به lamivudin، ترجیحاً در ترکیب با سایر عوامل است. با این حال، این نقش توسط tenofovir جایگزین شده است. هنگامی که به صورت مونوتراپی استفاده شود، قوی‌تر و مؤثرتر است. در صورت تجویز adefovir،

به صورت خوراکی، دوز آن ۱۰ میلی گرم در روز است. در بیماران با اختلال عملکرد کلیه، باید فاصله دوزها تنظیم شود.

با دوز تأیید شده adefovir، سرکوب ویروس آهسته است و در حدود ۲۵٪ بیماران یا ویروس سرکوب نشده یا حداقل سرکوب را تجربه می کنند. adefovir در دوزهای بالا سمیت کلیوی دارد. با دوز ۱۰ میلی گرم روزانه، در ۳ تا ۹٪ بیماران، بعد از ۵-۴ سال درمان، به طور معکوس افزایش کراتینین سرم گزارش شده است پس از یک سال درمان، مقاومت به adefovir گزارش نشده است، اما پس از پنج سال درمان، میزان مقاومت به دارو ۲۹٪ است.

هزینه اثربخشی داروها

نتیجه یک آنالیز در کشور هنگ کنگ نشان می دهد که اینترفرون pegylated ممکن است هزینه اثربخش ترین درمان برای بیماران HBeAg مثبت باشد، در حالی که برای بیماران HBeAg منفی اثربخش ترین دارو entecavir است.

انتخاب عامل اولیه

برای اکثر بیماران treatment-naïve (بیمارانی که تاکنون تجربه درمان ندارند)، tenofovir یا entecavir به دلیل فعالیت ضد ویروسی قوی و خطر کم ایجاد ویروس مقاوم به دارو، ارجح است. ملاحظات اختصاصی برای انتخاب رژیم درمانی بر پایه وجود سیروز و یا وجود شرایط موجود زیر به طور همزمان است:

• بارداری

برای زنان بارداری که نیاز به درمان دارند درمان با TDF نسبت به سایر داروها ارجح است. اینترفرون کنتراندیکه است و به دلیل وجود داده های ناکافی نباید از TAF و entecavir برای زنان باردار استفاده شود.

• بیماران بدون سیروز

برای بیماران بدون سیروز treatment-naïve، که تاکنون تحت درمان قرار نگرفتند درمان با Pegylated interferon، tenofovir و entecavir ترجیح داده می شود ولی به طور معمول از Tenofovir و entecavir استفاده می شود. اینترفرون در مقایسه با آنالوگ های نوکلئوزید (تید)ی، با عوارض جانبی بیشتری همراه است.

• بیماران با سیروز

در بیمارانی که سیروز جبران شده یا compensated دارند به طور معمول entecavir یا tenofovir (TAF یا TDF) تجویز می شود. اگرچه در بیماران مبتلا به سیروز جبران شده که عملکرد کبد در آنها طبیعی بوده و شواهد به نفع فشارخون پورتال در آنها بسیار کم است ممکن است بتوان با احتیاط از اینترفرون استفاده نمود ولی آنالوگ های نوکلئوزید (تید)ی ایمن تر هستند. در بیمارانی که سیروز جبران نشده یا decompensated دارند مصرف اینترفرون کنتراندیکه است و باید از entecavir یا tenofovir استفاده کرد. از درمان تک دارویی با lamivudine، adefovir یا telbivudine باید خودداری کرد زیرا استفاده طولانی مدت از آنها باعث مقاومت می شود و از طرفی adefovir فعالیت ضد ویروسی ضعیفی دارد.

برای بیمارانی که سیروز جبران نشده دارند و تاکنون درمان نگرفته اند، درمان با entecavir ارجح است. این بیماران ثانویه به سندرم هپاتورنال، در معرض خطر نارسایی حاد کلیه قرار دارند. entecavir نفروتوکسیک نیست در حالی که TDF باعث کاهش عملکرد کلیه می شود. TAF داروی جایگزینی است ولی در خصوص کارایی و ایمنی مصرف آن در بیماران با سیروز جبران شده، اطلاعاتی در دسترس نیست.

در بیماران با اختلال عملکرد کبدی شدید که entecavir مصرف کنند لاکتیک اسیدوزیس دیده شده است.

به طور کلی، هیچ مدرکی مبنی بر برتری شروع درمان ترکیبی با دو آنالوگ نوکلئوزید (تید)ی به عنوان مثال entecavir و TDF نسبت به درمان مونوتراپی وجود ندارد ولی در بیمارانی که HBV DNA پایه بالاتری دارند، درمان ترکیبی منجر به سرکوب ویروسی سریعتر می شود. اما هنوز

مشخص نشده است که آیا تسریع در سرکوب ویروسی، باعث بهبود در پیامدهای کلینیکی فرد هم می‌شود یا خیر.

• بیماران با کاهش عملکرد کلیه

در بیماران مبتلا به HBV مزمن و کاهش عملکرد کلیه، اگر بیمار روی دیالیز است انتخاب عامل درمان وابسته به کلیرانس کراتینین است:

➤ در بیماران با کلیرانس کراتینین کمتر از ۶۰ میلی لیتر در دقیقه اگر امکان دارد باید از مصرف TDF اجتناب شود.

➤ در بیماران با کلیرانس کراتینین بیشتر از ۱۵ میلی لیتر در دقیقه می‌توان از entecavir یا TAF استفاده کرد. مزیت TAF نسبت به entecavir این است که نیازی به تعدیل دوز برای عملکرد کلیه ندارد.

➤ در بیماران با کلیرانس کراتینین کمتر از ۱۵ میلی لیتر در دقیقه، با توجه به فقدان داده‌های فارماکوکینتیک، باید از مصرف TAF در بیمارانی که تحت دیالیز نیستند خودداری شود. برای این بیماران می‌توان از entecavir با دوز اصلاح شده در میزان نارسایی کلیوی استفاده کرد.

➤ در بیماران با همودیالیز، می‌توان با تعدیل دوز مناسب entecavir، TAF و TDF، را تجویز نمود.

نظارت بر درمان

برای بررسی پاسخ به درمان با آنالوگ‌های نوکلئوزید(تید)ی، باید موارد زیر بررسی شود:

- اندازه‌گیری HBV DNA هر ۳ ماه، تا زمانی که حداقل در دو مراجعه متوالی HBV DNA فرد غیر قابل گزارش شود. سپس HBV DNA هر ۶ ماه چک شود.
- اندازه‌گیری آمینوترانسفرازها هر ۳ ماه یکبار. در بیمارانی که HBV DNA غیر قابل گزارش یا ALT نرمال دارند، فرکانس آزمایش را می‌توان به هر ۶ ماه کاهش داد.

