Tabari Journal of Preventive Medicine

Volume 2, Issue 1, Spring 2016

Review Article

New Treatment Patterns for Hepatitis C Virus Infection

Ahmad Tavakoli[1], Hanie Asaadi[2], Mohammad Hadi Karbalaie Niya[1], Behrouz Foroughi-Niya[3], Fahimeh Safarnezhad Tameshkel[4] Hossein Keyvani[5,6,*]

1. PhD Candidate, Department of Virology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Msc, Department of Microbiology and Parasitology, Faculty of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran
3. Msc, Faculty of Medicine, Dezful University of Medical Sciences, Khozestan, Iran
4. Msc, Gastrointestinal & Liver Disease Research Center (GILDRC), Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5. Professor, Department of Virology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
6. Professor, Gastrointestinal & Liver Disease Research Center (GILDRC), Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Hossein Keyvani, Gastrointestinal & Liver Disease Research Center (GILDRC), Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Email: keyvanlab@yahoo.com

Received: 19 December 2015
Revised: 25 February 2016
Accepted: 8 March 2016

ABSTRACT

Hepatitis C virus (HCV) infection has affected approximately 180 million people across the world. In most cases, HCV-infection remains chronic, which expose patients at high risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The rates of disease incidence and mortality diminish as a result of successful treatment of HCV infection. Until the recent years, despite the associated toxicities and low rate of sustained viral response, all the therapeutic regimens for HCV infection were based on combination of interferon alfa and ribavirin. Almost 25 years after identification of hepatitis C virus, tremendous progress was made in understanding of hepatitis C virus and development of novel therapeutic agents. Antiviral therapy for HCV is rapidly evolving with the advent of direct-acting antiviral agents. The new antivirals, specifically designed to inhibit three viral proteins (the NS3/4A protease, the NS5A protein, and the NS5B RNA dependent RNA polymerase) are currently available. Simeprevir (NS3/4A inhibitor) and sofosbuvir (NS5B inhibitor) have been recently licensed and can reduce the length of treatment, promote response rate, and enable interferon-free dosing regimens for some particular HCV genotypes. Several other more recent direct-acting antivirals are under clinical studies and are probably to be licensed before long. In this study, we aimed to review the current treatments for HCV infection.

Keywords: Antiviral agents, Hepatitis C virus, Treatment

► **Citation**: Tavakoli A, Asaadi H, Karbalaie Niya MH, Foroughi-Niya B, Safarnezhad Tameshkel F, Keyvani H. New Treatment Patterns for Hepatitis C Virus Infection. Tabari J Prev Med. Spring 2016; 2(1):6-19.

[Downloaded from tbsrj.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

مقاله مروری

الگوهای جدید درمانی برای عفونت ویروس هپاتیت C

احمد توکلی[۱]، حانیه اسعدی[۲]، محمد هادی کربلائی‌نیا[۱]، بهروز فروغی‌نیا[۳]، فهیمه صفرنژاد تمشکل[۴]، حسین کیوانی[۵،۶*]

چکیده

عفونت ویروس هپاتیت C (HCV) حدود ۱۸۰ میلیون نفر را در سرتاسر جهان آلوده نموده است. اکثر بیماران آلوده با این ویروس، به‌صورت مزمن باقی مانده و در معرض افزایش خطر ابتلا به سیروز و سرطان هپاتوسلولار هستند. نرخ مرگ و میر و ابتلا، با درمان موفقیت‌آمیز عفونت مزمن HCV کاهش می‌یابد. تا این اواخر با وجود سمیت و پاسخ ضعیف، تمامی رژیم‌های درمانی برای عفونت HCV، براساس درمان ترکیبی با اینترفرون و ریباویرین بوده و هنوز در بسیاری از موارد، شامل یک یا هردوی این عوامل می‌باشد. تقریباً ۲۵ سال پس از شناسایی ویروس هپاتیت C، پیشرفت‌های چشمگیری در فهم این ویروس و توسعه عوامل دارویی جدید انجام شده است. درمان هپاتیت C با ظهور داروهایی که به‌طور مستقیم خود ویروس را هدف قرار می‌دهند، به سرعت در حال تکامل و تغییر می‌باشد. این داروهای ضدویروسی جدید، به‌خصوص جهت مهار سه پروتئین ویروسی (پروتئاز NS3/4A، پروتئین NS5A و پروتئین پلیمراز NS5B) طراحی شده‌اند و هم‌اکنون در دسترس هستند. اخیراً دو داروی Simeprevir (مهارکننده NS3/4A) و Sofosbuvir (مهارکننده NS5B) مجوز گرفته‌اند که مصرف آن‌ها باعث کاهش طول دوره درمان، افزایش پاسخ به درمان و استفاده از رژیم‌های درمانی بدون اینترفرون در بعضی از ژنوتایپ‌ها می‌شوند. داروهای مستقیم عمل‌کننده‌ی جدیدتر دیگری نیز وجود دارند که پس از طی کارآزمایی‌های بالینی، احتمالاً به زودی مجوز خواهند گرفت. در این مطالعه، مروری بر الگوهای درمانی جدید عفونت هپاتیت C خواهیم داشت.

واژه‌های کلیدی: درمان، داروهای ضدویروسی، ویروس هپاتیت C (HCV)

۱. دانشجوی دکترای تخصصی، گروه ویروس‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۲. کارشناسی ارشد، گروه میکروب‌شناسی و انگل‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران
۳. کارشناسی ارشد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، خوزستان، ایران
۴. کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۵. استاد، گروه ویروس‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۶. پروفسور، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

نویسنده مسئول: حسین کیوانی، گروه ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی ایران

پست الکترونیک:
keyvanlab@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۴/۹/۲۸
اصلاحیه: ۱۳۹۴/۱۲/۶
ویراستاری: ۱۳۹۴/۱۲/۱۸

◀ **استناد:** توکلی، احمد؛ اسعدی، حانیه؛ کربلائی نیا، محمدهادی؛ فروغی نیا، بهروز؛ صفرنژاد تمشکل، فهیمه؛ کیوانی، حسین. الگوهای جدید درمانی برای عفونت ویروس هپاتیت C. مجله طب پیشگیری طبری، بهار ۱۳۹۵؛۲(۱):۱۹-۶.

[Downloaded from tbsrj.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

مقدمه

ویروس هپاتیت C (HCV)، اولین‌بار در سال ۱۹۸۹ کشف شد (۱). این ویروس بیش از ۱۸۰ میلیون نفر را در سرتاسر جهان آلوده نموده (۲) که این مقدار حدوداً برابر با ۳ درصد از جمعیت جهان است و حدود ۹۰ درصد از آن‌ها در کشورهای فقیر زندگی می‌کنند (شکل ۱). شیوع این ویروس در آسیای مرکزی و شرقی، آفریقای شمالی و خاورمیانه بالا (بیش از ۳/۵ درصد) و در جنوب و جنوب شرقی آسیا، صحرای آفریقا، آمریکای مرکزی و جنوبی، استرالیا و اروپا متوسط است (۳). بسیاری از افراد آلوده از وضعیت خود بی‌اطلاع هستند؛ برای مثال در ایالات متحده برآورد شده است که تنها نیمی از افراد آلوده به HCV مورد بررسی و تشخیص قرار گرفته‌اند (۴). از آنجایی که بیشتر عفونت‌های HCV بدون علامت هستند، تعیین دقیق میزان بروز آن دشوار است. عفونت HCV می‌تواند سیروز تهدیدکننده حیات و سرطان کبد را ایجاد کند (شکل ۱).

