CME Article

A practical approach to chronic hepatitis B treatment

Jamali R[1*], Ebrahimi Daryani N[2]

1- Anatomical Sciences Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran
2- Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran

Received May 11, 2009; Accepted November 23, 2009

Abstract:

Background: Chronic hepatitis B is among the prevalent causes of chronic hepatitis and cirrhosis. The aim of this article is to discuss the indications for treatment, available drugs, and identify drug resistance or intolerance and primary treatment failure in chronic hepatitis B.

Materials and Methods: A summary of epidemiology, natural course and treatment options of chronic hepatitis B is presented in this paper according to AASLD practical guidelines for treatment of hepatitis B (2009). On the basis of serum HBV DNA, alanin aminotransferase and HBe Ag level as well as the liver histological findings the natural course of chronic hepatitis B is divided into four phases: immune tolerance, immune clearance, inactive carrier state and relapse. These phases indicate the patient's immune system activation against the virus and the leading histological liver damage.

Results: Patients in immune tolerance and inactive carrier state phases do not need treatment and should only be followed up; while those in immune clearance and relapse phases do need treatment. Selection of PEG IFN or nucleoside analogues should be based on the presence of cirrhosis, viral load and genotype, drug resistance and also the patient's preference. Drug intolerance or resistance can lead to relapse and drug should be stopped or changed in these occasions.

Conclusion: Due to the rapid increase of information about chronic hepatitis B treatment and generation of new antiviral medicines, the guidelines for treatment are changing rapidly. Appropriate early treatment decreases mortality and morbidity rate caused by liver disease.

Keywords: Clinical protocols, Interferon, Antiviral agents, Chronic hepatitis B

* **Corresponding Author.**
Email: raika.jamali@gmail.com
Tel: 0098 361 555 0026
Fax: 0098 361 555 8900

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences Winter 2010; Vol 13, No 4, Pages 332 -344

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-10]

دارای امتیاز آموزش مداوم

رویکرد های درمانی در هپاتیت مزمن B

رایکا جمالی [۱*]، ناصر ابراهیمی دریانی [۲]

خلاصه

مقدمه و هدف: هپاتیت مزمن B از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن کبدی می‌باشد که عدم تشخیص و درمان به موقع آن منجر به ایجاد عوارض غیر قابل برگشت و تحمیل هزینه‌های گزاف درمانی می‌شود. هدف این مقاله آشنایی بیشتر خوانندگان با زمان شروع و روش درمان، انواع داروهای موجود و نیز برخورد مناسب در مواجهه با موارد عدم تحمل دارو، مقاومت دارویی و شکست درمان اولیه در درمان هپاتیت مزمن B می‌باشد.

مواد و روش‌ها: آنچه در پیش رو دارید خلاصه‌ای از همه گیر شناسی، سیر بالینی و درمان هپاتیت مزمن B می‌باشد که برگرفته از آخرین نقطه نظرات محققین مطرح در این زمینه است. سیر مزمن هپاتیت مزمن B بر اساس میزان سرمی HBV DNA، آلانین آمینو ترانسفراز، HBe Ag و نیز بافت شناسی کبد که نشانه فعالیت سیستم ایمنی مبتلایان در مقابل ویروس و میزان آسیب کبدی هستند به چهار مرحله «تحمل ایمنی»، «پاک سازی ایمنی»، «ناقلین غیر فعال» و «عود» تقسیم می‌شود.

نتایج: شروع درمان بر اساس شواهد مبتنی بر وجود آسیب کبدی است. مبتلایان در مرحله‌ی «تحمل ایمنی» و «ناقلین غیر فعال» نیاز به درمان نداشته و فقط باید پیگیری شوند. این در حالی است که بیماران در مرحله «پاک سازی ایمنی» و «عود» نیاز به درمان دارند. انتخاب PEG اینترفرون یا داروهای خوراکی ضد ویروس بر اساس وجود سیروز، میزان مقاومت دارویی و روش استفاده صورت می‌گیرد. عدم تحمل و عوارض دارویی، مقاومت دارویی و شکست درمان اولیه با عود همراه هستند که باید شناسایی شده و درمان ضد ویروس قطع شده و یا تغییر یابد.

نتیجه گیری: با توجه به رشد سریع اطلاعات در زمینه درمان هپاتیت B و تولید داروهای جدید ضد ویروسی، دستورالعمل‌های درمانی به سرعت در حال تغییر می‌باشند. درمان زودرس و صحیح مبتلایان منجر به کاهش عوارض و نیز مرگ و میر ناشی از این بیماری می‌شود.

واژگان کلیدی: رویکرد درمانی، اینترفرون، داروهای ضد ویروس، هپاتیت مزمنB

فصلنامه علمی – پژوهشی فیض، دوره سیزدهم، شماره ٤، زمستان ۱۳۸۸، صفحات ۳٤٤-۳۳۲

مقدمه

هپاتیت مزمن B یکی از شایع ترین بیماری‌های مزمن کبد بوده که می‌تواند در سیر خود به سمت سیروز و نیز کارسینوم هپاتوسلولر پیشرفت کند. در حال حاضر حدود ۳۵۰ تا ٤۰۰ میلیون نفر در جهان مبتلا به این عفونت می‌باشند [۱]. شیوع بیماری در کشور ما در نقاط مختلف متفاوت می‌باشد. در گزارشی از گنبد (۱۳۸۳) شیوع آن ٤/۵ درصد و در کولی‌های اطراف شهرکرد برابر ۱۵ درصد بوده است [۲،۳]. حدود ۸۰ درصد از مبتلایان در ایران HBe Ag منفی می‌باشند [٤]. این عفونت دارای ۸ ژنوتیپ است که شایع‌ترین آن در کشور ما ژنوتیپ D می‌باشد [۵]. روش‌های درمانی به منظور جلوگیری از تکثیر ویروس و پیشرفت بیماری در حال گسترش است و این نکته به افزایش تعداد بیمارانی که تحت مداوا قرار می‌گیرند منجر شده است.

سیر طبیعی هپاتیت مزمن B به ٤ مرحله تقسیم‌بندی می‌شود:

۱- مرحله «تحمل ایمنی»[۱] که در این مرحله سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز[۲] طبیعی بوده، ولی سطح HBV DNA سرم بالا است. این بیماران معمولا ویروس را از مادر مبتلا به هپاتیت مزمنB دریافت کرده‌اند و علی رغم میزان بالای ویروس، به دلیل عدم وجود پاسخ ایمنی فرد مبتلا، التهاب در بیوپسی کبد دیده نمی‌شود.

گروهی از این افراد در طول زمان به سمت التهاب کبدی و فعال شدن پاسخ ایمنی پیشرفت خواهند کرد.

۲- مرحله «پاک سازی ایمنی»[۳] که در آن HBe Ag مثبت بوده و سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز و HBV DNA بالا است.

[۱] استادیار، مرکز تحقیقات علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

[۲] استاد، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

[*] **نشانی نویسنده مسوول:**

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، بلوار پزشک، بیمارستان شهید بهشتی

تلفن: ۰۳۶۱ ۵۵۵ ۰۰۲۶ **دورنویس:** ۰۳۶۱ ۵۵۵۸۹۰۰

پست الکترونیک: raika.jamali@gmail.com

تاریخ دریافت: ۸۸/۲/۲۱ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۸۸/۹/۲

1- Immune tolerance
2- Alanine aminotransferase
3- Immune clearance

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-10]

همچنین، در بیوپسی آسیب کبدی مشاهده می‌شود. سالانه بین ۱۲-۸ درصد در بیماران این گروه پاک سازی HBe Ag صورت می-گیرد.