- در بیمارانی که HBeAg مثبت هستند باید هر ۶ ماه HBeAg و anti-HBe چک شود تا مشخص شود که آیا seroconversion (تغییر سرمی) رخ داده است یا خیر. اگر تغییر سرمی HBeAg رخ داده باشد باید آزمایش HBeAg و anti-HBe را تکرار کنیم تا نتیجه را تأیید نماییم.
- HBsAg باید سالانه آزمایش شود.
- علاوه بر این، باید عوارض جانبی داروهای ضد ویروسی مورد بررسی قرار گیرند در صورت استفاده از TDF یا adefovir، کراتینین و فسفر باید هر ۳ تا ۶ ماه بررسی شود. در مبتلایان به سیروز جبران نشده، کراتینین باید در دفعات بیشتری مورد بررسی قرار گیرد (مثلاً هر ۱ تا ۳ ماه یک بار). اگر از TAF استفاده شود، ممکن است دفعات نظارت کاهش یابد (اما نباید نظارت قطع شود)، اگرچه دستورالعمل مشخصی در این مورد وجود ندارد.

طول مدت درمان و زمان پایان آن

بیمارانی که تحت درمان با اینترفرون هستند به مدت محدودی این دارو را دریافت می کنند. مدت زمان مطلوب برای درمان داروهای خوراکی به خوبی مشخص نشده است. بیشتر بیماران تحت درمان با آنالوگ های نوکلئوزید (تید)ی، حداقل به ۴ تا ۵ سال درمان نیاز دارند و در بعضی از آنها ممکن است طول درمان نامشخص باشد.

• بیماران بدون سیروز

➤ هپاتیت مزمن HBeAg مثبت (HBeAg-positive chronic hepatitis): در بیماران HBeAg مثبت زمان پایان درمان هنگامی است که تغییر سرولوژیکی رخ دهد یعنی با دو بار آزمایش با فاصله حداقل دو ماه از هم HBeAg منفی و anti-HBe مثبت باشد. در بیمارانی که با آنالوگ های نوکلئوزید (تید)ی تحت درمان قرار می گیرند، اغلب به درمان طولانی مدت نیاز است، زیرا تغییر سرمی HBeAg بعد از ۵ سال درمان، فقط در ۴۰٪ از بیماران رخ می دهد.

پس از تغییر سرمی HBeAg، برای کاهش میزان عود، درمان باید حداقل به مدت ۱۲ ماه دیگر ادامه یابد. بیمارانی که درمان آنها قطع شده است باید از نزدیک مورد بررسی قرار گیرند زیرا عود ویروسی ممکن است منجر به شعله ور شدن هپاتیت (hepatitis flare) و هپاتیت جبران نشده شود. در بیماران بدون سیروز هر ۱ تا ۳ ماه یک بار برای حداقل یک سال باید ALT، HBV DNA و HBeAg بررسی شود.

از آنجا که حتی پس از اتمام ۱۲ ماه درمان بعد از تغییر سرمی HBeAg، ممکنست عود صورت بگیرد، یک اقدام جایگزین، ادامه درمان تا زمان منفی شدن HBsAg است. این بدان معنی است که بیشتر بیماران مجبور به درمان مادام العمر هستند.

➤ هپاتیت مزمن HBeAg منفی (HBeAg-negative chronic hepatitis)

در بیماران مبتلا به هپاتیت HBeAg منفی که HBsAg منفی دارند (با انجام ۲ نوبت آزمایش HBsAg به فاصله حداقل ۶ ماه از هم) درمان قطع می شود. گایدلاین هپاتیت های انجمن آسیا و اقیانوسیه برای مطالعه کبد (APASL) پیشنهاد می کند پس از منفی شدن HBsAg، ۱۲ ماه دیگر درمان ادامه یابد مگر اینکه seroconversion در anti-HBs رخ داده باشد.

تنها تعداد کمی از بیماران (تقریباً ۵٪) هستند که بعد از ۵ سال ادامه درمان، HBsAg آنها منفی می شود لذا برای افرادی که HBsAg آنها مثبت می ماند اقدام به شرح زیر است:

- برای اکثر بیمارانی که HBsAg مثبت باقی مانده است، درمان را به مدت نامحدود ادامه می دهیم زیرا تقریباً همه بیماران پس از قطع درمان، دچار عود ویروسی می شوند. به نظر می رسد افرادی که تنوفوویر می گیرند، زودتر از افرادی که entecavir دریافت می کنند دچار عود ویروسی می شوند، اما احتمال عود در ۱۲ ماه یکسان است.
- کسانی که به دلیل احتمال عوارض جانبی و یا هزینه های درمان، تمایلی به ادامه درمان مادام العمر ندارند، در صورتی که قبل از شروع درمان هیچگونه شواهدی از سیروز یا فیروز پیشرفته نداشته باشند و در ۲-۳ سال گذشته HBV DNA قابل گزارش نداشته باشند باید در مورد خطرات و مزایای قطع درمان با آنها صحبت کرد. به نظر می رسد بیمارانی که مدت طولانی

تری درمان دریافت کرده اند (برای مثال افرادی که بیشتر از ۲۴ ماه درمان شده اند در مقایسه با کسانی که کمتر از ۲۴ ماه درمان گرفته اند)، کمتر احتمال دارد دچار شعله وری هپاتیت شوند

- بیماران با سیروز

در بیماران مبتلا به سیروز، اگر عود رخ دهد برای کاهش احتمال بالینی سیروز جبران نشده، داروهای خوراکی به صورت مادام‌العمر تجویز می‌شود. در کسانی که HBeAg مثبت بوده و با درمان نوکلئوزیدی (تید) تغییر سرمی رخ داده و anti-HBe ایجاد شده است، درمان باید مطابق افراد مبتلا به سیروز جبران نشده ای که با درمان، عوارض سیروز در آنها بهبود یافته است ادامه یابد.

اگر چه ممکن است در افراد مبتلا به سیروز جبران شده که HBsAg آنها منفی شده، یا افرادی که با استفاده از نتایج بافت شناسی یا ارزیابی غیر تهاجمی، شواهدی به نفع رگرسیون سیروز دارند، درمان قطع شود ولی مستندات کافی برای نحوه تصمیم‌گیری درمان برای این گروه از بیماران وجود ندارد. بیمار مبتلا به سیروز جبران شده، اگر درمان را قطع کند (مثلاً به دلیل توکسیسیته)، باید تا ۶ ماه به صورت ماهانه و بعد از آن تا یک سال، هر ۳ ماه با آزمایش HBV DNA و ALT کنترل شود. پس از آن، در بیمارانی که در حالت بهبودی هستند ممکن است تعداد دفعات نظارت کاهش یابد.

