

阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎研究进展

朱杰东, 马葵芬, 徐卓云, 张幸国

(浙江大学医学院附属第一医院城站院区药剂科, 杭州 310009)

[摘要] 阿德福韦酯作为治疗慢性乙型肝炎(CHB)的核苷类药物,具有抗病毒效果好、耐药变异出现晚、耐药发生率低且经济等优点。该文就阿德福韦酯的药学信息、与同类核苷类抗乙型肝炎病毒药物作用比较、临床应用、实验研究进展等进行综述。

[关键词] 阿德福韦酯; 核苷类药物; 肝炎, 乙型, 慢性

[中图分类号] R978.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2010)10-1318-03

阿德福韦酯(adefovir dipivoxil)作为治疗慢性乙型肝炎(CHB)的核苷类药物,具有抗病毒疗效较好、耐药变异出现晚、耐药发生率低且经济等优点^[1]。阿德福韦酯于2002年获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,2005年国家食品药品监督管理局(SFDA)批准在我国应用于临床。笔者就阿德福韦酯国内外研究近况作一综述。

1 阿德福韦酯概述

阿德福韦酯是抗乙型肝炎病毒(抗-HBV)的核苷类药物,抗病毒疗效好。QAQISH等^[1]报道阿德福韦酯对拉米夫定产生耐药的患者有治疗作用。

2005年在国内应用临床以来,目前已有贺维力(葛兰素史克公司)、代丁(天津药物研究院药业有限责任公司)、名正(江苏正大天晴药业有限公司)、丁贺(山东鲁抗辰欣药业有限公司)等产品。该药为口服剂型(片剂或胶囊),每片(粒)10 mg,其优势在于对拉米夫定耐药患者仍有效,缺点是使HBV-DNA转阴速度缓慢,且周期长,长期使用应注意检查肾功能。

1.1 基本信息 阿德福韦酯是阿德福韦和特戊酸卤甲酯缩合而成的二新戊酯。其化学名为:9-[2-[[双(特戊酰氧基)甲氧基]磷酰基]甲氧基]乙基]腺嘌呤。分子式为 $C_{20}H_{32}N_5O_8P$,相对分子质量501.48。

1.2 作用机制 阿德福韦酯是阿德福韦(adefovir)的前体药物,进入体内可迅速代谢为阿德福韦,阿德福韦为核苷单磷酸,在细胞内由细胞激酶逐步磷酸化为其活性代谢物阿德福韦二磷酸,后者为HBV-DNA聚合酶/逆转录酶正常底物dATP的竞争性抑制剂及DNA链终止药。

1.3 安全性 HA等^[2]通过动物实验研究发现,阿德福韦酯的主要剂量限制性毒性反应是以组织学改变

和/或尿素氮及血清肌酐升高为特征的肾小管肾病。在动物试验中观察到的肾毒性发生的剂量为推荐的人治疗剂量($10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)的3~10倍。

王海生等^[3]的研究表明,单次口服阿德福韦酯剂量在 $60 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 内较安全,志愿者耐受性良好;而在连续服用阿德福韦酯试验中,个别志愿者出现丙氨酸氨基转移酶(ALT)、磷酸肌酸激酶(CPK)、乳酸脱氢酶(LDH)升高等症状。TSENG等^[4]报道,经过52周的临床观察,提示阿德福韦酯 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的治疗效果及耐受性较好,与安慰药在不良事件、实验室检测异常种类、发生率、严重程度等方面均相似。其不良事件主要有:ALT升高、流感样症状、皮疹、腹痛、恶心、腹胀、腹泻等。

CHRISTOPHE等^[5]报道长期采用阿德福韦酯治疗(剂量10 mg,疗程>48周),在肾功能良好的患者用药后发生肾功能损害的总体危险性较低;FONTAINE等^[6]报道在本身有肾损害危险因素,基础肾功能不全者或正在使用对肾功能有影响的药物,如环孢素、他克莫司、氨基苷类、万古霉素和非甾体抗炎药,可能引起肾功能损害。因此,所有患者在阿德福韦酯治疗过程中都要定期监测肾功能。