در سال‌های اخیر با ظهور داروهای ضدویروسی جدید که به‌طور مستقیم خود ویروس هپاتیت C را مورد هدف قرار می‌دهند، تاکنون تغییرات بزرگی از زمان کشف آن (حدود ۲۵ سال پیش) در الگوی درمان برای این عفونت ویروسی مشاهده می‌شود که حتی قادر به حذف کامل این ویروس از بدن می‌باشند.

چرخه تکثیر ویروس هپاتیت C و دوره طبیعی آن

عفونت HCV از طریق قرار گرفتن در معرض فرآورده‌های خونی آلوده، استفاده از مواد مخدر تزریقی، تماس جنسی و از مادر به فرزند (در حین زایمان و با شیر دادن) منتقل می‌شود. به‌دنبال عفونت، تنها در ۲۰ درصد از موارد هپاتیت حاد علامت‌دار مشاهده شده و حدود ۸۵ درصد از افراد آلوده، به سمت عفونت مزمن پیش می‌روند (۵). عفونت مزمن در ارتباط با التهاب کبدی پیش‌رونده و افزایش خطر ابتلا به فیبروز یا سیروز کبدی و همچنین پیشرفت سرطان هپاتوسلولار (HCC) می‌باشد (۶). عفونت هم‌زمان با HIV، مصرف بیش از حد الکل و حضور استئاتوز کبدی، با التهاب بیشتر و پیشرفت سریع‌تر به سمت سیروز یا HCC همراه است.

ویروس هپاتیت C به‌طور اختصاصی سلول‌های کبدی را آلوده می‌کند و از طریق اندوسیتوز وارد سلول می‌شود (۷). بعد از ورود، ژنوم ۹۶۰۰ بازی ویروس در سیتوپلاسم به یک پلی‌پپتید ترجمه می‌شود. این پلی‌پپتید سپس به ۱۰ پروتئین ویروسی برش می‌خورد که سه عدد از آن‌ها ساختاری و هفت عدد دیگر از پروتئین‌های غیرساختاری محسوب می‌شوند (شکل ۲) (۸).

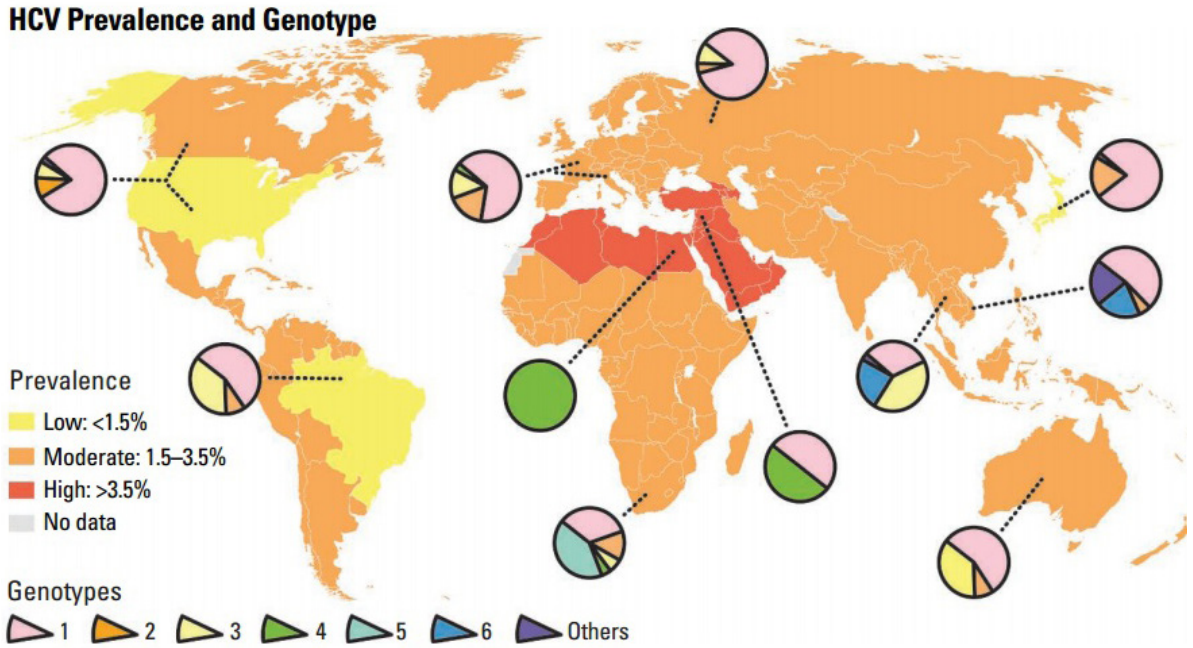
بسیاری از این پروتئین‌های ویروسی غیرساختمانی، اهداف جدید داروهای ضدویروسی مستقیم عمل‌کننده (Direct Acting) هستند. همانندسازی RNA بر روی شبکه اندوپلاسمیک رخ می‌دهد. از روی زنجیره RNA پلاریته مثبت، زنجیره RNA پلاریته منفی حد واسط ساخته می‌شود که سپس این زنجیره منفی، به‌عنوان الگو برای ساخت زنجیره‌های RNA مثبت عمل می‌کند تا در ذرات ویروسی جدید قرار گیرند و یا پلی‌پروتئین بیشتری از روی آن‌ها ساخته شود. ذرات ویروسی در دستگاه گلژی بلوغ می‌یابند و ممکن است از طریق همان مکانیسمی که VLDL خارج می‌شود، از سلول آلوده خارج شوند.

فاکتورهای مؤثر در پاسخ به درمان

ژنوتیپ ویروس

هفت ژنوتیپ (GT) از ویروس هپاتیت C وجود دارد. ژنوتیپ ۷ بسیار نادر و ژنوتیپ‌های ۴-۱ رایج‌ترین ژنوتیپ‌هایی هستند که با موارد بالینی در ارتباط می‌باشند (۹). این ژنوتیپ‌ها به ۶۷ ساب‌تایپ تقسیم‌بندی می‌شوند. توزیع جغرافیایی ژنوتیپ‌های HCV متفاوت است؛ به‌طوری که GT1a در ایالات متحده، GT1b در اروپا، GT3 در هند، پاکستان و قسمت‌هایی از خاورمیانه و GT4 در مصر و دیگر کشورهای عربی غالب است. ژنوتیپ غالب ویروس هپاتیت C در ایران GT1a می‌باشد و بعد از آن، ژنوتیپ‌های GT3a

[Downloaded from tbsrj.mazums.ac.ir on 2026-11-06]



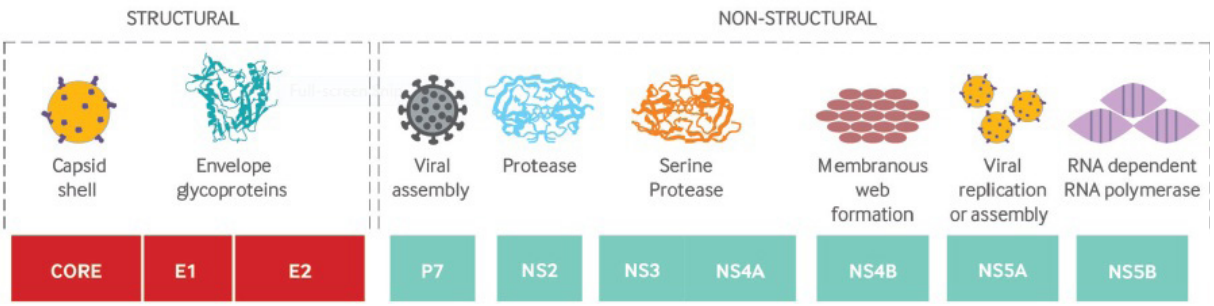
شکل ۱: پراکندگی ویروس هپاتیت C در جهان

و GT1b، بیشترین فراوانی را به خود اختصاص می‌دهند (۱۰،۱۱). به نظر می‌رسد که دوره طبیعی عفونت، بسته به نوع ژنوتیپ متفاوت باشد. بعضی از ژنوتیپ‌ها شانس بیشتری برای ایجاد عفونت حاد و سپس پاک شدن از بدن دارند. GT3 نسبت به GT1 به احتمال بیشتری از بدن پاک می‌شوند (۱۲) و GT3 به‌طورمعمول در ارتباط با استئاتوز کبدی است (۱۳).