مواردی که پزشک عمومی مجاز برای درمان بیمار مبتلا به هپاتیت B است

پزشک عمومی دوره دیده تا قبل از مرحله سیروز مجاز به درمان مبتلایان به هپاتیت B مزمن هستند به شرطی که فرد مبتلا به عفونت همزمان با HIV یا HCV نباشد. لذا در موارد زیر درمان مبتلایان به هپاتیت B مزمن توسط پزشک عمومی، ممنوع است:

- در صورتی که سیروز وجود داشته باشد:

- سیروز واضح (مثلاً وجود اسپلنومگالی یا آسیت یا خونریزی واریس مری یا آنسفالوپاتی)

○ سیروز غیر واضح (عدد $12/5$ KPa یا بیشتر در فایبرو اسکن)

○ شمارش پلاکت کمتر از $150,000$

○ میزان ALT کمتر از AST

● اگر کراتینین سرم بیشتر از 3 باشد

● در صورت وجود عفونت همزمان با HIV

تبصره: پزشکان عمومی دوره دیده در درمان ایدز در موارد هپاتیت B مزمن تا قبل از ایجاد مرحله سیروز مجاز به درمان این موارد از co infection هستند.

● در صورت وجود عفونت همزمان HBV با HCV

اندیکاسیون‌های ارجاع بیمار مبتلا به هپاتیت B به سطح تخصصی بالاتر (بیمارستان)

مواردی که لازم است تا پزشک عمومی درمانگر بیمار مبتلا به هپاتیت B را به سطح تخصصی بالاتر (بیمارستان) ارجاع دهد عبارتند از:

● در صورت افزایش بیش از دو برابر AST و ALT نسبت به نتیجه آزمایش قبلی، پزشک

عمومی باید به سایر علل از جمله مصرف الکل یا عفونت همزمان هپاتیت C یا بیماری کبد چرب شک کند. در این صورت باید بیمار را به مراکز تخصصی سطح بالاتر ارجاع دهید.

● بیماران سیروتیک

● بیماران دچار عفونت همزمان HBV با HIV (به جز در خصوص پزشکان درمانگر ایدز)

● بیماران دچار عفونت همزمان HCV با HBV

اندیکاسیون‌های اعزام فوری بیمار مبتلا به هپاتیت B مزمن به بیمارستان

در صورت وجود هر کدام از موارد زیر با / بدون زردی لازم است تا بیمار مبتلا به هپاتیت B بلافاصله به بیمارستان اعزام شود:

● آسیت

● اسپلنومگالی

- اختلال سطح هوشیاری (وجود علائم خواب آلودگی، گیجی، عدم آگاهی به زمان و مکان و...)
- اختلال رفتار (شامل علائم بی‌توجهی، سرخوشی یا اضطراب، کاهش کارایی فردی، رفتار پرخاشگرانه)
- خونریزی حاد در هر قسمت از بدن خصوصاً در دستگاه گوارش
- استفراغ شدید مقاوم

ویرمی مقاوم/پیشرفت عفونت

درمان در بیماران مبتلا به ویرمی مقاوم، به دو مورد وابسته است (۱) ویرال لود (۲) عامل آنتی ویرال اولیه استفاده شده، برای مثال:

پس از درمان با اینترفرون

بیمارانی که به اینترفرون پاسخ نداده‌اند (تعریف عدم پاسخ به اینترفرون: در بیماران HBeAg مثبت، منفی نشدن HBeAg شش ماه پس از درمان و در بیماران HBeAg منفی عدم دستیابی به HBV DNA کمتر از ۲۰۰۰ واحد بین‌المللی / میلی لیتر شش ماه پس از درمان) می‌توانند با انتظار پاسخی مشابه بیمارانی که تاکنون درمان نشدند با هر یک از آنالوگ‌های نوکلئوزید (تید)ی درمان شوند. از آنجا که اکثر بیماران به درمان طولانی مدت نیاز دارند، entecavir یا tenofovir ارجح است.

افرادی که تحت درمان با entecavir یا tenofovir هستند

پاسخ ویرولوژیک در افرادی که تحت درمان با entecavir یا tenofovir هستند، HBV DNA غیر قابل اندازه‌گیری ۹۶ هفته پس از درمان است. اگرچه بیماران HBeAg منفی پس از ۴۸ هفته، HBV DNA غیر قابل اندازه‌گیری دارند ولی در بعضی بیماران HBeAg مثبت با HBV DNA پایه بالا، ممکنست در هفته ۹۶ ویرمیک بمانند.

بیمارانی که بعد از ۹۶ هفته، ویرمیک بمانند یا عفونت در آنها پیشرفت نماید (افزایش ۱۰ برابر HBV DNA سرم یا بیش از $1 \log_{10}$ از زمانی که HBV غیر قابل تشخیص شده است)، در این

حالت تاکید بر پیروی از درمان است زیرا مقاومت با entecavir یا tenofovir بندرت در افرادی که تاکنون تحت درمان قرار نگرفته اند رخ می دهد.

در بیمارانی که پایبند به درمان هستند، اگر ویرمی مداوم وجود داشته باشد، تا زمانی که سطح HBV DNA پایین بوده (یعنی کمتر از ۲۰۰ واحد بین المللی / میلی لیتر) و همچنان روند آن رو به کاهش باشد، درمان را تغییر نمی دهیم. با این حال، اگر HBV DNA بعد از ۹۶ هفته از درمان همچنان ثابت باشد یا اگر پیشرفت ویروسی وجود داشته باشد، آزمایش مقاومت دارویی انجام می دهیم.

برای کسانی که درمان با entecavir در آنها با شکست همراه بوده است، tenofovir اضافه می کنیم تا زمانی که HBV DNA غیر قابل گزارش شود. سپس entecavir را قطع می کنیم و درمان را به تنهایی با tenofovir ادامه می دهیم برخی از پزشکان، بدون دوره overlap، درمان را به تنوفویر تغییر می دهند. زیرا داده ها نشان داده که مونوتراپی با TDF دارای اثر مشابهی با درمان ترکیبی TDF و آنتکاویر دارد. برای کسانی که درمان با tenofovir در آنها با شکست همراه بوده entecavir به درمان اضافه می شود تا زمانی که HBV DNA غیر قابل گزارش شود.

سایر آنالوگ های نوکلئوریدی مثل lamivudine، adefovir و telbivudine به طور معمول به عنوان خط اول درمان تجویز نمی شود ولی گاهی اوقات در جاهایی که هزینه مد نظر است از آنها استفاده می کنند. اگر بعد از ۴ ماه درمان HBV DNA بالاتر از 10^4 باقی بماند یا اگر بیماری پیشرفت کند (افزایش ۱۰ برابری در HBV DNA)، درمان باید به tenofovir تغییر یابد. در کسانی که مقاوم به lamivudine، adefovir و telbivudine هستند درمان تک دارویی با تنوفویر در سرکوب تکثیر HBV موثر است. متقابلاً در کسانی که بعد از دریافت lamivudine یا telbivudine مقاومت دارویی ایجاد شده خطر بالایی برای مقاومت به entecavir وجود دارد. پس از تأیید پیشرفت ویروسی، برای پیشگیری از پیشرفت بیوکمیkal، درمان را باید فوراً تغییر داد. این امر به خصوص در موارد زیر اهمیت دارد:

- در افرادی که خطر بدتر شدن بیماری کبد وجود دارد

- در مبتلایان به سیروز جبران نشده
- در ابتلای مکرر فرد به HBV بعد از پیوند یا بعد از سرکوب سیستم ایمنی

مشاوره و پیشگیری

- استفاده از الکل
- استفاده سنگین از الکل (بیش از ۴۰ گرم در روز در آقایان و بیش از ۲۰ گرم در روز در خانم‌ها)، با بدتر شدن بیماری کبد و افزایش خطر ابتلا به HCC همراه است. در افراد مبتلا به سیروز توصیه می‌شود تا از مصرف الکل پرهیز نمایند.
- واکسیناسیون
- بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن باید واکسیناسیون مناسب به خصوص واکسن هپاتیت A (در صورتی که سن آنها زیر ۴۰ سال بوده و HAV-Ab آنها منفی باشد) را دریافت کنند.
- پیشگیری از انتقال به دیگران
- افرادی که حامل HBV هستند باید در باره خطر انتقال بیماری به دیگران مشاوره شوند. بیماران باید در باره پیشگیری از انتقال جنسی (برای مثال واکسیناسیون همسر، داشتن شریک جنسی ثابت و استفاده از کاندوم در افراد با شرکای جنسی متعدد)، انتقال پری ناتال و خطر مواجهه با خون مشاوره شوند.

غربالگری برای کارسینوم هپاتوسلولار (HCC)

- در بیماران منتخب مبتلا به HBV مزمن باید غربالگری دوره‌ای برای HCC انجام شود. غربالگری باید بدون در نظر گرفتن درمان ضد ویروسی انجام شود. توصیه بر این است که در گروه‌های زیر هر ۶ ماه غربالگری با سونوگرافی (با یا بدون اندازه گیری آلفا-فیتوپروتئین) انجام شود:
- همه بیماران HBsAg مثبت که مبتلا به سیروز هستند
 - بالغین HBsAg مثبت که در معرض خطر بالای HCC قرار دارند:
- افرادی که یک عضو درجه یک در خانواده آنها سابقه HCC دارد

خلاصه

- عفونت حاد HBV براساس تشخیص HBsAg و آنتی بادی HBC Ab (IgM) است. در اکثر بیماران مبتلا به عفونت حاد، درمان عمدتاً حمایتی است. احتمال نارسایی کبد به علت ابتلا به HBV حاد کمتر از ۱٪ است و در بالغین دارای نقص سیستم ایمنی، احتمال پیشرفت به سمت عفونت مزمن HBV کمتر از ۵٪ است. با این حال، اقدامات پیشگیرانه (شامل واکسن هپاتیت و ایمونوگلوبولین هپاتیت B) در کلیه تماس‌های خانگی و جنسی که معلوم نیست فرد مورد مواجهه ایمن بوده است یا خیر باید انجام شود.
- تشخیص عفونت مزمن HBV مبتنی بر تداوم HBsAg برای بیش از ۶ ماه است. درمان عفونت مزمن HBV پیچیده است و به عوامل مختلفی از جمله متغیرهای بالینی (به عنوان مثال وجود یا عدم وجود التهاب کبدی و یا سیروز)، پاسخ ایمنی بیمار به عفونت (به عنوان مثال HBeAg)، فاکتورهای ویروژنیک (مثلاً بار ویروسی HBV و ژنوتایپ ویروس) و عوامل خطر برای پیشرفت بیماری (به عنوان مثال، سن بیش تر از ۴۰ سال، سابقه خانوادگی سرطان کبدی) بستگی دارد.
- تصمیم برای شروع درمان در درجه اول، بر اساس وجود یا عدم وجود سیروز، سطح آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و سطح HBV DNA است. سایراندیکاسیون های شروع درمان شامل وجود شرایط خاص همزمان مانند بدخیمی و بارداری است. برای بیمارانی که کاندید درمان تلقی نمی شوند و افرادی که تصمیم دارند تا درمان را به تعویق بیندازند باید آزمایشات بیوشیمیایی کبد، HBV DNA و HBeAg انجام شود زیرا ممکن است بعداً بیماری کبد فعال شود و / یا تکثیر HBV صورت گیرد.
- هدف از درمان ضد ویروسی، سرکوب HBV DNA و منفی شدن HBeAg (در بیمارانی که در ابتدا HBeAg مثبت بودند) و در نهایت منفی شدن HBsAg است. داروهای ضد

ویروسی برای HBV مزمن شامل اینترفرون pegylated (PegIFN) یا آنالوگ های نوکلئوزید (تید)ی مثل entecavir و tenofovir است.

- برای بیمارانی که تاکنون درمان نگرفته اند، آنالوگ های نوکلئوزید (تید)ی تجویز می شود. تجویز entecavir یا tenofovir نسبت به سایر داروهای این گروه ارجح است. Tenofovir و entecavir پتانسیل فعالیت ضد ویروسی دارند و استفاده از آنها با احتمال کم مقاومت در برابر دارو همراه است. تجویز PegIFN، به عنوان درمان اولیه ممکنست برای بیماران بدون سیروز که تاکنون درمان نگرفته اند منطقی باشد، خصوصاً اگر آنها دارای عفونت ژنوتیپ A باشند و/یا تمایلی به درمان طولانی مدت نداشته باشند. با این حال به طور معمول مصرف PegIFN در مقایسه با آنالوگهای نوکلئوزید (تید)ی با عوارض جانبی بیشتری همراه است.

- برای اکثر بیمارانی که برای آنها تنوفوویر شروع می شود، در صورت موجود بودن، tenofovir alafenamide (TAF) (۲۵ میلی گرم)، به جای tenofovir (TDF) disproxil fumarate فومارات (۳۰۰ میلی گرم در روز) ارجح است. گرچه تجربه بیشتری در رابطه با TDF وجود دارد، اما به نظر می رسد TAF به همان اندازه مؤثر است و با سمیت کلیوی و استخوانی کمتری همراه است. علاوه بر این، برای اکثر بیمارانی که ابتدا برای آنها TDF شروع شده است، پیشنهاد می شود تا در صورت امکان درمان به TAF تغییر یابد.

- برای ارزیابی میزان پاسخ ویروس و سمیت دارو، باید بیماران در طول درمان پایش شوند. اکثر بیمارانی که تحت درمان با آنالوگهای نوکلئوزید (تید)ی هستند، حداقل به ۴ تا ۵ سال درمان نیاز دارند و در اکثر موارد ممکن است طول مدت درمان نامشخص باشد.

- درمان بیماران مبتلا به ویرمی مداوم یا پیشرفت عفونت، به بار ویروسی و عامل آنتی ویرال مورد استفاده بستگی دارد.

○ در بیمارانی که تاکنون درمان نشده اند بعید است که ویروس مقاوم به tenofovir یا entecavir ظاهر شود و در بیشتر موارد شکست در درمان، به علت پایبندی ضعیف

فرد به درمان است. در موارد نادر ممکنست بیماران به عاملی جایگزین نیاز داشته باشند.