1.4 药动学 口服阿德福韦酯生物利用度高,在健康志愿者和CHB患者中差异无显著性,进食不影响阿德福韦酯吸收和代谢。SOKAL等^[7]报道阿德福韦酯经细胞外激酶转化为阿德福韦后,在血液中的 $t_{1/2}$ 为5~7 h,并通过肾脏排泄;进入细胞后形成的代谢活性物二磷酸阿德福韦,其 $t_{1/2}$ 为16~18 h。TERRAULT等^[8]报道肝功能不全和轻度肾功能不全对药物代谢无明显影响,中、重度肾功能不全和血液透析患者需延长药物间隔时间。内生肌酐清除率正常者,每24 h调整剂量10 mg;肌酐清除率 $\geq 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,每48 h调整剂量10 mg;肌酐清除率20~49 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$,每72 h调整剂量10 mg;肌酐清除率 $< 19 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,每7 d调整剂量10 mg。此外,中度

[收稿日期] 2010-03-26

[作者简介] 朱杰东(1979-),男,浙江宁海人,药师,学士,从事药品调剂工作。电话:0571-56722157, E-mail: zjzd1979@126.com

和重度肝损害对阿德福韦酯的药动学影响不大,不需调整剂量。食物不影响阿德福韦酯的药动学。

1.5 药物相互作用 阿德福韦酯在人体内快速转化为阿德福韦。阿德福韦酯对人体 CYP₄₅₀ 酶,包括 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及 CYP3A4 无抑制作用,也不是这些酶的作用底物。因此与由 CYP₄₅₀ 介导的其他药物之间发生相互作用的可能性很小。阿德福韦通过肾小球滤过和肾小管主动分泌的方式经肾脏排泄。因此,阿德福韦酯与其他经肾小管主动分泌的药物或改变肾小管分泌功能的药物合用可能增加阿德福韦酯或合用药物的血清浓度。

2 阿德福韦酯的临床应用

2.1 单独应用 治疗乙型肝炎病毒,初治应选择强效低耐药的药物进行单药治疗,所以最好选择恩替卡韦(ETV)或替诺福韦酯(TDF)。对于阿德福韦酯,单独用药一般用于阿德福韦酯敏感的 HBV 变异株或病情不是很严重,且肾功能良好患者的初始用药。文献报道^[9-10]阿德福韦酯治疗伴有病毒复制的乙型肝炎并肝硬化患者的临床疗效,结果表明阿德福韦酯可抑制病毒复制,改善肝功能,阻止病情发展,提高生活质量。

2.2 联合其他核苷类药物 阿德福韦酯通常被作为抗病毒药物发生耐药后的被联合用药,目前联合用药主要见于拉米夫定(LAM)或左旋脱氧胸腺嘧啶核苷(LdT)等治疗失败或失代偿性肝硬化患者的治疗,以 LAM(或 LDT)联合阿德福韦酯进行挽救治疗。LAM 联合阿德福韦酯可提高对病毒的抑制能力,减少耐药^[11-12]。初步临床研究表明,初始联用 LAM/阿德福韦酯,第 104 周 HBV-DNA 的下降幅度 < 200 拷贝·mL⁻¹ 的比例及耐药率均显著优于单用 LAM 组。HANNON 等^[13]报道,小剂量阿德福韦酯联合 LAM 治疗 52 或 64 周,未见显著肾功能损伤,但联合治疗的安全性需进一步确认^[14]。