اصلی‌ترین استفاده بالینی از تعیین ژنوتیپ، برنامه‌ریزی نوع و طول مدت درمان است. ژنوتیپ‌های ۲ و ۳ ویروسی نسبت به ژنوتیپ‌های ۱ و ۴، میزان بالاتری از SVR (Sustained Virological Response) در برابر درمان استاندارد با ریباویرین-اینترفرون پگیله دارند (۸۰ درصد در برابر ۴۵ درصد) (۱۴). علاوه بر آن به نظر می‌رسد که برخی از ژنوتیپ‌ها و ساب‌تایپ‌های HCV دارای فرکانس‌های بالاتری از پلی‌مورفیسم بوده که این پلی‌مورفیسم‌ها در ارتباط با مقاومت به چندین کلاس از داروهای ضدویروسی مستقیم عمل‌کننده هستند. به‌عنوان مثال، سطح مقاومت نسبت به بعضی از مهارکننده‌های پروتئاز، مهارکننده‌های NS5A و مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی پلیمراز بین ژنوتیپ‌های GT1a و GT1b متفاوت است (۱۵،۱۶).

IFNL3 و IFNL4 میزبان

علاوه بر ژنوتیپ، فاکتورهای دیگری نیز می‌توانند باعث پیش‌بینی درمان موفقیت‌آمیز شوند. مطالعات مرتبط با ژنوم،



شکل ۲: ژنوم ویروس هپاتیت C، محصولات پروتئینی و مهارکننده‌های آن‌ها

[Downloaded from tbsrj.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی مربوط به ژن کدکننده اینترفرون λ3 (که قبلاً IL28B نیز نامیده می‌شد) را شناسایی کرده است. اینترفرون λ3، یک اینترفرون تیپ III است که توسط عفونت ویروسی و اینترفرون آلفا افزایش می‌یابد (۱۷،۱۸). این پلی‌مورفیسم‌ها، با افزایش احتمال رسیدن به پاسخ SVR همراه با درمان ریباویرین-اینترفرون پگیله جهت عفونت GT1 در ارتباط هستند. اخیراً یک پلی‌مورفیسم دی نوکلئوتیدی جدید در مجاورت با اینترفرون λ3 کشف شده که تصور بر این است، شکلی از اینترفرون λ که به‌عنوان اینترفرون λ4 شناخته می‌شود، کد کند. به نظر می‌رسد تولید اینترفرون λ4 با کاهش پاک‌سازی خود به خودی HCV و کاهش پاسخ نسبت به درمان ترکیبی اینترفرون-ریباویرین همراه باشد (۱۹).

عوامل ضدویروسی و درمان HCV

هدف رویکردهای درمانی آینده برای عفونت ویروس هپاتیت C، ساخت داروهای ضدویروسی است که در مقایسه با درمان استاندارد مرسوم اینترفرون و ریباورین، سمیت کمتر و دوره درمانی کوتاه‌تری (۲۴-۱۲ هفته) داشته باشند (۲۰). مهم‌ترین شاخص پیش‌آگهی جهت درمان HCV، تغییر در میزان RNA ویروس یا بار ویروسی است. هدف از درمان، دستیابی به SVR می‌باشد. SVR به این صورت تعریف می‌شود که RNA ویروس هپاتیت C، ۱۲ هفته بعد از تکمیل درمان، قابل‌ردیابی نباشد (۲۱).

داروهای دارای فعالیت غیرمستقیم (Indirect Acting) بر ضدویروس: اینترفرون آلفا و ریباویرین

بعضی از داروهای مؤثر بر روی بدن انسان به‌طور کارآمد، فعالیت ضدویروسی علیه HCV از خود نشان داده‌اند. اولین درمان علیه عفونت HCV، اینترفرون آلفا بود که در سال ۱۹۵۷ کشف شد. پس از چندین سال، این دارو برای درمان عفونت HCV پیشرفت کرد و از اینترفرون آلفای پگیله شده استفاده شد که نیمه‌عمر طولانی‌تری دارد (۲۰). تا این اواخر، تمامی رژیم‌های درمانی برای عفونت HCV، براساس درمان ترکیبی با اینترفرون و ریباویرین بود و هنوز هم در بسیاری از موارد، شامل یک یا هر دوی این عوامل است. با وجود تجربه‌های به‌دست آمده از استفاده آن‌ها، اما چگونگی اعمال اثر ضدویروسی توسط هر عامل به‌طور کامل مشخص نشده است. اینترفرون‌ها، پروتئین‌های میزبانی تولیدشده در پاسخ به عفونت هستند و اعمال گسترده‌ای از جمله اثرات ضدویروسی، آنتی پرولیفراتیو و ایمونومدولاتوری (Immunomodulatory) دارند (۲۲). اینترفرون‌ها براساس گیرنده خود به سه نوع اصلی تیپ I (اینترفرون α و β)، تیپ II (اینترفرون γ) و تیپ III (اینترفرون λ) تقسیم‌بندی می‌شوند. در اثر اتصال اینترفرون‌ها به گیرنده‌های خود (مخصوصاً اینترفرون‌های تیپ I)، بیان تعداد زیادی از ژن‌های پاسخگو به اینترفرون در داخل سلول‌ها القا شده که در نتیجه، باعث به راه افتادن طیف وسیعی از عملکردهای ضدویروسی سلول می‌شود (۲۳).

ریباویرین یک آنالوگ گوانوزین خوراکی با فعالیت‌های گسترده ضدویروسی علیه بعضی از ویروس‌های RNAدار و DNAدار است. مکانیسم عمل دقیق آن علیه HCV هنوز مشخص نیست؛ اگر چه مهار نسبی تکثیر ویروس، کاهش GTP سلولی، اثرات ایمونومدولاتوری و القای جهش‌زایی ویروسی تماماً برای آن مطرح شده است (۲۴).

اینترفرون آلفا (به‌صورت زیرجلدی به شکل پگیله شده با دوز یک‌بار در هفته) تا زمانی که داروهای ضدویروسی مستقیم عمل‌کننده عرضه شدند، در ترکیب با ریباویرین برای مدت‌های طولانی به‌عنوان رژیم درمانی استاندارد برای عفونت HCV به شمار می‌رفت. پاسخ به این رژیم درمانی مرسوم، وابسته به ژنوتیپ است؛ به‌طوری که حدود ۸۰-۶۶ درصد از بیماران آلوده با GT2 و GT3 (برای ۲۴ هفته) و حدود ۴۵ درصد از بیماران آلوده با GT1 و GT4 (برای ۴۸ هفته) با این رژیم درمانی، به SVR دست می‌یابند (۱۴،۲۵). تحمل این رژیم دارویی دشوار است و با سمیت‌های زیادی در ارتباط می‌باشد؛ حدود ۶۵-۲۲ درصد از بیماران اثرات

[Downloaded from tbsrj.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

جانبی جدی از جمله علائم شبیه سرماخوردگی، کم‌خونی، نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی، خستگی، افسردگی، خودایمنی و اختلال عملکرد تیروئید را تجربه خواهند کرد (۱۴،۲۶)؛ بنابراین این موضوع روشن شد که برای برخی از اوقات لازم است تا رژیم‌های درمانی مؤثرتر و قابل‌تحمل‌تر برای HCV وجود داشته باشد.