○ در مقابل در بیمارانی که درمان در آنها با شکست همراه بوده است نظیر lamivudin, adefovir یا telbivudin، بیشتر احتمال دارد ویروس مقاوم به دارو دیده شود. برای بیماران با ویرمی یا پیشرفت عفونت، توصیه بر این است که به جای entecavir از tenofovir استفاده شود. در این حالت برای ساپرس کردن تکثیر HBV داروی tenofovir نسبت به entecavir ارجح است. باید از مصرف entecavir اجتناب شود زیرا در بیمارانی که بعد از lamivudine یا telbivudine ویروس مقاوم به درمان دارند احتمال مقاومت به entecavir زیاد است.

● بیماران مبتلا به HBV مزمن باید در مورد راه های پیشگیری از بدتر شدن بیماری کبد (مانند منع مصرف الکل و انجام واکسیناسیون هپاتیت A) و کاهش انتقال بیماری به دیگران، مشاوره شوند. علاوه بر این، برای برخی از بیماران پرخطر غربالگری برای HCC اندیکاسیون دارد.

برای آموزش در زمینه افراد مبتلا به هپاتیت B، استفاده از اپلیکیشن موبایل زیر مفید است:

<https://apps.apple.com/us/app/cco-hep-b-consult-guidelines/id1457728174>

Tenofovir alafenamide(TAF)

شعله ور شدن هپاتیت B حاد شدید، پس از درمان:

قطع درمان ضد هپاتیت B، از جمله TAF، ممکن است منجر به شعله ور شدن هپاتیت B حاد شدید شود. در بیمارانی که درمان ضد هپاتیت B قطع شده باید با پیگیری های بالینی و آزمایشگاهی به مدت حداقل چند ماه، عملکرد کبدی آنها مورد بررسی قرار گیرد. در صورت لزوم، ممکن است از سرگیری درمان ضد هپاتیت B ضروری باشد.

دوز دارو

- ✓ دوز دارو برای هپاتیت مزمن در بالغین : ۲۵ میلی گرم خوراکی یک بار در روز با غذا است.
- ✓ دوز دارو در بالغین با نارسایی کلیه:
 - در $CrCl \geq 15$ mL/minute: نیازی به تعدیل دوز نیست.
 - در $CrCl < 15$ mL/minute: استفاده از آن پیشنهاد نمی شود.
 - ESRD (End-Stage Renal Disease) نیازمند همودیالیز: تنظیم دوز لازم است و دارو باید بعد از دیالیز تجویز شود.
- ✓ دوز دارو در بالغین با نارسایی کبد
 - در نارسایی خفیف (Child-Pugh class A): نیازی به تعدیل دوز نیست.
 - در سیروز جبران نشده (Child-Pugh class B or C): استفاده از آن پیشنهاد نمی شود.

عوارض جانبی

در بیش از ۱۰٪ موارد

- سیستم اعصاب مرکزی: سردرد (۱۲٪)
- سیستم عصبی عضلانی: کاهش دانسیته معدنی استخوان (۵-۱۱٪)

در ۱-۱۰٪ موارد

- قلبی عروقی: افزایش کراتین کیناز سرم (۳٪)
- سیستم اعصاب مرکزی: خستگی (۶٪)
- درماتولوژیک: راش پوستی (کمتر از ۵٪)
- آندوکراین و متابولیک: افزایش کلسترول LDL (۶٪)، گلیکوزوری (۵٪)، افزایش آمیلاز (کمتر از ۵٪)

- علائم گوارشی: درد شکم (۹٪)، تهوع (۶٪)، اسهال (۵٪) ، سوء هاضمه (۵٪) ، نفخ شکم (کمتر از ۵٪) ، استفراغ (کمتر از ۵٪)
- کبدی: افزایش ALT سرم (۸٪) ، افزایش AST سرم (۳٪)
- نورو موسکولار و اسکلتی : درد کمر (۶٪) و آرتراژی (۵٪)
- تنفسی: سرفه (۸٪)

در کمتر از ۱٪

آنژیوادم و کهیر گزارش شده است.

کنتراندیکاسیون:

حساسیت به TAF یا اجزای آن

احتیاطات

نارسایی کبدی: استفاده از این دارو در بیماران مبتلا به نارسایی کبدی Child-Pugh کلاس B یا C توصیه نمی شود.

- عفونت همزمان HBV و HIV-1: به علت خطر مقاومت دارویی، در این حال نباید از تک دارو برای درمان HIV-1 استفاده کرد.
 - نارسایی کلیوی: در بیماران با $CrCl < 15 \text{ mL/minute}$ که همودیالیز نمی شوند استفاده از TAF پیشنهاد نمی شود.
 - توکسیسیته کلیوی: مواردی از نارسایی حاد کلیوی و / یا سندرم فانکونی با استفاده از تنوفویر گزارش شده است. بیمارانی که از قبل نارسایی کلیوی دارند و کسانی که داروهای نفروتوکسیک (مثل NSAIDs) مصرف می کنند در معرض خطرند.
- در کلیه بیماران قبل از شروع درمان و در طول درمان ، میزان کراتینین سرم ، کلیرانس تقریبی کراتینین ، پروتئین ادرار و گلوکز ادرار را ارزیابی کنید. همچنین فسفر سرم را در بیماران

مبتلا به بیماری مزمن کلیه ارزیابی کنید. در بیماران که از نظر بالینی، کاهش قابل ملاحظه در عملکرد کلیه یا شواهدی از سندرم Fanconi دارند، درمان را قطع کنید.

- آزمایش HIV: به همه مبتلایان به HBV توصیه می شود تا قبل از شروع درمان آزمایش HIV انجام دهند. در صورت مثبت بودن HIV یک رژیم درمانی ترکیبی مناسبی باید آغاز شود.

تداخلات دارویی

- Acyclovir-Valacyclovir: ممکنست باعث افزایش غلظت tenofovir شود. Tenofovir هم ممکنست باعث افزایش غلظت Acyclovir-Valacyclovir شود.
 - Adefovir: ممکنست اثر درمانی Tenofovir را کم کند. Adefovir ممکن است غلظت سرمی محصولات Tenofovir را افزایش دهد. Tenofovir هم ممکن است غلظت سرمی Adefovir را افزایش دهد.
 - Aminoglycosides: ممکن است غلظت سرمی محصولات Tenofovir را افزایش دهد. Tenofovir هم ممکن است غلظت سرمی Aminoglycosides را افزایش دهد.
 - Carbamazepine: ممکن است غلظت سرمی TAF را کاهش دهد.
 - Diclofenac (Systemic): ممکنست اثرات نفروتوکسیسته محصولات Tenofovir را افزایش دهد.
- درمان: در صورت امکان گزینه های دیگری را انتخاب کنید. از مصرف tenofovir با چندین NSAIDs یا هر نوع NSAID با دوز بالا خودداری کنید.
- Fosphenytoin-Phenytoin: ممکنست غلظت سرمی TAF را کاهش دهد.
 - Ganciclovir-Valganciclovir: ممکن است غلظت سرمی محصولات Tenofovir را افزایش دهد فرآورده های tenofovir هم ممکنست باعث افزایش غلظت سرمی Ganciclovir-Valganciclovir شود.
 - NSAIDs: ممکنست اثرات نفروتوکسیسته محصولات Tenofovir را افزایش دهد.