2.3 联合其他药物 目前有很多关于阿德福韦酯与其他药物尤其是中药联合使用提高疗效的报道。HUI 等^[15]研究了阿德福韦酯与抗肿瘤药恩曲他滨临床合用 96 周对 HBV 的作用,研究表明合用比单用阿德福韦酯作用更优。李玲等^[16]研究报道了阿德福韦酯联合胸腺五肽治疗慢性乙型肝炎 HBV-DNA 转阴率明显高于单用阿德福韦酯。赵端壁^[17]比较阿德福韦酯联合苦参素治疗与单用阿德福韦酯对 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效,联合组治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎,安全性与耐受性良好,其在 HBeAg/抗 HBe 血清转换率和 HBV-DNA 转阴率的疗效上显著优于单用组。此外,还有很多关于阿德福韦酯联合具有调整免

疫或保肝、支持或对症的中药如安络化纤丸、强肝胶囊、疏肝健脾补肾方、四君子汤等以有效改善肝功能、减轻肝纤维化程度、缓解临床症状及提高患者的生活质量^[18]。

3 阿德福韦酯的临床前研究进展及展望

目前,市场上核苷类药物抗病毒作用或多或少在耐药、毒性和药效方面存在一定的缺点,并且随着现有核苷类药物的使用,出现新的耐药株^[19]。所幸有一系列核苷类药物的候选化合物正在研究中,陈琨等^[20]报道具有潜在的有选择和特异性的抗 HBV 作用药物,给乙肝病毒的治疗带来新希望。YADAV 等^[21]通过核苷类药物对突变耐药株的分子动力学等研究,从而设计新类似物或对已知活性物的碱基和糖环进行修饰,为解决耐药提供了新的途径。

阿德福韦酯应用于抗乙肝病毒治疗,存在因药物生物利用度低、肾脏药物蓄积、毒副作用明显等问题^[22-23]。缪静等^[24]在改变药物剂型或给药途径方面作了研究,通过选择具有细胞浆靶向特性的固体脂质纳米粒载体技术研究阿德福韦酯的新型给药方法,发现阿德福韦酯经固体脂质纳米粒转运后,药物疗效增强,在抗乙肝病毒靶向治疗中体现出良好的应用前景。VAVROVA 等^[25-26]研究了阿德福韦酯经皮局部给药体系,并评价了渗透促进剂 DDAK 等对阿德福韦酯经皮局部给药的促进作用。

[DOI] 10.3870/yydb.2010.10.024

[参考文献]

- [1] QAQISH R B, MATTES K A, RITCHIE D J. Adefovir dipivoxil: a new antiviral agent for the treatment of hepatitis B virus infection[J]. *Clin Ther*, 2003, 25(12): 3084-3099.
- [2] HA N B, GARCIA R T, et al. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil[J]. *Hepatology*, 2009, 50(3): 727-734.
- [3] 王海生,孙德清,范晓鹏,等. 健康志愿者单次口服阿德福韦酯片的安全性及耐受性研究[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2005, 19(4): 375-379.
- [4] TSENG K C, CHENG P N, WU I C, et al. HBV DNA level as an important determinant of E antigen seroconversion of chronic hepatitis B during adefovir dipivoxil therapy [J]. *Hepatogastroenterology*, 2009, 56(91-92): 813-818.
- [5] CHRISTOPHE H, STEPHANE C, MAGALI B A, et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil 20 mg daily in HBeAg-positive patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus and a suboptimal virological response to adefovir dipivoxil 10 mg daily [J]. *J Hepatology*, 2007, 46(5):