داروهای دارای فعالیت مستقیم برضد ویروس

در طول ۱۵-۱۰ سال گذشته، دسترسی خوب به سیستم‌های آزمایشگاهی جهت کشت ویروس هپاتیت C، منجر به پیشرفت داروهای ضدویروسی مستقیم عمل‌کننده شد که برخلاف اینترفرون و ریباویرین، به‌طور اختصاصی جهت هدف قرار دادن پروتئین‌های ویروس HCV، به‌خصوص پروتئین‌های غیر ساختمانی طراحی‌شده‌اند (۲۷).

۱- مهارکننده‌های پروتئاز NS3/4A: پروتئین NS3 یک پروتئین دو عملکردی ویروس است که یک دمین سرین پروتئاز در انتهای N-ترمینال و یک دمین هلیکازی در انتهای C-ترمینال خود دارد. NS3 یک کمپلکس با کوفاکتور NS4A تشکیل می‌دهد. سرین پروتئاز NS3/4A، پلی‌پروتئین HCV را در چهار ناحیه برش داده که این عمل توسط مهارکننده‌های پروتئاز غیرفعال می‌شود. مهارکننده‌های پروتئازی، قوی بوده اما اختصاصی نیستند و علیه تمامی ژنوتیپ‌ها فعالیت ندارند؛ به‌طوری که دمین پروتئاز NS3 ویروس HCV بین ژنوتیپ‌های مختلف، متفاوت است.

اولین داروهای ضدویروسی مستقیم عمل‌کننده که مجوز گرفتند، نسل اول مهارکننده‌های پروتئاز به نام‌های Telaprevir و Boceprevir بودند. اخیراً مهارکننده پروتئاز Simeprevir مجوز گرفته است و بقیه مهارکننده‌ها از جمله Faldaprevir، Asunaprevir، Vaniprevir و ABT-450 هم‌اکنون در مطالعات فاز II و III کارآزمایی بالینی قرار دارند (جدول ۱).

داروهای جدیدتر در مقایسه با مهارکننده‌های پروتئازی نسل اول، رژیم دوز ساده‌تری دارند و به‌نظر می‌رسد که سمیت و تداخلات دارویی کمتری داشته باشند. مهارکننده‌های پروتئاز جهت استفاده علیه ویروس‌های GT1 طراحی شدند؛ اما عوامل ضدویروسی جدیدتر علیه ژنوتیپ‌های دیگر به‌خصوص GT2، GT4، GT5 و GT6 فعالیت می‌کنند. مهارکننده پروتئاز در عفونت GT1، می‌تواند میزان SVR را

جدول ۱: داروهای ضد HCV مهارکننده‌های پروتئاز NS3/4A

دارو	دوز	مرحله
Telaprevir	۷۵۰ mg، سه‌بار در روز	تأیید FDA
Boceprevir	۸۰۰ mg سه‌بار در روز	تأیید FDA
Simeprevir	۱۵۰ mg یک‌بار در روز	تأیید FDA
Faldaprevir	۲۴۰ mg یک‌بار در روز	کارآزمایی بالینی فاز ۳
Asunaprevir	۱۰۰ mg دوبار در روز	کارآزمایی بالینی فاز ۳
Danoprevir	۶۰۰ mg دوبار در روز	کارآزمایی بالینی فاز ۳
Vaniprevir	۳۰۰ mg، دوبار در روز	کارآزمایی بالینی فاز ۳
ABT-450	۱۵۰ mg، یک‌بار در روز	کارآزمایی بالینی فاز ۳
MK-5172	۱۰۰ mg، یک‌بار در روز	کارآزمایی بالینی فاز ۳-۲
GS-9451	۲۰۰ mg، یک‌بار در روز	کارآزمایی بالینی فاز ۲

[Downloaded from tbsrj.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

از ۴۵ درصد (با رژیم درمانی استاندارد ریباویرین-اینترفرون) به بیش از ۹۰-۸۰ درصد افزایش دهد. Telaprevir و Boceprevir می‌توانند با برخی از داروهای ضدرتروویروسی، داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی از جمله سیکلوسپورین و تاکرولیموس و داروهای دیگر میان‌کنش کنند. این موضوع ممکن است پیامدهای مهمی برای استفاده آن‌ها در بیماران پیوندی یا بیماران مبتلا به عفونت همزمان هپاتیت C و HIV داشته باشد. با توجه به وجود درمان‌های جایگزین برای HCV، بهتر است از مصرف این مهارکننده‌های پروتئاز در بیماران مذکور اجتناب شود.

مقاومت به Telaprevir در ارتباط با واریانت R155K بود. GT1a به مقاومت مستعدتر است؛ به‌طوری که تنها یک تغییر نوکلئوتیدی جهت تغییر آرژینین (R) به لیزین (K) در موقعیت ۱۵۵ مورد نیاز است؛ در حالی که برای GT1b به تغییر دو نوکلئوتید نیاز است. مقاومت نسبت به مهارکننده‌های پروتئاز عمدتاً از طریق موتاسیون‌های مقاومت تازه کسب‌شده در ژن کدکننده پروتئاز NS3 در کدون‌های ۳۶، ۵۴، ۱۵۵، ۱۵۶، ۱۶۸ و ۱۷۰ رخ می‌دهد (۲۸). علاوه بر آن برخی از ویروس‌ها ممکن است حاوی پلی‌مورفیسم‌هایی باشند که از قبل در آن‌ها وجود داشته و با کاهش پاسخ در ارتباط هستند؛ برای مثال در ایالات متحده، بیش از ۵۰ درصد از ویروس‌های GT1a حاوی پلی‌مورفیسم Q80k هستند؛ گر چه به‌نظر می‌رسد که شیوع جهانی آن کمتر و در حدود ۲۵ درصد باشد (۲۹). این پلی‌مورفیسم با کاهش حدودی سه برابری در پاسخ به Simeprevir و همچنین کاهش در پاسخ به درمان مرتبط است.

در حال حاضر مهارکننده‌های پروتئاز در ترکیب با ریباویرین و اینترفرون پگیله جهت استفاده مجوز گرفته‌اند؛ اگر چه رژیم‌های درمانی بدون اینترفرون نظیر رژیم درمانی ترکیبی Simeprevir، Sofosbuvir یا Asunaprevir و ABT-450 نیز تحت بررسی قرار دارند.

۲- مهارکننده‌های NS5A: پروتئین NS5A برای اسمبلی و تکثیر ویروس ضروری است. این پروتئین به دو شکل فسفریله و هایپرفسفریله وجود دارد. اثرات ضداینترفرونی این پروتئین ویروسی اثبات شده است. مهارکننده‌های NS5A، عوامل ضدویروسی بالقوه‌ای هستند که در غلظت‌های پیکومولار عمل خود را انجام می‌دهند. اگر چه پاسخ به این داروها بین ویروس‌های GT1a و GT1b متفاوت است (۳۰). مشخص شده که مهارکننده‌های NS5A، هایپرفسفریلاسیون NS5A را که به نوبه خود برای تکثیر HCV لازم است، مهار می‌کنند. این مهارکننده‌ها علیه تمامی ژنوتیپ‌ها عمل می‌کنند. مقاومت نسبت به آن‌ها نادر است و با دیگر داروهای ضدویروسی مستقیم عمل‌کننده، سینرژیسم دارند.