سن بالا، میزان بالای سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز و ژنوتیپ ویروس از عوامل موثر در پاک سازی HBe Ag می‌باشند. به طور معمول این پاک سازی خود را به صورت یک حمله هپاتیت نشان می‌دهد.

۳- مرحله « ناقلین غیر فعال »[4] هپاتیت B که در آن سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز طبیعی بوده و سطح سرمی HBV DNA غیر قابل ردیابی است. معمولا HBe Ag منفی و HBe Ab سرم مثبت است و در بیوپسی کبد التهاب دیده نمی‌شود. از بین رفتن HBe Ag چه با مصرف دارو و چه به صورت خودبه خودی با افزایش میزان بقاء بیماران همراه است.

٤- مرحله «عود»[5] که در آن HBe Ab ناپدید شده و سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز و HBV DNA بالا بوده و التهاب کبدی در بیوپسی مشاهده می‌شود. بین ۲۰-٤ درصد «ناقلین غیر فعال» هپاتیت مزمن B در سیر بیماری دچار افزایش میزانHBe Ag سرم و فعال شدن مجدد ویروس و ایجاد هپاتیت به صورت عود می‌شوند. بین ۱۰ تا ۳۰ درصد افرادی هم که HBe Ab آنان مثبت باقی می‌ماند، دوره هایی از عود هپاتیت را به صورت آسیب کبدی و افزایش آلانین آمینو ترانسفراز سرم تجربه می‌کنند. بنابراین، پیگیری کلیه ناقلین مزمن HBe Ag منفی در طول زندگی به منظور افتراق ناقلین فعال بیماری از ناقلین غیر فعال بیماری الزامی است. این گروه از بیماران، مبتلا به ویروس جهش یافته در ناحیه «Precore» یا «Core promoter» می‌باشند. با ایجاد این جهش میزان تزاید ویروس اگر چه کم تر از مبتلایان به HBe Ag مثبت می‌باشد، ولی به صورت مواج ادامه داشته و منجر به آسیب کبدی و هپاتیت مزمن HBe Ag منفی می‌شود. مبتلایان به ویروس جهش یافته سنین بالاتری دارند که حاکی از مراحل مزمن و پیشرفته هپاتیت مزمن B می باشد.

درمان هپاتیت مزمن B

ارزیابی میزان آسیب کبدی، تصمیم‌گیری در مورد زمان شروع درمان و پیگیری‌های دوره‌ای جهت وجود کارسینوم هپاتوسلولار و نیز مشاوره در مورد روش‌های جلوگیری از انتقال بیماری از جمله مواردی هستند که در برخورد با مبتلایان هپاتیت مزمن B باید مورد نظر قرار گیرند. هدف درمان مبتلایان، جلوگیری از تزاید ویروس و ایجاد آسیب کبدی می‌باشد. شاخص های سرمی، بافت-شناسی کبد و سن ابتلا از عوامل موثر در شناسایی بیمارانی هستند که از درمان سود می‌برند. با درمان مناسب و جلوگیری از پیشرفت آسیب کبدی میزان عوارض و مرگ و میر ناشی از بیماری کبدی کاهش خواهد یافت.

ارزیابی میزان آسیب کبدی

ارزیابی اولیه مبتلایان شامل شرح حال و معاینه بالینی با تکیه بر شناسایی عوامل خطر برای عفونت‌های همزمان ویروسی (HCV، HDV، HIV) مصرف الکل، سابقه خانوادگی عفونت هپاتیت B و کارسینوم هپاتوسلولر می‌باشد. بررسی‌های آزمایشگاهی شامل میزان شمارش گلبول‌های خون (به خصوص پلاکت)، آزمون‌های عملکرد کبدی، زمان پروترومبین، شاخص‌های تکثیر ویروس هپاتیت B (HBV DNA، HBe Ab، HBe Ag) و نیز بررسی عفونت‌های همزمان ویروسی (HCV، HDV، HIV) می‌باشند.

به منظور ارزیابی بیماری کبدی در ناقلین مزمن هپاتیت به این سوالات باید پاسخ داده شود:

۱- آیا ناقلین مزمن هپاتیت B با سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز طبیعی دارای بافت شناسی و پیش‌آگهی طبیعی می‌باشند؟

۲- نقش بیوپسی کبد در ارزیابی میزان آسیب کبدی چیست؟

نقش آلانین آمینو ترانسفراز سرم در ارزیابی آسیب کبدی

پیش از این به نظر می‌رسید که بیماران با سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز طبیعی دارای آسیب کبدی بسیار اندک می‌باشند. اما، اخیرا این باور زیر سؤال رفته است. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که تا ۵۰ درصد ناقلین هپاتیت B با سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز طبیعی دارای آسیب کبدی جدی در نمونه بافت شناسی کبدی بوده‌اند. همچنین میزان مرگ و میر ناشی از بیماری کبد در ناقلین با سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز نیم تا یک برابر آستانه بالایی طبیعی[6]، بیشتر از ناقلین با سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز کمتر از نیم برابر آستانه بالایی طبیعی بوده است [۹-٦].

نقش HBV DNA سرم در ارزیابی آسیب کبد

پیگیری‌های دراز مدت ناقلین هپاتیت B نشان داده‌اند که که میزان HBV DNA نقش مهمتری از سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز در پیشگویی خطر بروز سیروز، کارسینوم هپاتوسلولر و مرگ و میر ناشی از کبد دارد [۱۳-۱۰]. همچنین پیشنهاد شده است که آستانه بالایی طبیعی برای آلانین آمینو ترانسفراز که در بیشتر آزمایشگاه‌های تشخیص طبی به کار می‌رود، به میزان چشمگیری بالابوده و به همین علت گروهی از مبتلایان به هپاتیت مزمنB با اندازه گیری میزان آلانین آمینو ترانسفراز سرم و با در نظر گرفتن

4- Inactive carrier
5- Relapse
6- Upper Limit of Normal

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-10]