- 791-796.
- [6] FONTAINE H, VALLET-PICHARD A, CHAIX M L, *et al.* Efficacy and safety of adefovir dipivoxil in kidney recipients, hemodialysis patients, and patients with renal insufficiency[J]. *Transplantation*, 2005, 80(8):1086-1092.
- [7] SOKAL E M, KELLY D, WIRTH S, *et al.* The pharmacokinetics and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Clin Pharmacol*, 2008, 48(4):512-517.
- [8] TERRAULT N A, TRAN T T, SCHIFF E, *et al.* Pharmacokinetics of tacrolimus co-administered with adefovir dipivoxil to liver transplant recipients[J]. *Liver Int*, 2009, 29(8):1178-1183.
- [9] HADZIYANNI S J, TASSOPOULO N C, HEATHCOTE E J, *et al.* Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(6):1743-1751.
- [10] 王春彦, 张洪霞. 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝硬化 36 例疗效分析[J]. *新医学导刊*, 2009, 8(1):33-34.
- [11] PELLICELLI A M, BARBARO G, FRANCAVILLA R, *et al.* Adefovir and lamivudine in combination compared with adefovir monotherapy in HBeAg-negative adults with chronic hepatitis B virus infection and clinical or virologic resistance to lamivudine: a retrospective, multicenter, nonrandomized, open-label study[J]. *Clin Ther*, 2008, 30(2):317-323.
- [12] YATSUJI H, SUZUKI F, SEZAKI H, *et al.* Low risk of adefovir resistance in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir plus lamivudine combination therapy: two-year follow-up[J]. *J Hepatol*, 2008, 48(6):923-931.
- [13] HANNON H, BAGNIS C I, BENHAMOU Y, *et al.* The renal tolerance of low-dose adefovir dipivoxil by lamivudine-resistant individuals co-infected with hepatitis B and HIV[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(2):386-390.
- [14] AKMAN S A, KOSE S, HALICIOGLU O. Lamivudine and adefovir resistance in children and young adults with chronic hepatitis B[J]. *Int J Infect Dis*, 2009, (6). [Epub ahead of print].
- [15] HUI C K, ZHANG H Y, BOWDEN S, *et al.* 96 weeks combination of adefovir dipivoxil plus emtricitabine vs. adefovir dipivoxil monotherapy in the treatment of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2008, 48(5):714-720.
- [16] 李玲, 王宇明. 阿德福韦酯联合胸腺五肽治疗慢性乙型肝炎初探[J]. *免疫学杂志*, 2008, (1):103-105.
- [17] 赵端壁. 阿德福韦酯与苦参素联合治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. *实用医学杂志*, 2008, 24(1):117-118.
- [18] 丁永昌, 杨琦, 周红梅, 等. 阿德福韦酯联合安络化纤丸治疗慢性乙型肝炎肝硬化 100 例[J]. *临床药学*, 2008, 28(3):124.
- [19] WANG Y Z, XIAO J H, RUAN L H, *et al.* Detection of the rtA181V/T and rtN236T mutations associated with resistance to adefovir dipivoxil using a ligase detection reaction assay[J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 408(1-2):70-74.
- [20] 陈琨, 欧阳贵平, 任志尧, 等. 核苷类抗乙肝病毒药物研究最新进展及其合成方法[J]. *精细化工中间体*, 2008, 38(2):16-22.
- [21] YADAV V, CHU C K. Molecular mechanisms of adefovir sensitivity and resistance in HBV polymerase mutants: a molecular dynamics study[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14(16):4313-4317.
- [22] QAQISH R B, MATTES K A, RITCHIE D J. Adefovir dipivoxil: a new antiviral agent for the treatment of hepatitis B virus infection[J]. *Clin Ther*, 2003, 25(12):3084-3099.
- [23] TAN J, DEGERTEKIN B, WONG S N, *et al.* Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations[J]. *J Hepatol*, 2008, 48(3):391-398.
- [24] 缪静, 张幸国, 姜赛平, 等. 阿德福韦酯固体脂质纳米粒体外抗病毒药效研究[J]. *中国药理学杂志*, 2009, 11(1):57-60.
- [25] VAVROVA K, LORENCOVA K, NOVOTNY J, *et al.* Permeation enhancer dodecyl 6-(dimethylamino) hexanoate increases transdermal and topical delivery of adefovir: influence of pH, ion-pairing and skin species[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 70(3):901-907.
- [26] VAVROVA K, LORENCOVA K, KLIMENTOVA J, *et al.* Transdermal and dermal delivery of adefovir: effects of pH and permeation enhancers[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69(2):597-604.