به غیر از دو داروی Daclatasvir و Ledipasvir که اخیراً مجوز گرفته‌اند، بقیه مهارکننده‌های NS5A شامل: Ombitasvir، GS-5816 و MK-8742 در مطالعات فاز II

جدول۲: داروهای ضد HCV مهارکننده‌های NS5A

دارو	دوز	مرحله
Daclatasvir	۶۰ mg، یک‌بار در روز	تأیید FDA
Ledipasvir	۹۰ mg، یک‌بار در روز	تأیید FDA
Ombitasvir	۲۵ mg، یک‌بار در روز	کارآزمایی بالینی فاز ۳
GS-5816	۵-۱۵۰ mg، یک‌بار در روز	کارآزمایی بالینی فاز ۲
PPI-668	۲۰۰ mg، یک‌بار در روز	کارآزمایی بالینی فاز ۲
MK-8742	۲۰-۵۰ mg، یک‌بار در روز	کارآزمایی بالینی فاز ۳-۲

[Downloaded from tbsrj.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

جدول۳: داروهای ضد HCV مهارکننده‌های پلیمراز NS5B

دارو	دوز	مرحله
مهارکننده‌های نوکلئوزیدی/نوکلئوتیدی		
Sofosbuvir	۴۰۰ mg، یک‌بار در روز	تأیید FDA
Mericitabine	۱۰۰۰ mg، دوبار در روز	کارآزمایی بالینی فاز ۳
VX-135	۲۰۰ mg، یک‌بار در روز	کارآزمایی بالینی فاز ۲
مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی		
BMS-791325	۷۵-۱۵۰ mg، دوبار در روز	کارآزمایی بالینی فاز ۳
Dasabuvir	۲۵۰ mg، دوبار در روز	کارآزمایی بالینی فاز ۳
GS-9669	۵۰۰ mg، دوبار در روز	کارآزمایی بالینی فاز ۳-۲

و III کارآزمایی بالینی به سر می‌برند (جدول ۲). به‌نظر می‌رسد که این گروه از داروها، حداقل اثرات جانبی را داشته باشند و تاکنون هیچ تداخل دارویی مهمی دیده نشده است. موتاسیون‌های مقاومت در پروتئین NS5A که تاکنون در کارآزمایی‌های بالینی با آن مواجه شده‌اند، شامل: M28T، L31M/V و Y93C/N می‌باشد.

داروی Daclatasvir (Daclinza) به‌عنوان اولین مهارکننده پروتئین غیرساختمانی NS5A شناسایی شد. مکانیسم دقیقی که توسط آن، این دارو باعث مهار کمپلکس تکثیر NS5A می‌شود مشخص نیست؛ اما پژوهشگران معتقدند که Daclatasvir، تکثیر RNA ویروسی و اسمبلی ویریون را مهار می‌کند. همچنین ممکن است باعث مهار فسفریلاسیون NS5A و در نتیجه مهار تشکیل و فعال‌سازی کمپلکس تکثیری HCV شود. براساس اطلاعات In vitro، این دارو فعالیت علیه ژنوتیپ‌های ۶-۱ ویروس هپاتیت C را از خود نشان داده است. در ۲۴ جولای ۲۰۱۵، اداره دارو و غذای آمریکا (Food and Drug Administration: FDA)، Daclatasvir را برای استفاده به همراه Sofosbuvir جهت درمان عفونت ژنوتیپ ۳ ویروس هپاتیت C تأیید کرد. دوره درمانی توصیه‌شده برای بیماران بدون سیروز، ۱۲ هفته است؛ اما برای بیماران مبتلا به سیروز، دوره درمانی مشخصی وجود ندارد. داروی Daclatasvir به‌صورت قرص‌های ۳۰ mg و ۶۰ mg موجود است. دوز توصیه‌شده این دارو، ۶۰ mg یک‌بار در روز به‌صورت خوراکی می‌باشد. دوز توصیه‌شده Sofosbuvir زمانی که همراه با Daclatasvir استفاده می‌شود، ۴۰۰ mg یک‌بار در روز است. هزینه دوره درمانی ۱۲ هفته‌ای با Daclatasvir برابر با ۶۳ هزار دلار برآورد شد (۳۱).

Harvoni، اولین داروی ترکیبی ضد HCV جدید بوده که توسط شرکت Gilead ساخته شد. این دارو نرخ SVR بالایی را در بیماران مبتلا به HCV نشان داده که حاوی یک مهارکننده NS5A (Ledipasvir) و یک مهارکننده پلیمراز NS5B (Sofosbuvir) بوده و اولین رژیم درمانی ضد HCV است که به استفاده همزمان از اینترفرون یا ریباوبرین نیاز ندارد. درمان با این دارو منجر به نرخ SVR بین ۹۹-۹۳ درصد و حداقل سمیت شد که به‌دنبال آن، تأیید این دارو توسط FDA در ۱۰ اکتبر ۲۰۱۴ را به همراه داشت. هر قرص از این دارو حاوی ۹۰ mg Ledipasvir و ۴۰۰ mg Sofosbuvir است که دوز مصرف آن، یک‌بار در روز تجویز می‌شود. دوره درمان با این دارو، بسته به سابقه درمانی پیشین و وضعیت ابتلا به سیروز در فرد مبتلا، ۲۴-۸ هفته بوده (۲۱) و هزینه دوره درمانی با داروی Harvoni حدود ۹۴ هزار دلار است (۳۲).

[Downloaded from tbsrj.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

۳- مهارکننده‌های پلیمراز NS5B: پروتئین NS5B که RNA پلیمراز وابسته به RNA ویروس است، مسئول همانندسازی RNAی ویروس HCV می‌باشد. همان‌طور که در مورد مهارکننده‌های آنزیم رونوشت‌بردار ویروس HIV مطرح است، دو گروه اصلی از مهارکننده‌های NS5B به نام‌های مهارکننده‌های نوکلئوتیدی یا نوکلئوزیدی و مهارکننده‌های غیرنوکلئوتیدی یا غیرنوکلئوزیدی وجود دارند. مهارکننده‌های نوکلئوتیدی یا نوکلئوزیدی، به ناحیه‌ی فعال آنزیم متصل و باعث ختم زودرس سنتز زنجیره می‌شوند؛ در حالی که مهارکننده‌های غیرنوکلئوتیدی یا غیرنوکلئوزیدی، به خارج از ناحیه فعال اتصال می‌یابند. این گروه با ایجاد تغییر کنفورماسیونی در پلیمراز ویروسی، باعث غیرفعال شدن آن می‌شوند. در حال حاضر برخی از داروها در مراحل نهایی پیشرفت هستند (جدول ۳)، اخیراً مهارکننده نوکلئوزیدی Sofosbuvir، اولین مهارکننده NS5B دارنده‌ی مجوز جهت درمان عفونت هپاتیت C گزارش شده است. خوشبختانه تاکنون این آنالوگ‌های نوکلئوزیدی-نوکلئوتیدی هیچ سمیت میتوکندریایی را نشان نداده‌اند. به‌نظر می‌رسد این عوامل ضدویروسی علیه تمامی ژنوتیپ‌ها فعالیت داشته و دارای حداقل سمیت و تداخلات دارویی هستند. مقاومت به Sofosbuvir در محیط آزمایشگاهی، با پیشرفت موتاسیون S282T در ژن NS5B رخ می‌دهد.

با وجود پیشرفت‌های درمانی که از سال ۲۰۱۱ توسط مهارکننده‌های پروتئاز NS3/4A (Telaprevir و Boceprevir) جهت درمان عفونت با ژنوتیپ ۱ ویروس هپاتیت C به‌دست آمد؛ اما حدود ۳۵-۲۵ درصد از بیمارانی که تجربه درمان نداشتند، حتی با بیش از ۴۸ هفته دوره درمانی، به SVR دست نیافتند. علاوه بر آن، Telaprevir و Boceprevir با مصرف زیاد قرص، مواد غذایی مورد نیاز، تداخلات دارویی و اثرات جانبی متعدد از جمله کم‌خونی شدید و بثورات جلدی همراه هستند (۳۳). هر کدام از این دو دارو در ترکیب با ریباویرین و اینترفرون تجویز شدند. اینترفرون می‌تواند عوارض جانبی قابل‌توجهی از جمله علائم شبیه آنفلوانزا، خستگی و افسردگی را ایجاد کند. درمان ترکیبی ریباویرین-اینترفرون برای عفونت ژنوتیپ ۲ یا ۳ ویروس، منجر به میزان SVR بین ۸۰-۶۰ درصد در ۲۴ هفته درمانی می‌شود. تا این اواخر، بیماران مبتلا به عفونت با ژنوتیپ‌های ۲ یا ۳ که به SVR دست نیافتند و یا افرادی که نمی‌توانستند از رژیم درمانی ریباویرین-اینترفرون استفاده کنند، بدون هیچ گزینه درمانی رها می‌شدند.

