

阿德福韦酯联合拉米夫定治疗 耐拉米夫定慢性乙型肝炎 28 例

陈爱萍, 黄宏双, 肖艳

(江汉油田总医院感染科, 湖北潜江 433124)

摘要 **目的** 对拉米夫定治疗后出现 YMDD 变异的慢性乙型肝炎患者采用阿德福韦酯联合拉米夫定治疗或单用阿德福韦酯治疗, 观察其临床疗效及安全性。**方法** 将 82 例拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎患者随机分为 A、B、C 组。A 组 28 例采用阿德福韦酯联合拉米夫定治疗, 疗程 48 周; B 组 28 例采用阿德福韦酯联合拉米夫定治疗 12 周后改用阿德福韦酯治疗 36 周; C 组 26 例单用阿德福韦酯治疗 48 周。阿德福韦酯: 每次 10 mg, po, qd; 拉米夫定: 每次 100 mg, qd。**结果** 在治疗 48 周末, A 组患者血清 HBV-DNA 阴转率 82.1%, B 组为 64.2%, C 组为 38.4%, A 组与 C 组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 10.423, P < 0.01$)。A 组血清 HBeAg/HBeAb 血清转换率为 28.5%, B 组为 17.8%, C 组为 7.7%, A 组与 C 组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 3.895, P < 0.05$)。A 组丙氨酸氨基转移酶复常率为 82.1%, B 组为 71.4%, C 组为 46.1%, A 组与 C 组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.657, P < 0.01$)。3 组均未出现 YMDD 变异, C 组出现 2 例 rtA181V 变异。**结论** 阿德福韦酯联合拉米夫定治疗拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎优于单用阿德福韦酯, 值得推广应用。

关键词 阿德福韦酯; 拉米夫定; 耐药; 肝炎, 乙型, 慢性

中图分类号 R978.7; R512.62

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2012)04-0429-02

慢性乙型肝炎是一个严重危害人民健康的常见病和多发病, 治疗的关键是清除或长期抑制乙型肝炎病毒复制。核苷(酸)类抗病毒药物能有效抑制 HBV-DNA 复制, 使患者获得病毒学、肝脏生化功能和肝组织学的改善^[1]。但随着用药时间的延长, 出现病毒变异的概率增加。长时间应用拉米夫定出现慢性乙型肝炎对拉米夫定的耐药问题。阿德福韦酯能有效抑制 HBV-DNA 复制, 且对拉米夫定耐药性变异有抗病毒活性, 耐药变异性低。2007 年 3 月~2009 年 9 月, 笔者比较 3 种治疗方法的疗效和安全性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 在门诊和住院经拉米夫定治疗后出现 YMDD 变异的慢性乙型肝炎患者 82 例, 其中男 50 例, 女 32 例, 年龄 20~52 岁, 平均 (39.3±6.5) 岁, 所有患者的诊断均符合 2000 年《病毒性肝炎防治方案》的诊断标准^[2]。入选病例条件: ①所有病例均曾应用拉米夫定治疗 >6 个月; ②血清 HBV-DNA 转阴后出现 HBV-DNA 反弹至 HBV-DNA >1.0×10⁵ 拷贝·mL⁻¹, 伴丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) >2 倍正常值上限; ③乙肝病毒血清标志物为 HBsAg、HBeAg、HBcAb 阳性; ④所有病例均经实验室证实有 YMDD 变异; ⑤排除重叠丙型或丁型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒感染, 失代偿期肝硬化, 并发酒精性、代谢

性或自身免疫性肝病等; ⑥没有应用免疫调节药、其他核苷类似物或半年内应用干扰素者。所有患者均被告知需长期服药, 病毒耐药时可能出现的不良反应及病情变化, 并签署知情同意书。82 例患者按病情程度一致、性别相同和年龄相近随机分为 A、B、C 3 组, A 组 28 例, B 组 28 例, C 组 26 例。3 组患者的临床基线水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 在常规治疗的基础上, A 组采用阿德福韦酯联合拉米夫定治疗, 阿德福韦酯, 每次 10 mg, po, qd, 拉米夫定, 每次 100 mg, qd, 疗程 48 周; B 组采用阿德福韦酯与拉米夫定联合治疗 12 周, 后单用阿德福韦酯治疗 36 周; C 组单用阿德福韦酯治疗 48 周。

1.3 观察指标 于治疗第 0, 12, 24, 48 周末检测患者 HBV-DNA、肝炎血清学标志物、肝功能、肾功能、血常规、血清肌酸磷酸激酶、尿常规等指标及患者病情变化和不良反应。

1.4 疗效判定标准 观察 ALT 复常率和 HBV-DNA 转阴率、HBeAg/HBeAb 血清转换率。

1.5 统计学方法 计数资料用 χ^2 检验, 计量资料用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBV-DNA 转阴情况 结果见表 1。

2.2 HBeAg/HBeAb 血清转换情况 结果见表 2。

2.3 ALT 复常率 结果见表 3。

2.4 不良反应 在治疗过程中, 所有患者均未出现明显不良反应, 少数患者出现头昏、乏力、腹胀等不适, 未中断治疗, 未出现肾功能异常及血清肌酸磷酸激酶升

收稿日期 2011-10-12 修回日期 2011-11-26

作者简介 陈爱萍 (1969-), 女, 湖北英山人, 副主任医师, 学士, 从事感染性疾病诊治工作。电话: (0) 13997969148, E-mail: 327720996@qq.com。