معیارهای موجود قابل شناسایی نمی باشند. به همین خاطر پیشنهاد شده است تا به منظور افزایش حساسیت این روش آزمایشگاهی در تشخیص مبتلایان به هپاتیت مزمن، میزان آستانه بالایی طبیعی باز بینی شود [۱٤]. در بیمارانی که در زمان نوزادی آلوده شده بودند و اکنون میانگین سنی آنها بیش از ٤٠ است، سطح سرمی بالای HBV DNA با پیامدهای مضر بالینی همراه است. در این گروه از بیماران التهاب و فیبروز متوسط تا شدید در نمونه‌های بافت شناسی کبدی وجود دارد، در حالی که سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز طبیعی می‌باشد. مطالعات انجام شده روی ناقلین در مرحله تحمل ایمنی که بیشتر آنها آسیایی‌های جوان با سطح سرمی بالای HBV DNA و سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز طبیعی می‌باشند، نشان می‌دهد که ۳۳ تا ٤۹ درصد این افراد دارای فیبروز نمی‌باشند، در حالی که بقیه ناقلین دارای فیبروز خفیف هستند [۱٦،۱٥]. در یک پیگیری ٥ ساله در ٤۱ مورد از ٤۸ ناقل مزمن هپاتیت B که در مرحله تحمل ایمنی بودند، هیچ تغییری در میزان فیبروز کبد مشاهده نشد. همچنین، پیگیری ۱۰/٥ ساله دیگری نشان داد که فقط ٥ درصد بیماران به سمت سیروز پیشرفت کرده و هیچ کدام به کارسینوم هپاتوسلولر مبتلا نشدند [۱۷]. این اطلاعات نشان دهنده این حقیقت است که ناقلین در مرحله تحمل ایمنی دارای آسیب ناچیز کبدی بوده و میزان پیامدهای مضر بالینی در ۱۰ سال آینده برای آنان بسیار جزیی است. شایان ذکر است که ناقلین با سطح سرمی بالای HBV DNA و پدیدار شدن مجدد (تبدیل سرمی) HBe Ag در سرم، در سنین بالاتر از ٤۰ سال یعنی فعال شدن مجدد HBV بعد از منفی شدن HBe Ag با پیامدهای مضر بالینی روبرو هستند [۲۱-۱۸، ۱۳-۱۰]. اطلاعات جدید حاکی از آن است که ناقلین با سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز نیم تا یک برابر آستانه بالایی طبیعی در مقایسه با ناقلین با سطح سرمی کمتر از نیم برابر آستانه بالایی طبیعی و یا ناقلین با سطح سرمی طبیعی آلانین آمینو ترانسفراز بازبینی شده (که در آن آستانه بالایی طبیعی برای مردان ۳۰ و برای زنان ۱۹ واحد در لیتر می‌باشد) دارای آسیب کبدی بیشتری می‌باشند. در آخر، با توجه به ماهیت مواج عفونت هپاتیت مزمن B، اندازه‌گیری دوره‌ای سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز به منظور افتراق ناقلین با سطح سرمی طبیعی آلانین آمینو ترانسفراز به صورت پایدار از ناقلین با سطح سرمی طبیعی آلانین آمینو ترانسفراز به صورت متناوب، توصیه می‌شود. بنابراین، می‌توان گفت ناقلین مزمن هپاتیتB با سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز طبیعی ممکن است دارای آسیب کبدی در نمونه بافت شناسی کبد باشند و طبیعی بودن آلانین آمینو ترانسفراز به تنهایی نشانه عدم وجود آسیب کبدی نمی‌باشد. در نتیجه، اندازه‌گیری دوره‌ای آلانین آمینو ترانسفراز به منظور شناسایی ناقلین غیر فعال هپاتیت مزمن B کمک کننده خواهد بود. همچنین، میزان ویروس هپاتیت B در سرم نقش مهمتری از آلانین آمینو ترانسفراز سرم در بیان پیش آگهی در مبتلایان دارد.

نقش بیوپسی کبد در ارزیابی آسیب کبدی

نقش بیوپسی کبد در ارزیابی آسیب کبدی در ناقلین هپاتیت مزمن B به روشنی نقش آن در ناقلین هپاتیت مزمن C نمی‌باشد. چرا که پیشرفت هپاتیت C به صورت آرام و مداوم بوده، در حالی که هپاتیت B با دوره‌های شدید فعالیت و به دنبال آن سکون همراه است. بیوپسی کبد نشانگر بهبود آسیب کبدی در ناقلین با تبدیل سرمی HBe Ag به صورت خود به خود می‌باشد؛ در حالی که در ناقلین با عود مجدد نشانگر تخریب سریع کبد همراه است. در بیمارانی که به طور واضح در حیطه دستورالعمل‌های درمانی قرار نمی‌گیرند، مانند ناقلین با سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز بین یک تا ۲ برابر آستانه فوقانی طبیعی، و حتی به عقیده بعضی‌ها ناقلین با سطح سرمی نیم تا یک برابر آستانه فوقانی طبیعی و نیز بیماران مسن‌تر از ٤۰ سال (زمان طولانی عفونت)، بیوپسی کبد بسیار کمک کننده است. در عین حال محدودیت‌های بیوپسی کبد را به عنوان یک روش تشخیصی تهاجمی با احتساب خطر عوارض و نیز قابلیت اعتماد به نتایج، به علت اشتباه در نمونه‌گیری باید مد نظر داشت. اخیرا مطالعات زیادی در مورد ارزیابی فیبروز کبدی با روش‌های غیر تهاجمی بر اساس شاخص‌های سرمی التهاب، فیبروز و نیز میزان انعطاف پذیری[۷] کبد انجام شده است. در هپاتیت C انعطاف پذیری کبد نسبت به شاخص‌های سرمی ارتباط بهتری با فیبروز کبدی دارد ولی اطلاعات در مورد هپاتیت B بسیار اندک می‌باشد [۲۲]. التهاب در هپاتیت C خفیف بوده، در حالی که التهاب در هپاتیت B متغیر است و اطلاعات موجود نشان دهنده این واقعیت است که التهاب شدید می‌تواند انعطاف پذیری کبد را تحت تأثیر قرار دهد [۲٤،۲۳]. به همین دلیل است که کاربرد روش‌های غیر تهاجمی در ارزیابی هپاتیت مزمن B نیاز به بررسی‌های بیشتر دارد.

چه موقع باید درمان ضد ویروسی شروع شود؟

در گذشته اعتقاد بر این بود که شروع درمان باید بر اساس شواهد سرمی یا بافت شناسی بیماری کبد باشد. دستورالعمل‌های جدید حاکی از آن است که تمام ناقلین هپاتیت مزمن B باید درمان شوند، به غیر از ناقلین در مرحله تحمل ایمنی و نیز ناقلین غیر فعال که باید پی‌گیری شوند [۲٥]. توجه به این نکته ضروری به نظر می‌رسد که تمام ناقلین هپاتیت مزمن B کاندید بالقوه درمان

7- Elasticity

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-10]

می‌باشند و سئوال این است که چه کسانی در حال حاضر نیاز به درمان دارند و چه کسانی باید در حال حاضر فقط پیگیری شوند و نیاز به درمان ندارند؟ پس تمام ناقلینی که در حال حاضر نیاز به درمان ندارند باید تا زمانی که به علت تغییر در وضعیت تکثیر ویروس هپاتیت B و فعالیت بیماری کبدی و یا دست‌یابی به داروهای جدیدتر و موثرتر، نیاز به درمان پیدا کنند، پیگیری شوند.

شروع درمان براساس HBV DNA است یا سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز ؟

اخیرا پیشنهاد بسیاری از محققین بر این است که ناقلین با سطح سرمی طبیعی آلانین آمینو ترانسفراز و سطح سرمی بالای HBV DNA درمان شوند؛ چرا که سطح بالای HBV DNA با پیامدهای مضر بالینی همراه است. همان طور که قبلا اشاره شد، کارایی این اطلاعات در بیمارانی که در کودکی به هپاتیت B مبتلا شده‌اند و نیز بیماران زیر ۴۰ سال که در نوزادی مبتلا شده‌اند، قطعی نیست [۲۶]. با در نظر گرفتن نیاز به دوره طولانی مدت درمان و پیش آگهی خوب کوتاه مدت در بیماران در مرحله تحمل ایمنی و علی‌رغم میزان سرمی بالای HBV DNA، درمان ضد ویروسی در نظر گرفته نمی‌شود. اگرچه در افراد مسن‌تر از ۴۰ سال و نیز در صورت وجود شواهد بالینی یا بافت شناسی آسیب کبدی، درمان ضد ویروسی در گروه مزبور نیز توصیه می‌شود. در بیماران در مرحله پاک سازی ایمنی که HBe Ag بعد از ۶ ماه مثبت باقی مانده است، در صورت افزایش آلانین آمینو ترانسفراز سرم بیش از ۲ برابر آستانه طبیعی به صورت پایدار، درمان ضد ویروس توصیه می‌شود. در صورتی که آلانین آمینو ترانسفراز سرم کم تر از ۲ برابر آستانه طبیعی باشد، نیاز به درمان نیست و صرفا پیگیری دوره‌ای هر۳ تا ۶ ماه یک بار آلانین آمینو ترانسفراز سرم و HBe Ag توصیه می‌شود. این گروه بیماران، ناقلین غیر فعال بوده و احتمال ناپدید شدن خود به خودی (تبدیل سرمی) HBe Ag وجود دارد. در صورتی که سن این بیماران بالاتر از ۴۰ سال باشد، به علت احتمال زیاد وجود آسیب کبدی و نیاز به شروع درمان، بیوپسی کبد توصیه می‌شود و شروع درمان بر اساس یافته های بافت شناسی کبد خواهد بود (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- دستورالعمل‌های درمانی در ناقلین HBe Ag مثبت*