داروی Sofosbuvir، اولین گروه از مهارکننده‌های نوکلئوتیدی NS5B است. مهارکننده‌های نوکلئوتیدی همانند Sofosbuvir باید فسفریله شوند تا به فرم فعال خود (نوکلئوزید تری فسفات) درآیند. این دارو منجر به ختم سنتز زنجیره در طول همانندسازی RNA می‌شود و علیه تمامی ژنوتیپ‌ها فعالیت کرده و دوز آن، یک‌بار در روز است (۳۴). این داروی ضدویروسی مستقیم عمل‌کننده، می‌تواند بدون اینترفرون پگیله نیز مورد استفاده قرار گیرد. این دارو به‌صورت قرص بوده و روزانه یک عدد همراه با غذا یا بدون غذا تجویز می‌شود. بیماران مبتلا به عفونت با ژنوتیپ‌های ۶-۱ ویروس برای درمان با این دارو واجد شرایط هستند. این دارو از طریق کلیه دفع می‌شود و هیچ تداخل دارویی قابل‌توجهی ندارد. Sofosbuvir در دسامبر سال ۲۰۱۳ برای درمان عفونت با ژنوتیپ های ۱، ۲، ۳ و ۴ مورد تأیید FDA قرار گرفت (۳۵).

داروی Sofosbuvir که توسط شرکت Gilead science شهر foster کالیفرنیا ساخته شده، بهتر از هر داروی دیگری در بازار عمل نموده است. این دارو به‌طور مؤثری علیه بیشتر واریانت‌های HCV مؤثر بوده و خیلی سریع‌تر و ایمن‌تر از داروهای موجود دیگر، به بدن کمک خواهد کرد تا از ویروس مخرب کبدی رها گردد؛ اما آن چیزی که باعث ناراحتی می‌شود، قیمت آن است؛ به‌طوری که قیمت هر قرص از این دارو، ۱۰۰۰ دلار می‌باشد. این دارو باید به مدت حداقل ۱۲ هفته استفاده شود که هزینه دوره درمانی آن ۸۴ هزار دلار برآورد شده است و این امر، سبب محدودیت استفاده از آن برای بیش از ۱۰۰ میلیون نفر در کشورهایی که از لحاظ

[Downloaded from tbsrj.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

منابع محدود هستند و به این دارو نیاز دارند، می‌شود (۳۶).

اهداف میزبانی

داروهایی که باعث مهار توانایی HCV در استفاده از اجزای سلول میزبان برای ادامه عفونت می‌شوند نیز تحت بررسی هستند. برخلاف داروهای ضدویروسی مستقیم عمل‌کننده که اجزای تکثیر ویروسی را هدف قرار می‌دهند، این داروها بر روی فاکتورهای میزبانی که برای تکثیر ویروسی مورد نیاز هستند، اثر می‌گذارند.

تا به امروز یکی از نویدبخش‌ترین داروها، Miravirsen است که به‌عنوان یک مهارکننده miRNA مطرح می‌باشد. miRNAها، RNAهای کوچک غیرکدکننده‌ای هستند که به mRNA متصل می‌شوند و بیان پروتئین را تنظیم می‌کنند. MiR-122 یک miRNA اختصاصی کبد است که نقش مهمی در چرخه زندگی HCV دارد و در تمامی ژنوتیپ‌ها و ساب‌تایپ‌ها بسیار محافظت شده است. این miRNA توسط داروی Miravirsen مهار می‌شود. این دارو، میان‌کنش بین MiR-122 و RNA ویروس هپاتیت C را مهار می‌کند (۳۷).

اولین مهارکننده سیکلوفیلین که فعالیت ضد HCV از خود نشان داد، سیکلوسپورین A بود. این ترکیب یک داروی مهارکننده ایمنی است که به‌طور وسیع در بیماران پیوندی جهت جلوگیری از پس زدن پیوند استفاده می‌شود. اولین باری که گزارش شد سیکلوسپورین A به‌صورت بالینی علیه HCV مؤثر می‌باشد، زمانی بود که مشاهده شد، استفاده ترکیبی از سیکلوسپورین A و اینترفرون آلفا نسبت به اینترفرون آلفا به‌تنهایی مؤثرتر است. متعاقب آن مطالعات آزمایشگاهی نشان دادند که سیکلوسپورین A از تکثیر و تولید پروتئین‌های HCV در رده‌های سلولی هپاتوما جلوگیری می‌کند. سیکلوسپورین A با اتصال به گیرنده داخل سلولی خود یعنی سیکلوفیلین A، کمپلکسی را با کلسی نورین تشکیل می‌دهد که باعث کاهش در فعالیت سیستم ایمنی از طریق مداخله با فعالیت و رشد لنفوسیت‌های T می‌شود. این موضوع منجر شد که شرکت‌های دارویی، نسل دومی از مهارکننده‌های سیکلوفیلین از جمله مشتقات سیکلوسپورین A، NIM-811، Alisporivir (قبلاً Debio-025 نام داشت) و SCY-635 که فاقد فعالیت سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی هستند، سنتز کنند (۳۸).

Alisporivir از سیکلوسپورین A سنتز شده است؛ تغییراتی که بر روی سیکلوسپورین A صورت گرفت تا به Alisporivir تبدیل شود، باعث افزایش افینیتی اتصال Alisporivir به سیکلوفیلین‌ها شد؛ در حالی که قدرت اتصال آن به کلسی نورین از بین رفت و بدین ترتیب فاقد فعالیت سرکوب‌کنندگی ایمنی شد. زمانی که این دارو به‌تنهایی یا در ترکیب با داروهای ضدویروسی مستقیم عمل‌کننده نظیر مهارکننده‌های پلیمراز یا پروتئاز استفاده می‌شود، سلول‌های رپلیکون HCV را از بدن پاک‌سازی می‌کند. ترکیب Alisporivir با اینترفرون آلفا منجر به افزایش اثرات ضدویروسی می‌شود. این دارو فعالیت ضدویروسی خود را علیه تیپ وحشی HCV، همچنین رپلیکون‌های HCV مقاوم به مهارکننده‌های پلیمراز یا پروتئاز اعمال می‌کند.