درمان: در صورت امکان گزینه های دیگری را انتخاب کنید. از مصرف tenofovir با چندین نوع NSAIDs یا مصرف همزمان آن با دوز بالای هر NSAIDs خودداری کنید.

- Phenobarbital ممکنست غلظت سرمی TAF را کاهش دهد.
- Rifampin/Rifabutin : ممکنست غلظت سرمی TAF را کاهش دهد.
- Sofosbuvir: ممکنست غلظت سرمی TAF را افزایش دهد.

بارداری

TAF میزان انتقال پایینی از طریق جفت دارد. زنانی که به HIV و هپاتیت B مبتلا شده اند و قبل از بارداری TAF مصرف می کنند دچار سرکوب ویروسی می شوند، باید تغییر دارو به TDF یا ادامه با رژیم فعلی پیشنهاد شود.

شیردهی

مشخص نیست که آیا TAF در شیر مادر ترشح می شود یا خیر. شیردهی در زنان مبتلا به هپاتیت B منع مصرف ندارد. با این حال، اگر نوک سینه مادر ترک خورده یا خونریزی می کند، تغذیه شیرخوار با شیر مادر توصیه نمی شود.

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)

شعله ور شدن هپاتیت B حاد شدید، پس از درمان:

قطع درمان ضد هپاتیت B، از جمله با TDF، ممکن است منجر به شعله ور شدن هپاتیت B حاد شدید شود. در بیمارانی که درمان ضد هپاتیت B قطع شده، باید با پیگیری های بالینی و آزمایشگاهی به مدت حداقل چند ماه، عملکرد کبدی آنها مورد بررسی قرار گیرد. در صورت لزوم، ممکن است از سرگیری درمان ضد هپاتیت B ضروری باشد.

دوز دارو

✓ دوز دارو برای عفونت هپاتیت B در بالغین : ۳۰۰ میلی گرم خوراکی یک بار در روز با/ یا بدون غذا (غذاهای چرب می تواند bioavailability تنوفویر را افزایش دهد). از مصرف همزمان با adefovir و/یا سایر ترکیبات tenofovir باید اجتناب شود.

✓ دوز دارو در بالغین با نارسایی کلیه:

- در $CrCl \geq 50$ mL/minute: نیازی به تعدیل دوز نیست.
- در $CrCl = 30-49$ mL/minute: ۳۰۰ میلی گرم هر ۴۸ ساعت
- در $CrCl = 10-29$ mL/minute: ۳۰۰ میلی گرم هر ۷۲-۹۶ ساعت
- در $CrCl < 10$ mL/minute: هیچ مطالعه ای در این موارد صورت نگرفته و عدد تعدیل دوز آن توسط شرکت سازنده اعلام نشده است.

✓ همودیالیز: ۳۰۰ میلی گرم متعاقب دیالیز هر ۷ روز یا بعد از ۱۲ ساعت دیالیز در کل (معمولاً یک بار در هفته با فرض ۳ جلسه دیالیز که هر بار ۴ ساعت طول می کشد)

✓ بالغین با نارسایی کبد: نیازی به تعدیل دوز نیست.

طول مدت درمان

طول مدت درمان بسته به وضعیت HBeAg، مدت ساپرشن HBV و وجود سیروز متفاوت است.

عوارض جانبی

در بیش از ۱۰٪ موارد:

- سیستم اعصاب مرکزی: بی خوابی (۳-۱۸٪) ، سردرد (۵-۱۴٪)، درد (۱۲-۱۳٪)، گیجی (۸-۱۳٪) و افسردگی (۴-۱۱٪)
- درماتولوژیک: راش پوستی (شامل راش ماکولوپاپولار، پوسچولار، وزیکولوبولوس و کهیر (۵ - ۱۸٪)، خارش (۱۶٪)
- آندوکراین و متابولیک: افزایش کلسترول (۱۹-۲۲٪)، افزایش تری گلیسرید (۴-۱۰٪)

- علائم گوارشی: درد شکم (۲۲-۴٪)، تهوع (۲۰-۸٪)، اسهال (۱۶-۹٪)، استفراغ (۱۳-۲٪)
- سیستم عصبی عضلانی: کاهش دانسیته معدنی استخوان (۲۸٪ : با احتمال ۵٪ یا بیشتر در ستون فقرات یا ۷٪ و بیشتر در هیپ)، افزایش CPK (۱۲-۲٪) و ضعف (۱۱-۹٪)
- سایر: تب (۱۱-۴٪)

در ۱-۱۰٪ موارد:

- قلبی عروقی: درد قفسه سینه (۳٪)
- سیستم اعصاب مرکزی: خستگی (۹٪)، اضطراب (۶٪)، نوروپاتی محیطی (۱-۵٪)
- درماتولوژیک: Diaphoresis یا پوسته پوسته شدن پوست (۳٪)
- آندوکراین و متابولیک: کاهش وزن (۴-۲٪)، گلیکوزوری (کمتر از ۳٪)، لیپودیستروفی (۱٪)
- علائم گوارشی: افزایش آمیلاز سرم (۹-۴٪)، بی اشتهایی (۴-۳٪)، سوء هاضمه (۴-۳٪)، نفخ شکم (۴-۳٪)
- ادراری تناسلی: هماچوری (۷-۳٪)
- هماتولوژیک و انکولوژیک: نوتروپنی (۳٪)
- نورو موسکولار و اسکلتی: درد کمر (۹-۴٪)، آرترالژی (۵٪) و میالژی (۴٪)
- کلیوی: افزایش کراتینین سرم (۹٪) نارسایی کلیه (۷٪)
- تنفسی: سینوزیت (۸٪)، عفونت دستگاه تنفس فوقانی (۸٪)، نازوفارنژیت (۵٪) و پنومونی (۵-۲٪)

گزارشات موردی: آنژیوادم، دیس پنه، سندرم فانکونی، شعله ور شدن هپاتیت B، هایپوکالمی، هایپوفسفاتی، hypersensitivity reaction، دیابت بیمزه کلیوی، نفریت بینابینی، لاکتیک اسیدوزیس، میاستنی، پلی اوری، پروتئینوری، استئومالاسی، پانکراتیت و.....

کنتراندیکاسیون

هیچ کنتراندیکاسیونی توسط شرکت سازنده عنوان نشده است.