- HBV DNA کمتر از ۲۰۰۰۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر و آلانین آمینو ترانسفراز طبیعی در سرم
  - ✓ نیازی به درمان نیست ولی هر ۶ ماه تا یک سال پیگیری شوند (بهتر است در سال اول پس از تشخیص هر سه ماه یک بار پیگیری شوند)
  - ✓ بیماران با شواهد بافت شناسی آسیب کبدی حتی در حضور سطح پائین تکثیر ویروس درمان شوند.
- HBV DNA بیشتر یا مساوی ۲۰۰۰۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر و آلانین آمینو ترانسفراز طبیعی در سرم
  - ✓ میزان تبدیل سرمی HBe Ag برای تمام درمان‌های موجود پائین است.
  - ✓ بیماران جوان اغلب در مرحله تحمل ایمنی هستند.
  - ✓ در افراد بالاتر از ۴۰ سال بیوپسی در نظر گرفته شود و در صورت وجود آسیب کبدی درمان شوند. در صورت عدم بیوپسی با آلانین آمینو ترانسفراز پیگیری شوند.
  - ✓ جهت درمان، آدفوویر، انتکاویر، PEG اینترفرون α-2a (در صورت ژنوتیپ مناسب) ترجیح دارند.
  - ✓ تلبیوودین انتخاب دیگری است که در بیماران با HBV DNA غیر قابل ردیابی در هفته ۲۴ درمان، مؤثر است.
- HBV DNA مساوی یا بیشتر از ۲۰۰۰۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر و سطح آلانین آمینو ترانسفراز بیش از دو برابر آستانه فوقانی طبیعی در سرم
  - ✓ جهت درمان، آدفوویر، انتکاویر، PEG اینترفرون α-2a (در صورت ژنوتیپ مناسب) ترجیح دارند.
  - ✓ تلبیوودین انتخاب دیگری است که در بیماران با HBV DNA غیر قابل ردیابی در هفته ۲۴، درمان مؤثر است.
  - ✓ در صورت وجود میزان بالای HBV DNA سرم، آدفوویر، انتکاویر، تلبیوودین بر PEG اینترفرون ترجیح دارند.
- طول مدت درمان
  - ✓ درمان با داروهای ضد ویروس خوراکی تا ۶ ماه پس از تبدیل سرمی HBe Ag و منفی شدن HBV DNA ادامه یابد.

* از منابع ۳۶، ۳۸ و ۳۹ جهت تهیه این جدول استفاده شده است.

در مورد بیماران HBe Ag منفی که سطح سرمی بالای HBV DNA با سطح سرمی طبیعی آلانین آمینو ترانسفراز دارند، موضوع کاملا متفاوت است. این بیماران مسن‌تر بوده و طول زمان آلودگی و نیز احتمال آسیب کبدی در آنان بیشتر است. به علاوه، احتمال بهبود خود به خودی پایدار در آنان بسیار پائین است. بنابراین درمان ضد ویروسی در ناقلین HBe Ag منفی با سطح سرمی HBV DNA

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-10]

بیش از ۲۰۰۰ واحد بین المللی در میلی لیتر و نیز سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز بیش از ۲ برابر آستانه طبیعی توصیه می‌شود (جدول شماره ۲). طبق دستورالعمل انجمن مطالعه بیماری‌های کبد آمریکا (American Association for the Study of Liver Diseases) درمان ضد ویروسی در ناقلین با آسیب کبدی، میزان غیر طبیعی آلانین آمینو ترانسفراز و میزان بالای HBV DNA در سرم توصیه می‌شود. همچنین، در بیماران با التهاب فعال یا فیبروز پیشرفته در بافت شناسی کبد و یا دارای شواهد بالینی سیروز که بالاتر از ۴۰ سال سن دارد، باید میزان آلانین آمینو ترانسفراز و HBV DNA سرم را جهت شروع درمان، پائین‌تر در نظر گرفت [۲۵]. بیماران با میزان بینابینی آلانین آمینو ترانسفراز (بین ۱ تا ۲ برابر آستانه طبیعی) سرم باید به صورت دوره‌ای با سنجش شاخص فوق پیگیری شوند. ناقلینی که در منطقه خاکستری باقی می‌مانند، لازم است بیوپسی کبد شوند و در صورت وجود التهاب یا فیبروز با اهمیت در بافت شناسی کبد باید درمان شوند.

جدول شماره ۲- دستورالعمل‌های درمانی در ناقلین HBe Ag منفی*

- HBV DNA کمتر از ۲۰۰۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر و آلانین آمینو ترانسفراز طبیعی در سرم
  - ✓ نیاز به درمان نیست، اکثراً ناقلین غیر فعال HBs Ag هستند، هر ۶ ماه تا یک سال پیگیری شوند (بهتر است در سال اول پس از تشخیص هر سه ماه یک بار پیگیری شوند)
  - ✓ بیماران با شواهد بافت شناسی آسیب کبدی حتی در حضور سطح پائین تکثیر ویروس درمان شوند.
- HBV DNA بیشتر یا مساوی ۲۰۰۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر و آلانین آمینو ترانسفراز طبیعی در سرم
  - ✓ بیوپسی توصیه می‌شود و در صورت وجود آسیب کبدی درمان شوند. در صورت عدم بیوپسی با سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز پیگیری شوند.
  - ✓ جهت درمان، آدنوویر، انتکاویر و یا PEG اینترفرون α-2a (در ژنوتیپ مناسب) ترجیح دارند.
  - ✓ تلبیوودین انتخاب دیگری است که در بیماران با HBV DNA غیرقابل ردیابی در هفته ۲۴ درمان، موثر است.
- HBV DNA بیشتر یا مساوی ۲۰۰۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر و آلانین آمینو ترانسفراز بیش از دو برابر آستانه فوقانی طبیعی در سرم
  - ✓ درمان با آدفوویر، انتکاویر، PEG اینترفرون α-2a (در صورت ژنوتیپ مناسب) ترجیح دارند.
  - ✓ تلبیوودین انتخاب دیگری است که در بیماران با HBV DNA غیرقابل ردیابی در هفته ۲۴ درمان موثر است.
  - ✓ درمان طولانی مدت با داروهای خوراکی توصیه می‌شود.
- طول مدت درمان
  - ✓ در صورت مصرف PEG اینترفرون، یک سال دوره درمان است و در مصرف داروهای ضد ویروسی خوراکی درمان طولانی مدت توصیه می‌شود.

*از منابع ۳۶، ۳۸ و ۳۹ جهت تهیه این جدول استفاده شده است.