یکی از یافته‌های اصلی این بود که پروتئین سیتوزولی و داخل سلولی میزبان به نام سیکلوفیلین A تکثیر HCV را از طریق قسمت آب‌گریز پپتیدیل-پرولیل ایزومراز خود حمایت می‌کند (۳۹،۴۰). یافته دیگر این بود که مهارکننده‌های سیکلوفیلین از جمله Alisporivir، فعالیت پپتیدیل-پرولیل ایزومرازی سیکلوفیلین A را از طریق اتصال مستقیم با قسمت آنزیماتیک سیکلوفیلین A، مهار می‌کند (۴۱،۴۲). یافته کلیدی دیگری که به فهم ما از مکانیسم عمل Alisporivir کمک کرد، کشف اخیر لیگاند ویروسی برای سیکلوفیلین A یعنی NS5A بود (۴۳). Alisporivir، میان‌کنش بین سیکلوفیلین A و NS5A را مهار می‌کند. این فعالیت مهاری تاکنون در مورد NS5A تمامی ژنوتیپ های HCV مشاهده شده است. سیکلوفیلین A به پرولین‌های واقع در دمین II پروتئین NS5A متصل می‌شود. اطلاعات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که میان‌کنش بین سیکلوفیلین A و NS5A برای تکثیر HCV حیاتی هستند و اختلال در این میان‌کنش،

[Downloaded from tbsrj.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

یک مکانیسم عمل مطلوب توسط Alisporivir به‌شمار می‌رود. به این نکته مهم باید توجه داشت که عملکرد سلولی سیکلوفیلین A ناشناخته باقی مانده است. تنها عملکرد منسوب به آن، فعالیت پپتیدیل-پرولیل ایزومرازی آن می‌باشد. این فعالیت می‌تواند بسیاری از عملکردهای سلولی از جمله انتقال پروتئین، پایداری پروتئین و میان‌کنش‌های پروتئین-پروتئین را تحت تأثیر قرار دهد؛ بنابراین جهت همانندسازی قدرتمند HCV، به تماس مستقیم بین سیکلوفیلین A و NS5A نیاز است. جالب‌ترین یافته در مورد عملکرد سیکلوفیلین A در همانندسازی HCV این است که سیکلوفیلین A به‌طور اختصاصی اتصال NS5A را به RNA ویروسی تقویت می‌کند.

تحقیقات قبلی نشان داده است که NS5A قابلیت مقابله با پاسخ ایمنی ذاتی جهت برقراری تکثیر HCV دارد. بر طبق مطالعات اخیر، سیکلوفیلین A به NS5A و نیز به فاکتورهای تنظیمی اینترفرون به‌خصوص IRF9 متصل می‌شود و Alisporivir تمامی این میان‌کنش‌ها را مهار می‌کند؛ بنابراین می‌توان انتظار داشت که تماس بین سیکلوفیلین A و NS5A و یا فاکتورهای اختصاصی تنظیمی اینترفرون، باعث تغییر در پاسخ ایمنی ذاتی شود. بدین ترتیب اگر مکانیسم عمل اصلی ضدویروسی Alisporivir، اختلال در میان‌کنش‌های سیکلوفیلین A و NS5A باشد، این دارو می‌تواند مراحل مختلفی از چرخه تکثیر و حتی پاتوژنز HCV را دستخوش تغییر قرار دهد (۴۳).

درمان سه دارویی (Triple Therapy) مورد تأیید FDA که شامل یکی از داروهای ضدویروسی مستقیم عمل‌کننده نسل اول یعنی مهارکننده‌های پروتئاز (Telaprevir و Boceprevir) در ترکیب با اینترفرون آلفای پگیله شده و ریباویرین است، خطر بثورات جلدی و کم‌خونی را در بیماران HCV در مقایسه با رژیم درمانی اینترفرون آلفا-ریباویرین افزایش می‌دهد. مطالعات فاز III با داروهای ضدویروسی مستقیم عمل‌کننده نسل دوم، نشان می دهد که استفاده از این دارو ها ایمن تر می‌باشد؛ اما اثرات جانبی مربوط به اینترفرون آلفای پگیله و ریباویرین همچنان باقی است. به علت این محدودیت اصلی، یک استراتژی درمانی جدید در این اواخر پدیدار گشته است. این استراتژی شامل یک درمان بدون اینترفرون است که اثربخشی بالایی دارد و به‌صورت هم‌زمان، اثرات جانبی کمی مشاهده می‌شود. در حال حاضر دو گروه از مهارکننده‌ها قسمتی از این رژیم درمانی بدون اینترفرون هستند. گروه اول شامل داروهای ضدویروسی Direct Acting که تعداد زیادی از مهارکننده‌ها ازجمله مهارکننده‌های پروتئاز NS3/4A، مهارکننده‌های پلیمراز NS5B و مهارکننده‌های NS5A را تشکیل می‌دهند. گروه دوم شامل مهارکننده‌هایی هستند که خود میزبان را هدف قرار می‌دهند. این مهارکننده‌های میزبانی شامل مهارکننده‌های سیکلوفیلین A و چندین ایمونومدولاتوری نظیر آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، فرمولاسیون‌های جدید اینترفرونی، واکسن‌ها و تداخل (Interference) RNAها می‌باشند.

Alisporivir در ترکیب با اینترفرون آلفای پگیله شده و ریباویرین، اثربخشی بالایی را در بیماران بدون سابقه درمانی، مبتلا به عود و یا بیمارانی که به درمان پاسخ نداده‌اند از خود نشان داده است. یک رژیم درمانی Alisporivir در ترکیب با ریباویرین (بدون اینترفرون) اثربخشی بالایی را در بیماران بدون سابقه درمان و آلوده به ژنوتیپ‌های ۲ یا ۳ نشان داده؛ به‌طوری که هیچ واریانت مقاومی نسبت به داروی Alisporivir تاکنون مشاهده نشده است. این سد ژنتیکی بلند و عدم مقاومت متقاطع نسبت به داروهای ضدویروسی مستقیم عمل‌کننده، Alisporivir را کاندید بسیار عالی به‌عنوان رژیم درمانی نجات‌بخش برای بیمارانی که به رژیم درمانی Telaprevir یا Boceprevir در ترکیب با اینترفرون آلفای پگیله و ریباویرین پاسخ نداده‌اند، می‌سازد. با توجه به این‌که فرآیند درمان HCV به‌سرعت به سمت رژیم‌های درمانی بدون ریباویرین و اینترفرون حرکت می‌کند، Alisporivir با تمام ویژگی‌های متمایز خود یک گزینه کامل برای ترکیب با داروهای ضدویروسی مستقیم عمل‌کننده است (۴۳).

[Downloaded from tbsrj.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

بحث و نتیجه گیری

پیدایش اخیر داروهای ضدویروسی که علیه خود ویروس هپاتیت C عمل می‌کنند، به‌طور اساسی الگوهای درمان بیماران مبتلا به عفونت HCV را تغییر داده است. رژیم‌های دارویی جدید به‌طور چشمگیر باعث کوتاه شدن طول دوره درمان و افزایش تحمل‌پذیری بیماران نسبت به آن‌ها شده است و پاسخ به درمان یا SVR نیز در مقایسه با الگوی درمانی سابق اینترفرون و ریباویرین افزایش نشان می‌دهد. میزان بالای SVR با کاهش پیشرفت سیروز و بروز کمتر عوارض ناشی از آن در ارتباط است. با این وجود، به‌دلیل هزینه‌ی بالای داروهای جدید، نیاز به تجدید نظر در سیاست قیمت‌گذاری به‌خصوص در کشورهای با درآمد پایین و متوسط وجود دارد.

چشم‌انداز آینده

تحقیقات بر روی فاکتورهای میزبانی مورد نیاز برای چرخه زندگی ویروس هپاتیت C اهدافی را جهت طراحی داروهای جدید فراهم کرده است. یکی از مزیت‌های این نوع از داروها، عدم ایجاد مقاومت ویروسی در برابر آن می‌باشد. برای مثال یکی از جدیدترین اهداف، mir-122 بوده که اختصاصی بافت کبد است و حضور آن برای همانندسازی ویروس ضروری می‌باشد. اگر چه مطالعات طولانی مدت جهت فهمیدن ایمنی و سمیت آن‌ها در زمان مصرف طولانی نیاز است. از آن جایی که اینترفرون اثرات جانبی فراوانی دارد، استراتژی درمانی بدون اینترفرون، ممکن است آینده درمان هپاتیت C را تشکیل دهد. جهت جلوگیری از عفونت، آهسته کردن پیشرفت بیماری و معالجه هپاتیت مزمن، بدون شک به تحقیقات مستمر و کارآزمایی‌های بالینی مختلفی نیاز است.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاری صمیمانه اعضای گروه ویروس‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی ایران که در هدایت این مطالعه یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

حمایت مالی

این مطالعه حمایت مالی نداشته است.