高。治疗结束时, C 组出现 rtA181V 变异 2 例 (7.1%), A、B 组无一例病毒变异。

表 1 3 组治疗不同时间点 HBV-DNA 转阴率的比较

组别	例数	12 周		24 周		48 周	
		例	%	例	%	例	%
A 组	28	6	21.4	17	60.7	23	82.1 ^{*1}
B 组	28	5	17.9	12	42.9	18	64.3
C 组	26	4	15.4	8	30.8	10	38.5

与 C 组比较, $\chi^2 = 10.423, ^*1P < 0.01$

表 2 3 组治疗不同时间点的 HBeAg/HBeAb 血清转换率的比较

组别	例数	12 周		24 周		48 周	
		例	%	例	%	例	%
A 组	28	0	0.0	4	14.3	8	28.6 ^{*1}
B 组	28	0	0.0	2	7.1	5	17.9
C 组	26	0	0.0	1	3.8	2	7.7

与 C 组比较, $\chi^2 = 3.895, ^*1P < 0.05$

表 3 治疗不同时间点 ALT 复常率的比较

组别	例数	12 周		24 周		48 周	
		例	%	例	%	例	%
A 组	28	10	35.7	15	53.6	23	82.1 ^{*1}
B 组	28	8	28.6	12	42.9	20	71.4
C 组	26	7	26.9	9	34.6	12	46.2

与 C 组比较, $\chi^2 = 7.657, ^*1P < 0.01$

3 讨论

拉米夫定在我国上市已十余年, 在临床上应用广泛, 显著提高患者的生存率, 然而随着拉米夫定应用时间的延长, 慢性乙型肝炎 1~4 年的耐药率分别高达 14%, 38%, 49%, 66%^[3]。耐药性慢性乙型肝炎的治疗出现一些困难。

阿德福韦酯是一种单磷酸腺苷的无环核苷类似物, 在细胞激酶的作用下被磷酸化为有活性的代谢产物, 即阿德福韦二磷酸盐, 此产物与酶的自然底物三磷酸脱氧腺苷竞争, 抑制 HBV-DNA 聚合酶, 或通过整合到病毒 DNA 链, 使其发生链终止^[4-6]。体内外研究证明阿德福韦酯对 HBV-DNA 野株型和 YMDD 变异株均有显著的抑制作用。拉米夫定治疗后出现 YMDD 变异位点主要是 rtM204V/I, 可阿德福韦酯的耐药变异位点主要是 rtA181V 和 rtN236T, 两者的耐药位点不交叉, 可提高耐药基因屏障。但对于拉米夫定治疗出现 YMDD 变异耐药患者, 是拉米夫定联用阿德福韦酯,

还是阿德福韦酯取代拉米夫定治疗目前讨论较多。

核苷(酸)类似物发生耐药突变时的早期加药救助治疗方案优于换药的方案, 并且根据临床耐药管理时间前移的观念, 早期加药救治已成为处理耐药发生这一临床特殊情况的基本方案。这在亚太肝病协会《慢性乙型肝炎管理指南》(2008 年版) 中被推荐^[7]。对于规则单药治疗, 已有证据证明出现耐药者, 推荐选择应用两种或以上无交叉耐药的核苷类似物联合治疗, 以减少发生多药耐药的风险^[8,9]。

本资料显示阿德福韦酯和拉米夫定联合治疗组 HBV-DNA 阴转率、HBeAg/HBeAb 血清转换率及 ALT 复常率均高于单用阿德福韦酯, 且优于两药联用 12 周后单用阿德福韦酯组。而单用阿德福韦酯出现 2 例病毒变异, 而联合用药未出现病毒变异病例, 故采用拉米夫定和阿德福韦酯联合治疗可减少或延缓耐药的发生较单用阿德福韦酯治疗更安全有效。辅助治疗解决病毒耐药性的问题, 使乙肝病毒得到持续控制, 且使用方便, 疗效确切, 不良反应少, 有很好的安全性, 使阿德福韦酯的长期用药效果得到提升, 值得推广应用。

参考文献

- [1] 姚光弼, 王宝恩, 崔振宇, 等. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎三年疗效观察 [J]. 中华内科杂志, 2003, 42 (6): 382-387.
- [2] 中华医学会肝病分会, 感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 [J]. 中华传染病杂志, 2005, 23 (6): 421-431.
- [3] 周伟, 薛博瑜. 慢性乙肝抗病毒治疗药物进展 [J]. 中国中医药咨讯, 2011, 3 (8): 341-342.
- [4] 茅益民, 曾民德. 抗乙型肝炎病毒性肝炎新药——阿德福韦酯 [J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12 (1): 61-62.
- [5] 邱源旺, 黄利华, 胡泰洪. 3 种方案治疗代偿期肝硬化 YMDD 变异患者的成本-效果分析 [J]. 中国现代应用药学, 2010, 27 (6): 548-551.
- [6] 汪荣华, 曹恒斌, 杨水新. 阿德福韦酯的研究进展 [J]. 医药导报, 2011, 30 (6): 739-742.
- [7] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B [J]. J Hepatol, 2009, 50 (3): 227-242.
- [8] VILLENEUVE J P, DURANTEL D, DURANTEL S, et al. Selection of a hepatitis B virus strain resistant to afevovir in a liver transplantation patient [J]. J Hepatol, 2003, 39 (6): 1085-1089.
- [9] YIM H J, HUSSAIN M, LIU Y, et al. Evolution of multi-drug resistant hepatitis B virus during sequential therapy [J]. Hepatology, 2006, 44 (5): 703-712.

DOI 10.3870/yqdb.2012.04.007