- Acyclovir-Valacyclovir: ممکنست باعث افزایش غلظت محصولات tenofovir شود. محصولات Tenofovir هم ممکنست باعث افزایش غلظت Acyclovir-Valacyclovir شود.
 - Adefovir: ممکنست اثر درمانی Tenofovir را کم کند. Adefovir ممکن است غلظت سرمی محصولات Tenofovir را افزایش دهد. Tenofovir هم ممکن است غلظت سرمی Adefovir را افزایش دهد.
 - Aminoglycosides: ممکن است غلظت سرمی محصولات Tenofovir را افزایش دهد. Tenofovir هم ممکن است غلظت سرمی Aminoglycosides را افزایش دهد.
 - Atazanavir: ممکن است غلظت سرمی TDF را افزایش دهد. TDF هم ممکن است غلظت سرمی Atazanavir را کاهش دهد.
 - Ledipasvir: باعث افزایش غلظت TDF می شود. از مصرف همزمان باید اجتناب شود.
 - Velpatasvir: ممکنست باعث افزایش غلظت TDF شود.
 - Diclofenac (Systemic): ممکنست اثرات نفروتوکسیسته محصولات Tenofovir را افزایش دهد.
- درمان: در صورت امکان گزینه های دیگری را انتخاب کنید. از مصرف tenofovir با چندین NSAIDs یا هر NSAID با دوز بالا خودداری کنید.
- Ganciclovir-Valganciclovir: ممکن است غلظت سرمی محصولات Tenofovir را افزایش دهد. فرآورده های tenofovir هم ممکنست باعث افزایش غلظت سرمی Ganciclovir-Valganciclovir شود.
 - NSAIDs: ممکنست اثرات نفروتوکسیسته محصولات Tenofovir را افزایش دهد. درمان: در صورت امکان گزینه های دیگری را انتخاب کنید. از مصرف tenofovir با چندین NSAIDs یا دوز بالای هر NSAID خودداری کنید.

بارداری

در صورت استفاده مادر از TDF ، تنوفویر میزان انتقال بالایی از طریق جفت دارد.

شیردهی

در صورت استفاده مادر از TDF ، تنوفویر در شیر مادر دیده می شود. در زنان شیرده مبتلا به عفونت هپاتیت B (بدون عفونت همزمان با HIV) ، درمان ضد ویروسی را مانعی برای شیردهی نمی دانند. آنتی ویروس ها به میزان حداقل در شیر مادر ترشح می شوند و بعید است که باعث سمیت قابل توجهی شوند، با این حال ، به علت ناشناخته بودن اثرات مواجهه با دوز کم و طولانی مدت در نوزاد، باید با مادرانی که در هنگام شیردهی از این دارو استفاده می کنند صحبت کرد.

ملاحظات غذایی

در طی مصرف TDF حتماً باید مصرف مکمل های کلسیم و Vit D مد نظر قرار گیرد.

Entecavir

شعله ور شدن هپاتیت B حاد شدید

قطع درمان ضد هپاتیت B ، از جمله با entecavir ، ممکن است منجر به شعله ور شدن هپاتیت B حاد شدید شود. در بیمارانی که درمان ضد هپاتیت B قطع شده، باید با پیگیری های بالینی و آزمایشگاهی به مدت حداقل چند ماه، عملکرد کبدی آنها مورد بررسی قرار گیرد. در صورت لزوم ، ممکن است از سرگیری درمان ضد هپاتیت B ضروری باشد.

عفونت همزمان HIV و HBV

برای بیماران مبتلا به HIV / HBV همزمان، که درمان ضد ویروسی دریافت نمی کنند درمان با entecavir توصیه نمی شود.

لاکتیک اسیدوزیس و هپاتومگالی

لاکتیک اسیدوزیس و هپاتومگالی شدید با استئوزیس از جمله موارد کشنده، با استفاده از مهار کننده های آنالوگ نوکلئوزیدی به تنهایی یا همراه با آنتی ویرال ها گزارش شده است.

دوز دارو در بالغین

درمان خوراکی برای عفونت HBV:

- در بیمارانی که تاکنون درمان را تجربه نکرده اند و در بیماری کبدی جبران شده: دوز دارو ۰/۵ میلی گرم یک بار در روز
- در بیماران با بیماری کبدی جبران نشده: ۱ میلی گرم یک بار در روز

طول مدت درمان

طول مدت درمان متغیر بوده و به عواملی نظیر وضعیت HBeAg، مدت زمان ساپرشن HBV و وجود سیروز جبران نشده وابسته است.

(۱) بیماران بدون سیروز:

- HBeAg positive immune-active chronic hepatitis: طول مدت درمان تا زمان تغییر سرمی HBeAg است؛ پس از آن در بیماران تحت درمان با آنالوگ های نوکلئوز (تید)ی برای جلوگیری از شعله ور شدن هپاتیت، باید درمان طولانی مدت انجام شود. مدت درمان مطلوب نامشخص است و به طور کلی درمان تلفیقی به مدت حداقل ۱۲ ماه از نرمال شدن پایدار سطح ALT و غیر قابل گزارش شدن سطح سرمی HBV بعد از تغییر سرمی HBeAg (منفی شدن HBeAg و مثبت شدن HBe Ab) باید ادامه یابد.
- HBeAg-negative immune-active chronic hepatitis: در این حالت درمان آنتی ویرال به مدت نامحدود پیشنهاد شده است، مگر اینکه دلیل منطقی برای قطع دارو (تصمیم در مورد سود/زیان دارو) وجود داشته باشد. در بیمارانی که HBsAg در آنها منفی شده است

ممکن است قطع درمان مد نظر قرار گیرد. با این حال، شواهد کافی برای تصمیم‌گیری در این بیماران وجود ندارد.

(۲) بیماران با سیروز جبران شده

• **HBeAg-positive immune-active chronic hepatitis**: در بیمارانی که با درمان، دچار تغییر سرمی می‌شوند به دلیل نگرانی در مورد عدم جبران (decompensated) و مرگ، درمان با آنتی‌ویرال باید به مدت نامحدود ادامه یابد مگر این که دلیل منطقی برای قطع دارو وجود داشته باشد.

• **HBeAg-negative immune-active chronic hepatitis**: به دلیل پتانسیل عدم جبران و مرگ، قطع درمان توصیه نمی‌شود.

(۳) بیماران با سیروز جبران نشده

بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده باید صرف نظر از سطح HBV DNA، وضعیت HBeAg و سطح ALT درمان نامحدود دریافت کنند.