ملاحظات اخلاقی

کلیه اقدامات جهت رعایت اخلاق در تهیه و استفاده از اطلاعات مقالات دیگر جهت بکارگیری در این مقاله توسط نویسندگان انجام گردید. این مقاله کد اخلاقی ندارد.

تضاد منافع

نویسندگان هیچگونه تضاد منافعی ندارند.

References

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989; 244(4902):359-62.
2. Cha A, Budovich A. Sofosbuvir: a new oral once-daily agent for the treatment of hepatitis C virus infection. P T 2014; 39(5):345-52.
3. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology 2013; 57(4):1333-42.
4. Holmberg SD, Spradling PR, Moorman AC, Denniston MM. Hepatitis C in the United States. N Engl J Med 2013; 368(20):1859-61.
5. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. J Hepatol 1999; 31(Suppl 1):9-16. .
6. Zoulim F, Chevallier M, Maynard M, Trepo C. Clinical consequences of hepatitis C virus infection. Rev Med Virol 2003; 13(1):57-68.
7. Dorner M, Horwitz JA, Donovan BM, Labitt RN, Budell WC, Friling T, et al. Completion of the entire hepatitis C virus life cycle in

[Downloaded from tbsrj.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

genetically humanized mice. Nature 2013; 501(7466):237-41.

8. Chevaliez S, Pawlotsky JM. HCV genome and life cycle. In: Tan SL, editor. Hepatitis C viruses: genomes and molecular biology. Norfolk (UK): Horizon Scientific Press; 2006.
9. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. Hepatology 2014; 59(1):318-27.
10. Jahanbakhsh Sefidi F, Keyvani H, Monavari SH, Alavian SM, Fakhim S, Bokharaei-Salim F. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Iranian chronic infected patients. Hepat Mon 2013; 13(1):e7991.
11. Keyvani H, Alizadeh AH, Alavian SM, Ranjbar M, Hatami S. Distribution frequency of hepatitis C virus genotypes in 2231 patients in Iran. Hepatol Res 2007; 37(2):101-3.
12. Lehmann M, Meyer MF, Monazahian M, Tillmann HL, Manns MP, Wedemeyer H. High rate of spontaneous clearance of acute hepatitis C virus genotype 3 infection. J Med Virol 2004; 73(3):387-91.
13. Rubbia-Brandt L, Fabris P, Paganin S, Leandro G, Male PJ, Giostra E, et al. Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way. Gut 2004; 53(3):406-12.
14. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001; 358(9286):958-65.
15. Berger KL, Triki I, Cartier M, Marquis M, Massariol MJ, Bocher WO, et al. Baseline hepatitis C virus (HCV) NS3 polymorphisms and their impact on treatment response in clinical studies of the HCV NS3 protease inhibitor faldaprevir. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58(2):698-705.
16. Paolucci S, Fiorina L, Mariani B, Gulminetti R, Novati S, Barbarini G, et al. Naturally occurring resistance mutations to inhibitors of HCV NS5A region and NS5B polymerase in DAA treatment-naive patients. Virol J 2013; 10:355.
17. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature 2009; 461(7262):399-401.
18. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet 2009; 41(10):1105-9.
19. Prokunina-Olsson L, Muchmore B, Tang W, Pfeiffer RM, Park H, Dickensheets H, et al. A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. Nat Genet 2013; 45(2):164-71.
20. Keyvani H, Fazlalipour M, Monavari SH, Mollaie HR. Hepatitis C virus--proteins, diagnosis, treatment and new approaches for vaccine development. Asian Pac J Cancer Prev 2012; 13(12):5931-49.
21. Mullins C, Gibson W, Klibanov OM. Harvoni (ledipasvir and sofosbuvir) for hepatitis C. Nurse Pract 2015; 40(11):22-6.
22. Tilg H. New insights into the mechanisms of interferon alfa :an immunoregulatory and anti-inflammatory cytokine. Gastroenterology 1997; 112(3):1017-21.
23. Schoggins JW, Wilson SJ, Panis M, Murphy MY, Jones CT, Bieniasz P, et al. A diverse range of gene products are effectors of the type I interferon antiviral response. Nature 2011; 472(7344):481-5.
24. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. Nature 2005; 436(705):967-72.
25. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. N Engl J Med 2005; 352(25):2609-17.
26. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. N Engl J Med 2009; 361(6):580-93.
27. Lindenbach BD, Meuleman P, Ploss A, Vanwolleghem T, Syder AJ, McKeating JA, et al. Cell culture-grown hepatitis C virus is infectious in vivo and can be recultured in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103(10):3805-09.
28. Halfon P, Locarnini S. Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. J Hepatol 2011; 55(1):192-206.
29. Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci

[Downloaded from tbsrj.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

P, Jacobson I, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naive genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. Hepatology 2013; 58(6):1918-29.

30. Wang C, Huang H, Valera L, Sun JH, O'Boyle DR 2nd, Nower PT, et al. Hepatitis C virus RNA elimination and development of resistance in replicon cells treated with BMS-790052. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56(3):1350-8.
31. Smith MA, Regal RE, Mohammad RA. Daclatasvir: A NS5A replication complex inhibitor for hepatitis C infection. Ann Pharmacother 2015; 50(1):39-46.
32. McCarthy M. Lawsuit seeks access to data from hepatitis C drug trial. BMJ 2015; 350:h3564.
33. Cooper CL, Druyts E, Thorlund K, Nachega JB, El Khoury AC, O'Regan C, et al. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis. Ther Clin Risk Manag 2012; 8:105-30.
34. Lawitz E, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013; 369(7):678-9.
35. Bhatia HK, Singh H, Grewal N, Natt NK. Sofosbuvir: A novel treatment option for chronic hepatitis C infection. J Pharmacol Pharmacother 2014; 5(4):278-84.
36. Cohen J. Pharmaceuticals. Advocates protest the cost of a hepatitis C cure. Science 2013; 342(6164):1302-03.
37. Nookathota M, Mukherjee S. Antiviral therapy for chronic hepatitis C in 2014. Expert Rev Clin Pharmacol 2014; 7(4):499-505.
38. Rupp D, Bartenschlager R. Targets for antiviral therapy of hepatitis C. Semin Liver Dis 2014; 34(1):9-21.
39. Chatterji U, Bobardt M, Selvarajah S, Yang F, Tang H, Sakamoto N, et al. The isomerase active site of cyclophilin A is critical for hepatitis C virus replication. J Biol Chem 2009; 284(25):16998-7005.
40. Liu Z, Yang F, Robotham JM, Tang H. Critical role of cyclophilin A and its prolyl-peptidyl isomerase activity in the structure and function of the hepatitis C virus replication complex. J Virol 2009; 83(13):6554-65.
41. Ke HM, Zydowsky LD, Liu J, Walsh CT. Crystal structure of recombinant human T-cell cyclophilin A at 2.5 A resolution. Proce Natl Acad Sci U S A 1991; 88(21):9483-87.
42. Zydowsky LD, Etzkorn FA, Chang HY, Ferguson SB, Stolz LA, Ho SI, et al. Active site mutants of human cyclophilin A separate peptidyl-prolyl isomerase activity from cyclosporin A binding and calcineurin inhibition. Protein Sci 1992; 1(9):1092-9.
43. Gallay PA, Lin K. Profile of alisporivir and its potential in the treatment of hepatitis C. Drug Des Devel yTher 2013; 7:105-15.

[Downloaded from tbsrj.mazums.ac.ir on 2026-11-06]