اینترفرون یا « داروهای خوراکی ضد ویروس»[8]

در هنگام انتخاب این داروها باید به کارایی، میزان مقاومت، روش استفاده و قیمت توجه کرد. درمان با اینترفرون دارای مزیت مشخص بودن مدت زمان درمان، میزان بالاتر تغییر سرمی HBe Ag طی یک سال، عدم وجود مقاومت و احتمال بیشتر از بین رفتن HBs Ag می‌باشد. از مضرات آن روش استفاده تزریقی، عوارض جانبی، نیاز به پیگیری دقیق آزمایشگاهی، عدم قابلیت مصرف در سیروز و قیمت گران می‌باشند. ژنوتیپ در پاسخ به درمان با اینترفرون نقش دارد؛ به طوری که ژنوتیپ A بهترین پاسخ و ژنوتیپ D (شایع‌ترین ژنوتیپ در ایران) بدترین پاسخ را به اینترفرون نشان می‌دهند. روش استفاده به صورت خوراکی، تحمل خوب، قابلیت مصرف در بیماری پیشرفته کبدی و قدرت زیاد در پایین آوردن سطح سرمی HBV DNA از مزایای داروهای ضد ویروسی خوراکی می‌باشند. از مضرات آنها باید به مدت زمان طولانی درمان و ایجاد مقاومت اشاره کرد. در مبتلایان به سیروز جبران شده (بدون در نظر گرفتن سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز یا وضعیت HBe Ag) با میزان HBV DNA سرم بیشتر از ۲۰۰۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر درمان شروع می‌شود. برای سیروز جبران نشده با HBV DNA بیش از ۲۰۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر نیز درمان شروع می‌شود. مطالعات اخیر نشان دهنده تمایل محققین برای درمان تمام بیماران با سیروز، بدون در نظر گرفتن میزان HBV DNA سرم می‌باشد. درمان مبتلایان به سیروز با اینترفرون مطلقا ممنوع است. جهت جلوگیری از فعال شدن ویروس در ناقلین مزمن HBV که کاندید شیمی‌درمانی یا درمان با داروهای ضد TNF می‌باشند، باید از

8- Nucleoside Analogs

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-10]

داروهـای ضـد ویروسـی خـوراکی بلافاصـله قبـل از شـروع شیمی‌درمانی استفاده کرده و تا ۱۲ ماه پس از قطع شـیمی‌درمـانی ادامه یابد.

چه زمانی درمان ضد ویروسی قطع شده یا تغییر یابد؟

زمان قطع درمان در هپاتیت B بسیار بحث انگیز است. اینترفـرون باید مدت زمان مشخصی تجویز شده و در صورت بروز عـوارض و یا عدم پاسخ، باید از داروهای ضد ویروسی خـوراکی اسـتفاده کرد. نتایج حاصل از کارآزمایی‌های بالینی در مورد اثـرات PEG اینترفرون به مدت ٤٨ تـا ٥٢ هفتـه در نـاقلین HBe Ag ضـد و نقیض است [۲۹-۲۷]. براساس نتایج این کارآزمایی‌ها زمان درمانی کمتر (۲٤ هفته) با PEG اینترفرون در بیمـاران HBe Ag مثبـت، به خصوص در ژنوتیپ A, B و درمان طـولانی‌تـر (۲ سـاله) در بیماران HBe Ag منفی، سبب افزایش سرکوب تکثیر ویروسی به صورت پایدار شده است. داروهای ضد ویروسی خوراکی معمولا به صورت دراز مدت به کار می‌روند؛ چرا که با قطع درمـان عـود اتفاق می‌افتد و همچنین اتفاق نظری در مورد نقطـه پایـان درمـان برای این گروه داروها وجود ندارد. میزان بیشتری از سرکوب تکثیر ویروس بعد از درمان یک ساله با اینترفرون در مقایسه با داروهای ضد ویروسی خوراکی مشاهده شده است که ناشی از اثرات تنظیم کننده اینترفـرون بـر سیـستم ایمنـی بـوده و سـبب پـاک شـدن هپاتوسیت‌های آلوده وccc DNA شده است. بـه طـور کلـی در بیماران با نقص ایمنی یا شواهد سیروز کبدی جبـران نـشده بایـد درمان تا زمان نامعلومی ادامه یابد.

چه زمانی باید درمان با داروهـای ضـد ویروسـی خـوراکی قطع شود؟

دستورالعمل فعلی در بیماران HBe Ag مثبت این است که ٦ مـاه پس از تبدیل سرمی HBe Ag، درمان قطـع شـود [۲۵]. اگرچـه تکثیر ویروس می‌تواند ادامه یافته و فعال شدن مجدد پس از تغییر سرمی HBe Ag می‌تواند اتفاق بیافتد. مدت زمان مطلوب درمـان هنوز مشخص نیست. بعضی محققین معتقدنـد کـه تغییـر سـرمی HBe Ag نقطه پایان مناسبی برای درمان نبوده و در تمام بیماران، درمان تا سرکوب تکثیر ویروس باید ادامه یابـد [۳۰]. امـا، فوایـد ادامه درمان را با خطرات ایجاد مقاومت، عوارض دارویـی و نیـز هزینه درمان باید به طور هم زمان ارزیابی کـرد [۳۱]. بـا در نظـر گرفتن این که ٦۷ درصد بیماران در یک پیگیـری ۹ سـاله بعـد از تغییر سرمی HBe Ag در بهبودی پایدار باقی مانده‌اند [۳۲]، نیازی به ادامه درمان در تمام بیماران نمی‌باشد و پیگیری آنان در درمـان در صورت مشاهده عود توصیه مـی‌شـود. در بیمـاران HBe Ag منفی تا مدت زمان نامعلوم باید درمان ادامه یابد (البته بـه غیـر از موارد نـادری کـه HBs Ag در طـول درمـان از بـین مـی‌رود). اطلاعات محدودی نشان دهنده این است که اگرچه عود ویروسـی (ظهور مجدد HBV DNA بـه روش PCR) بعـد از قطـع دارو ناگزیراتفاق می‌افتد، اما عود بالینی (افزایش چـشم‌گیـر و فزاینـده HBV DNA با یا بدون افزایش آلانین آمینو ترانـسفراز سـرم) را می‌توان با افزایش طول مدت درمـان (تـا ٥-٤ سـال) بـه تعویـق انداخت یا پیشگیری کرد [۳۳]. اگر این اطلاعات تأیید شوند، آنگاه می‌توان در زیر گروهی از ناقلین HBe Ag منفی، درمان را قطـع کرد. پیگیری دقیق تمام بیمارانی را که درمان در آنها قطع می‌شود باید در نظر داشت؛ چرا که احتمال عود به صورت بیماری کشنده کبدی جبران نشده حتی در موارد بدون وجود سیروز نیز گـزارش شده است.

چه زمانی باید درمان با داروهـای ضـد ویروسـی خـوراکی تغییر یابد؟

در بیمارانی که عدم تحمل به دارو دارند و یا عوارض جدی ظاهر شده است، خانم‌هایی که بادار شده‌اند و نیز در بیماران با شکـست درمان اولیه یا پاسخ درمانی نامطلوب، باید درمان ضـد ویروسـی قطع شده و یا تغییر یابد. مطالعات متعدد انجام شده روی داروهای ضد ویروسی خوراکی نشان داده‌اند که میزان نـامطلوب سـرکوب ویروس و یا میزان بالای باقیمانده HBV DNA سرم با مقاومـت به داروهای ضد ویروسی ارتباط دارد [۳٥،۳٤]. این یافته منجر بـه پیدایش توصیه‌های درمانی بر اساس پاسخ اولیـه بـه درمـان ضـد ویروسی شده است. یعنی در بیمارانی که به درمـان اولیـه پاسـخ مناسب می‌دهند، همان درمان ادامه یافته و در بقیه بیمـاران درمـان تکمیلی اضافه شود [۳۷،۳٦]. باید توجه داشـت کـه مـدت زمـان مناسب برای ارزیابی پاسخ اولیه به درمان هنوز مـشخص نـشده و ممکن است این زمان در انواع داروهای ضد ویروسی خوراکی بر اساس قدرت آنها متفاوت باشد. همچنین، میزان اسـتعداد ژنتیکـی مقاومت به دارو نیـز بایـد در درمـان لحـاظ شـود. بـا مـصرف لامی‌وودین و تلبیوودین که مقاومت دارویی در آنهـا بـالا اسـت، ممکن است با ادامه درمان بعد از ۲٤ هفته و علی رغم از بین رفتن HBV DNA سرم، مقاومت دارویی به وجود آیـد. از طرفـی در مورد مصرف انتکاویر که مقاومت دارویی در آن نـاچیز اسـت، در صورت مشاهده کاهش میزان HBV DNA سرم حتی اگر بعد از ۲٤ هفته درمان میزان HBV DNA سرم به صفر نرسـد، نیـاز بـه اضافه کردن درمان دیگری نیست. پیگیری دقیق پاسخ اولیـه ضـد ویروسی و تغییر دارو در بیمارانی که پاسـخ نـامطلوب مـی‌دهنـد بسیار حائز اهمیت است [۳۲].