(۴) Hepatitis B virus reactivation prophylaxis, immunocompromised patients : دوز دارو ۰/۵ میلی گرم خوراکی یک بار در روز

(۵) Reinfection prophylaxis, post liver transplant (with or without hepatitis B immune globulin) : دوز دارو ۰/۵-۱ میلی گرم خوراکی یک بار در روز

(۶) دوز دارو در بالغین با نارسایی کلیه

- در $CrCl \geq 50$ mL/minute: نیازی به تعدیل دوز نیست.
- در $CrCl = 30-49$ mL/minute: تجویز ۵۰٪ دوز معمول به صورت روزانه یا دوز معمول را هر ۴۸ ساعت تجویز کنید
- در $CrCl = 10-29$ mL/minute: تجویز ۳۰٪ دوز معمول به صورت روزانه یا دوز معمول را هر ۷۲ ساعت تجویز کنید

- در $CrCl < 10 \text{ mL/minute}$: تجویز ۱۰٪ دوز معمول به صورت روزانه یا دوز معمول را هر ۷ روز تجویز کنید؛ تجویز بعد از همودیالیز صورت گیرد.

(۷) بالغین با نارسایی کبد: نیازی به تعدیل دوز نیست.

نحوه تجویز در بالغین

خوراکی: نحوه مصرف به صورت خوراکی با معده خالی است (۲ ساعت قبل یا بعد از غذا).
 محلول خوراکی: محلول را با آب یا نوشیدنی های دیگر رقیق یا مخلوط نکنید. از سرنگ دوز خوراکی کالیبره شده استفاده کنید.

عوارض جانبی

در بیش از ۱۰٪ موارد :

- عوارض کبدی: افزایش سطح سرمی آلانین آمینوترانسفراز (در ۱۱-۱۲٪ موارد افزایش ALT بیش از ۵ برابر ULN ، در ۲٪ موارد افزایش ALT بیش از ۱۰ برابر ULN و بیش از ۲ برابر سطح پایه)

در ۱-۱۰٪ موارد :

- سیستم اعصاب مرکزی: سردرد (۲-۴٪) ، خستگی (۱-۳٪)
- درماتولوژیک: راش پوستی (بیش از ۱٪)
- آندوکراین و متابولیک: گلیکوزوری (۴٪) ، هایپرگلیسمی (۲-۳٪)
- علائم گوارشی: افزایش لیپاز سرم (۷٪) ، درد شکم (در کودکان و نوجوانان در بیش از ۱٪) ، اسهال (در کودکان و نوجوانان در بیش از ۱٪ و در بالغین مساوی یا کمتر از ۱٪) ، تهوع (در کودکان و نوجوانان در بیش از ۱٪ و در بالغین در کمتر از ۱٪) ، احساس طعم ناخوشایند (در کودکان و نوجوانان در بیش از ۱٪) ، استفراغ (در کودکان و نوجوانان در بیش از ۱٪ و در بالغین در کمتر از ۱٪) ، سوء هاضمه (۱٪)
- ادراری تناسلی: هماچوری (۹٪)

- کبدی: افزایش بیلی روبین سرم (۲-۳ %)
- کلیوی: افزایش کراتینین سرم (۱-۲ %)

در کمتر از ۱٪ موارد گزارشات موردی: آلوپسی، شوک آنافیلاکتیک، سرگیجه و خواب آلودگی، هپاتومگالی، هپاتومگالی با استئاتوزیس، هایپو آلبومینمی، افزایش ترانس آمیناز سرمی، لاکتیک اسیدوزیس، بی خوابی، ادم ماکولار و ترومبوسایتوپنی

تداخلات دارویی

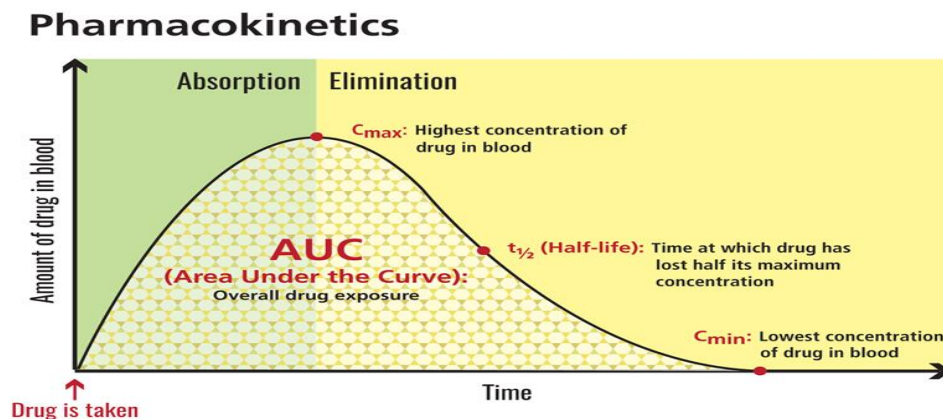
- Cladribine: عواملی که بر روی فسفوریلاسیون داخل سلولی تاثیر می گذارند ممکنست اثرات درمانی Cladribine را کاهش دهد.
- Orlistat : ممکنست غلظت سرمی داروهای آنتی ویرال را کاهش دهد.

کنتراندیکاسیون

تولید کننده های ایالات متحده : هیچگونه موارد منع مصرفی در برچسب گذاری درج نشده است.
تولید کننده های کانادایی:کنتراندیکاسیون در حساسیت به entecavir یا اجزای فرمولاسیون آن است.

تداخلات غذایی

غذا تأثیر دارو را به تأخیر می اندازد و AUC (Area Under the Curve) را ۱۸ تا ۲۰٪ کاهش می دهد.



اقدام: ۲ ساعت قبل یا بعد از وعده غذایی و با معده خالی تجویز شود.

بارداری

اثرات تراتوژنیک این دارو در مطالعات حیوانی مشاهده شده است. اطلاعات مربوط به استفاده آن در دوران بارداری محدود است به همین دلیل سایر داروهایی که ممکن است برای درمان هپاتیت مزمن B در بارداری مجاز باشند ارجح است.

شیردهی

مشخص نیست که آیا entecavir در شیر مادر وجود دارد یا خیر. به گفته شرکت سازنده، به منظور تصمیم گیری برای تغذیه شیرخوار با شیر مادر در طول درمان باید به مواردی نظیر: در معرض خطر قرار گرفتن شیرخوار، مزایای تغذیه با شیر مادر و مزایای درمان برای مادر توجه شود.

منابع

1. Lok A.S. Hepatitis B virus: Overview of management. Up To Date [cited Nov, 2020]. Available from : <https://www.lib.utdo.ir>
2. European Association for the Study of the Liver (EASL). Recommendations on Treatment of Hepatitis B. Journal of Hepatology 2017; 67: 370–398.
3. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th edition
4. Mandell Principles and Practice of Infectious Disease. 19th edition
5. AASDL. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. PRACTICE GUIDANCE | HEPATOLOGY, VOL. 67, NO. 4, 2018
6. NHS. Hepatitis. [cited Feb, 2019]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/hepatitis>
7. World Health Organization. Global Hepatitis Report, 2017. [cited Feb, 2019]. Available from <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
8. World Health Organization. Guild lines on hepatitis B and C testing. 2017.
9. کمیته کشوری ایمن سازی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی برنامه و راهنمای ایمن سازی مصوب کمیته کشوری. تهران. صندوق کودکان سازمان ملل متحد.