«شکست درمانی اولیه» به صورت کاهش کمتـر از یـک لگـاریتم

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-10]

واحد بین‌المللی میزان HBV DNA سرم در هفته ۱۲ درمان است و میزان «پاسخ درمانی نامطلوب» با میزان HBV DNA سرم بیش از ۲۰۰۰ واحد بین‌المللی در هفته ۲٤ درمان مشخص می‌شود. قدم اول در شکست درمانی اولیه و یا پاسخ درمانی نامطلوب، بررسی عدم مصرف صحیح داروها توسط بیماران می‌باشد. در صورتی که این مورد صادق نباشد، باید دارو به داروی قوی‌تری و یا ترکیبی از داروها تغییر یابد. در صورت اضافه کردن داروی جدید، نباید آن دارو با داروی اولیه مقاومت متقاطع داشته باشد. در مواردی که از داروهای با مقاومت دارویی کم مانند انتکاویر استفاده می‌شود، می‌توان درمان را تا ٤۸ هفته و یا بیشتر ادامه داد. لازم است این بیماران هر ۳ تا ٦ ماه یک بار با سطح سرمی HBV DNA پیگیری شوند. آدفوویر اثرات ضد ویروسی تأخیری دارد و لازم است درمان ادامه یافته و پیگیری هر ۳ ماه یک بار همراه با بررسی‌های تکمیلی بعد از هفته ٤۸ درمان صورت گیرد.

در صورت پاسخ نامطلوب درمان، می‌توان آن را تغییر داد. در بیمارانی که پس از ٤۸ هفته سطح سرمی HBV DNA غیر قابل ردیابی می‌شود، پیگیری با HBV DNA سرم هر ٦ ماه یکبار و در بیماران با آسیب پیشرفته کبدی هر ۳ ماه یک بار توصیه می‌شود.

مقاومت دارویی از علل دیگر تغییر درمان ضد ویروسی است. آدفویر با ۲۹ درصد مقاومت در بیماران HBe Ag منفی بعد از ۵ سال همراه بوده است. انتکاویر با کمتر از ۱ درصد مقاومت بعد از ٤ سال همراه بوده است. مقاومت به تلبیوودین در حد متوسط بوده و در بیماران با HBe Ag منفی و مثبت در سرم بعد از ۲ سال درمان به میزان ۸ و ۲۱ درصد؛ به ترتیب گزارش شده است. جدول شماره ۳ راهنمای انتخاب داروی ضد ویروس در مقاومت به این داروها است.

جدول شماره ۳- رویکرد درمانی در ناقلین مزمن هپاتیت B با مقاومت به داروهای ضد ویروسی خوراکی

✓ مقاومت به لامیوودین
• لامیوودین ادامه یافته و آدفویر یا تنوفویر اضافه شود .
• لامیوودین به امتریستابین با تنوفویر تبدیل شود.
✓ مقاومت به آدفویر
• آدفویر ادامه یافته و لامیوودین یا تلبیوودین اضافه شود.
• آدفویر به امتریسیتابین با تنوفویر تبدیل شود.
• اتنکاویر اضافه شده یا آدفویر به اتنکاویر تبدیل شود. (در صورت عدم مقاومت قبلی به لامیوودین)
✓ مقاومت به انتکاویر
• آدفویر یا تنوفویر اضافه شده یا انتکاویر به آدنوفوویر یا تنوفویر تبدیل شود.
• انتکاویر به امتریسیتابین با تنوفویر تبدیل شود.
✓ مقاومت به تلبیوودین
• آدفویر یا تنوفویر اضافه شود.
• تلبیوودین به امتریسیتابین با تنوفویر تبدیل شود.

* از منابع ٤۰ و ٤۱ جهت تهیه این جدول استفاده شده است.

نتیجه گیری

سن، وضعیت HBe Ag، سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز و HBV DNA با یا بدون بافت شناسی کبد از مواردی هستند که جهت بررسی میزان آسیب کبدی در مبتلایان به هپاتیت مزمن B به کار می‌روند.

اندیکاسیون‌های شروع درمان بر اساس وجود شواهد مبتنی بر آسیب کبدی بوده که شامل سطح سرمی بالای آلانین آمینو ترانسفراز و HBV DNA می‌باشد. در سنین بالاتر از ٤۰ سال و نیز در بیماران با شواهد بالینی و بافت شناسی بیماری مزمن کبدی آستانه‌های پائین‌تری از آلانین آمینو ترانسفراز و HBV DNA برای شروع درمان در نظر گرفته می‌شوند.

درمان با اینترفرون برای مدت زمان معین و محدودی در نظر گرفته می‌شود؛ در حالی که داروهای ضد ویروسی خوراکی را پس از رسیدن به نقطه پایانی درمان[9] می‌توان قطع کرد.

9 -End point

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-10]

References:

[1] Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. ***J Hepatol*** 2003; 39 Suppl 1:S64-9.
[2] Pourshams A, Nasiri J, Mohammadkhani A, Nasrollahzadeh D. Hepatitis B in Gonbad-Kavoos: Prevalence, risk factors and intrafamilial. ***Govaresh, Iranian Association of Gastroenterology and Hepatology*** 2004; 4(9): 222-5. [in persian]
[3] Hosseini Asl SK, Avijgan M, Mohammadnejad M. High prevalence of HBV, HCV and HIV infections in gypsy population residing in Shahr-e-Kord. ***Arch Iran Med*** 2004; 7(1): 20-2.
[4] Mohammadnejad M, Montazeri G, Fazlollahi A, Zamani F, Nasiri J, Nobakht H, et al. Noninvasive markers of liver fibrosis and inflammation in chronic hepatitis B-virus related liver disease. ***Am J Gastroenterol*** 2006; 101(11): 2537-45.
[5] Alavian SM, Keyvani H, Rezai M, Ashayeri N, Sadeghi HM. Preliminary report of hepatitis B virus genotype prevalence in Iran. ***World J Gastroentrol*** 2006; 12: 5211-3.
[6] Lai M, Hyatt BJ, Nasser 1, Curry M, Afdhal NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. ***J Hepatol*** 2007; 47(6): 760-7.
[7] Nguyen MH, Garcia RT, Trinh H, Lam KD, Weiss G, Nguyen H, et al. Histological disease in Asian-Americans with chronic hepatitis B, high hepatitis B Virus DNA, and normal alanine aminotransferase levels. ***Am J Gastroenterol*** 2009; 104: 2206- 13.
[8] Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. ***Bmj*** 2004; 328(7446): 983.
[9] Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. ***Gut*** 2005; 54(11): 1610-4.
[10] Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. ***JAMA*** 2006; 295 (1):65-73.
[11] Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. ***Gastroenterology*** 2006; 130(3):678-86.
[12] Iloeje UH, Yang HI, Jen CL, Su J, Wang LY, You SL, et al. Risk and predictors of mortality associated with chronic hepatitis B infection. ***Clin Gastroenterol Hepatol*** 2007; 5(8):921-31.
[13] Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellu lar carcinoma: a prospective study in men. ***J Natl Cancer Inst*** 2005; 97(4): 265-72.
[14] Jamali R, Pourshams A, Amini S, Deyhim MR, Rezvan H, Malekzadeh R. The Upper normal limit of serum alanine aminotransferase in Golestan Province, Northeast Iran. ***Arch Iranian Med*** 2008; 11(6): 602–7.
[15] Andreani T, Serfaty L, Mohand D, Dernaika S, Wendum D, Chazouillères O, et al. Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection: histologic findings and outcome. ***Clin Gastroenterol Hepatol*** 2007; 5(5):636-41.
[16] Hui CK, Leung N, Yuen ST, Zhang HY, Leung KW, Lu L, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. ***Hepatology*** 2007; 46(2): 395-401.
[17] Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. ***Am J Med*** 2004; 116(12): 829-34.
[18] Chu CM, Liaw YE Chronic hepatitis B virus infection acquired in childhood: special emphasis on prognostic and therapeutic implication of delayed HBeAg seroconversion. ***J Viral Hepat*** 2007; 14(3):147-52.
[19] McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. ***Ann Intern Med*** 2001; 135(9): 759-68.
[20] Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. ***N Engl J Med*** 2002; 347(3): 168-74.
[21] Chu CM, Liaw YE. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. ***Gastroenterology*** 2007; 133(5): 1458-65.
[22] Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. ***Gastroenterology*** 2005; 128(2): 343-50.
[23] Fung J, Lai CL, But D, Wong D, Cheung TK, Yuen MF. Prevalence of fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: implications for treatment and management. ***Am J Gastroenterol*** 2008; 103(6):1421-6.
[24] Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. ***J Viral Hepat*** 2007; 14(5):360-9.
[25] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. ***Hepatology*** 2007; 45(2): 507-39.
[26] Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. ***Hepatology*** 2002; 36(1):186-94.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-10]

[27] Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. ***N Engl J Med*** 2004; 351(12): 1206-17.
[28] Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. ***N Engl J Med*** 2005; 352(26): 2682-95.
[29] Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. ***Lancet*** 2005; 365(9454): 123-9.
[30] Lai CL, Yuen MF. The natural history and treatment of chronic hepatitis B: a critical evaluation of standard treatment criteria and end points. ***Ann Intern Med*** 2007; 147(1):58-61.
[31] Degertekin B, Lok AS. When to start and stop hepatitis B treatment: can one set of criteria apply to all patients regardless of age at infection? ***Ann Intern Med*** 2007; 147(1):62-4.
[32] Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM , et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. ***Hepatology*** 2002; 35(6):1522-7.
[33] Hadziyannis, SJ, Tassopoulos, NC, Heathcote, EJ, et al. Long-term Therapy With Adefovir Dipivoxil for HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B for up to 5 Years. ***Gastroenterology*** 2006; 131: 1743.
[34] Yuen MF, Fong DY, Wong DK, Yuen JC, Fung J, Lai CL. Hepatitis B virus DNA levels at week 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response. ***Hepatology*** 2007; 46: 1695-703.
[35] Yuen ME, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. ***Hepatology*** 2001; 34(4 Pt 1):785-91.
[36] Zhang DZ. Report of an international workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. ***Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*** 2007; 15(11): 876-7.
[37] Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, Lau D, Lau G, Liang TJ, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. ***Gastroenterology*** 2008; 134(2):405-15.
[38] Lok AS. Navigating the maze of hepatitis B treatments. ***Gastroenterology*** 2007; 132(4): 1586-94.
[39] ACT-HBV Asia-Pacific Steering Committee Members. Chronic hepatitis B: Treatment alert. ***Liver Int*** 2006; 26 Suppl 2: 47-58.
[40] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. ***Hepatology*** 2007; 45(2):507-39.
[41] Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: An update. ***Clin Gastroenterol Hepatol*** 2006; 4(8):936-962.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-10]

گروه هدف مقاله خود آموزی: پزشکان عمومی، متخصصین داخلی، عفونی، آسیب شناسی، زنان و زایمان، جراحی عمومی و کارشناسان علوم آزمایشگاهی و پرستاری

سوالات خود آموزی

۱- کدام یک از موارد زیر از عوارض هپاتیت مزمن B می‌باشند؟

الف) سیروز ب) کارسینوم هپاتوسلولر

ج) کبد چرب د) گزینه الف و ب صحیح است

۲- چند در صد از مبتلایان به هپاتیت مزمنB فاقد آنتی ژن HBe می باشند؟

الف) ۸۰ درصد ب) ۹۰ درصد

ج) کمتر از ۱۰ درصد د) کمتر از ۲۰ درصد

۳- شایع‌ترین ژنوتیپ ویروس هپاتیت B در ایران کدام است؟

الف) ژنوتیپ A ب) ژنوتیپ B

ج) ژنوتیپ C د) ژنوتیپ D

۴- در مورد مرحله «تحمل ایمنی» هپاتیت مزمن B کدام مورد نادرست است ؟

الف) سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز طبیعی است.

ب) سطح HBV DNA سرم بالا است.

ج) این بیماران معمولا در دوره نوزادی از پدر مبتلا به هپاتیت مزمنB مبتلا شده‌اند.

د) گروهی از این افراد در طول زمان به سمت التهاب کبدی و فعال شدن پاسخ ایمنی خواهند رفت.

۵- در مورد مرحله « پاکسازی ایمنی » هپاتیت مزمن B کدام مورد نادرست است ؟

الف) سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز طبیعی ولی سطح HBV DNA سرم بالا است.

ب) در بیماران این گروه سالانه حدود ۱۰ درصد پاکسازی HBe Ag صورت می‌گیرد.

ج) پاکسازی HBe Ag خود را به صورت یک حمله هپاتیت حاد نشان می‌دهد.

د) سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز بالا ولی سطح HBV DNA سرم طبیعی است.

۶- کدام یک از موارد زیر در پاک سازی HBe Ag موثر نمی‌باشند؟

الف) سن بالا ب) میزان بالای آلانین آمینو ترانسفراز سرم

ج) جنس د) ژنوتیپ ویروس

۷- در مورد « ناقلین غیر فعال » هپاتیت مزمن B کدام مورد نادرست است ؟

الف) سطح آلانین آمینو ترانسفراز سرم طبیعی است.

ب) در بیوپسی کبد التهاب دیده نمی‌شود.

ج) معمولا HBe Ag منفی و HBe Ab سرم مثبت است.

د) از بین رفتن HBe Ag تاثیری در میزان بقاء بیماران ندارد.

۸- در مورد عود هپاتیت مزمن B کدام مورد نادرست است ؟

الف) در این مرحله HBe Ab ناپدید می شود.

ب) سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز و HBV DNA بالا است.

ج) التهاب کبدی در بیوپسی مشاهده می‌شود.

د) بیش از نیمی از ناقلین غیر فعال هپاتیت مزمنB در سیر بیماری دچار عود می‌شوند.

۹- کدام گزینه در مورد ویروس جهش یافته در ناحیه «Precore» درست است ؟

الف) با ایجاد این جهش میزان تزاید ویروس افزایش می‌یابد.

ب) میزان تزاید ویروس به صورت مواج ادامه می‌یابد.

ج) مبتلایان به ویروس جهش یافته سنین پایین‌تری دارند.

د) گزینه الف و ج درست می‌باشند.

۱۰- در برخورد با مبتلایان به هپاتیت مزمن B به چه مواردی باید دقت کرد؟

الف) ارزیابی میزان آسیب کبدی

ب) تصمیم گیری در مورد زمان شروع درمان

ج) مشاوره در مورد راه‌های جلوگیری از انتقال بیماری

د) همهٔ موارد صحیح می‌باشند

۱۱- در حال حاضر هدف از درمان هپاتیت مزمن B چیست؟

الف) از بین بردن کامل ویروس و پاک سازی آن از سلول های کبدی

ب) جلوگیری از تزاید ویروس و ایجاد آسیب کبدی

ج) به تأخیر انداختن ایجاد سیروز کبدی و کاهش مرگ و میر ناشی از آن

د) گزینهٔ ب و ج صحیح است.

۱۲- کدام یک از گزینه های زیر در ارزیابی اولیهٔ مبتلایان به هپاتیت مزمن B اولویت ندارد؟

الف) شرح حال و معاینهٔ بالینی

ب) مصرف همزمان الکل

ج) سابقهٔ خانوادگی هپاتیت B و کارسینوم هپاتوسلولر

د) عفونت همزمان با هلیکوباکتر پیلوری

۱۳- کدام یک از آزمایشات زیر در ارزیابی مبتلایان به هپاتیت مزمن B ضروری نمی باشد؟

الف) شمارش گلبول های سفید و پلاکت خون

ب) زمان پروترومبین

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-10]

ج) عفونت‌های همزمان ویروسی (HIV ،HDV ،HCV)
د) اسید اوریک

۱۴- کدام یک از شاخص‌های زیر نقش مهم تری در پیش گویی خطر بروز سیروز و کارسینوم هپاتوسلولر و نیز مرگ و میر ناشی از کبد در مبتلایان به هپاتیت مزمن B دارند؟

الف) میزان HBV DNA ب) سطح آمینوترانسفراز های سرم
ج) زمان پروترومبین د) میزان پلاکت

۱۵- در مورد نقش آمینوترانسفراز های سرم در مبتلایان به هپاتیت مزمن B کدام گزینه نادرست است؟

الف) مرگ و میر ناشی ازبیماری کبد در ناقلین با سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز نیم تا یک برابر آستانه بالایی طبیعی، بیشتر از ناقلین با سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز کمتر از نیم برابر آستانه بالایی طبیعی است.

ب) بیماران با سطح آلانین آمینو ترانسفراز طبیعی در سرم دارای آسیب کبدی اندکی می باشند.

ج) در حال حاضر گروهی از مبتلایان به هپاتیت مزمن B با اندازه-گیری آلانین آمینو ترانسفراز سرم به تنهایی قابل شناسایی نمی باشند.

د) در ناقلینی که در نوزادی آلوده شده اند و بیش از ٤٠ سال دارند، علی رغم طبیعی بودن سطح آلانین آمینو ترانسفراز سرم ممکن است آسیب کبدی وجود داشته باشد

۱۶- در مورد نقش بیوپسی کبد در ارزیابی میزان آسیب کبدی در ناقلین هپاتیت مزمن B کدام گزینه صحیح نیست؟

الف) بیوپسی کبد نشان گر بهبودی آسیب کبدی در ناقلین با تبدیل سرمی HBe Ag می باشد.

ب) بیوپسی کبد نشانگر تخریب سریع کبد در بیماران با عود می-باشد.

ج) نقش بیوپسی کبد در ارزیابی آسیب کبدی در ناقلین هپاتیت مزمن C از نقش آن در ناقلین هپاتیت مزمن B مشخص‌تر می‌باشد.

د) کلیه ناقلین هپاتیت مزمن B زیر ۲۰ سال باید بیوپسی کبد شوند.

۱۷- در چه مواردی بیوپسی کبد در ناقلین هپاتیت مزمن B کمک کننده است؟

الف) ناقلین با سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز یک تا ۲ برابر آستانه فوقانی طبیعی

ب) ناقلین مسن‌تر از ٤٠ سال

ج) در تمامی ناقلین هپاتیت مزمن B باید بیوپسی کبد انجام شود.

د) گزینه الف و ب صحیح است.

۱۸- محدودیت های بیوپسی کبد در ارزیابی ناقلین هپاتیت مزمن B کدام است؟

الف) اشتباه در نمونه‌گیری ب) روش تشخیصی تهاجمی
ج) احتمال ایجاد عوارض د) همه موارد

۱۹- کدام یک از ناقلین هپاتیت مزمن B نیاز به درمان ندارند؟

الف) ناقلین در مرحله تحمل ایمنی

ب) ناقلین در مرحله پاک سازی ایمنی

ج) ناقلین با عود

د) گزینه الف و ب صحیح است.

۲۰- درمان با اینترفرون دارای چه مزیت هایی می باشد؟

الف) مشخص بودن مدت زمان درمان ب) عدم وجود مقاومت
ج) احتمال بیشتر از بین رفتن HBs Ag. د) همه موارد

۲۱- کدام یک از مضرات استفاده از اینترفرون در درمان هپاتیت مزمن B می باشد؟

الف) روش استفاده تزریقی ب) عوارض جانبی
ج) قابلیت مصرف در سیروز د) گزینه الف و ب صحیح است.

۲۲- کدام یک از مزایای استفاده از داروهای خوراکی ضد ویروس در درمان هپاتیت مزمن B نمی باشد ؟

الف) تحمل خوب

ب) احتمال بیشتر از بین رفتن HBe Ag

ج) قابلیت مصرف در سیروز

د) قدرت زیاد در پایین آوردن سطح سرمی HBV DNA

۲۳- کدام مورد در درمان با داروهای خوراکی ضد ویروس صحیح نمی باشد؟

الف) در ناقلین هپاتیت مزمن B با سیروز کاربرد دارد.

ب) در ناقلین مزمن HBV که کاندید شیمی‌درمانی می‌باشند، باید از داروهای خوراکی ضد ویروس بلافاصله قبل از شروع شیمی‌درمانی استفاده کرده و تا ۱۲ ماه پس از قطع شیمی‌درمانی ادامه یابد.

ج) در موارد عدم تحمل به اینترفرون می‌توانند جایگزین آن شوند.

د) تجویز هم زمان اینترفرون با داروهای خوراکی ضد ویروس از درمان با اینترفرون به تنهایی موثرتر است.

۲۴- در مورد درمان ناقلین هپاتیت مزمن B کدام گزینه نادرست است؟

الف) در ناقلین هپاتیت مزمن B با نقص ایمنی مدت زمان درمان مشخص است

ب) در سیروز جبران نشده درمان تا مدت زمان نامعلوم باید ادامه یابد.

ج) در بیماران HBe Ag مثبت، ٦ ماه پس از تبدیل سرمی HBe Ag می توان درمان را قطع کرد.

د) در بیماران فاقد HBe Ag ، درمان با داروهای خوراکی ضد ویروس تا زمان نامعلومی باید ادامه یابد.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-10]

۲۵- در مورد مقاومت به داروهای خوراکی ضد ویروس کدام گزینه نادرست است؟

الف) مقاومت دارویی در مصرف لامی‌وودین و تلبیوودین بالا است.

ب) مقاومت دارویی در مصرف انتکاویر ناچیز است.

ج) در موارد مقاومت دارویی به لامی‌وودین باید این دارو به آدفویر تبدیل شود.

د) در موارد مقاومت دارویی به تلبیوودین باید آدفویر اضافه شود.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-10]