

# 从循证医学看拉米夫定抗乙型肝炎病毒的临床应用

杨永华

循证医学是临床医学的新模式,强调最佳临床证据、专业知识和经验、患者需求相结合,三者相辅相成,缺一不可。拉米夫定在我国的应用正是循证医学在临床实践中的具体范例。

我国是乙型肝炎高发区,慢性乙型肝炎患者达 3000 万,每年死于肝硬化、肝癌的患者约 50 万,因肝炎造成的直接经济损失每年超过 500 亿人民币。除了经济负担外,乙型肝炎还对患者的生活质量和期望寿命造成严重影响,极大地制约了经济发展和人们生活水平的提高,患者迫切需要安全、有效、方便、经济的治疗药物和方法。

国内外临床实践已达共识,乙型肝炎治疗目标是最大限度地长期抑制或消除乙型肝炎病毒(HBV),实现此目标的关键是长期进行抗病毒治疗<sup>[1]</sup>。现国内外公认的乙型肝炎抗病毒治疗的药物有两大类:干扰素类和核苷(酸)类似物。

拉米夫定是我国批准治疗慢性乙型肝炎的第一种口服核苷类似物,因其经济、方便及良好的安全性、耐受性、高性价比,上市后一度被广泛应用。随着临床实践的深入,逐渐发现了其所致的各种不良反应,经总结丰富详实的临床经验及证据,提出了各种优化方案,本文在此从循证医学角度予以总结和回顾。

## 一、拉米夫定正式成为我国抗病毒药物的循证医学历程

拉米夫定是在筛选抗 HIV 药物的研究中发现其可显著抑制 HBV 复制而研发的。1998 年被用于美国慢性乙型肝炎患者的初始治疗,1 年后获得理想的组织学、病毒学和生化学改善且具有良好的耐受性<sup>[2]</sup>。1999 年由国家食品药品监督管理局批准,在我国 5 个医院对进口拉米夫定治疗慢性乙型肝炎进行多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 12 周临床试验,结果表明其能显著降低慢性乙型肝炎患者血清 HBV DNA 水平,促进 ALT 复常,且不良反应较轻<sup>[3]</sup>;12 周后接受开放标记的拉米夫定治疗 2 年,再次证明每日 1 次的口服治疗方案对中国慢性乙型肝炎患者有效<sup>[4]</sup>,随之其国产化进程加速。2002 年完成了国产拉米夫定 2200 例乙型肝炎患者Ⅳ期临床试验,结果与Ⅲ期临床试验所应用的进口拉米夫定在疗效、安全性方面均无显著差异<sup>[5]</sup>。2003 年 6 月,拉米夫定获准在中国长期生产,并完成了其在国内研发和生产的一系列程序。

## 二、拉米夫定临床广泛应用的循证医学证据

### 1. HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者:针对该类患者的对照和队列研究显示<sup>[6]</sup>,

拉米夫定能够迅速抑制 HBV 复制,有效降低病毒载量,改善肝组织炎症坏死病变,延缓肝纤维化进程,其耐受性良好,安全性高。同时,拉米夫定在发生 HBeAg 血清学转换后继续用药较立即停药的患者,HBV DNA 低于检测下限的比例更高,发生 ALT 升高的比例更低,耐药变异率亦较低<sup>[7]</sup>。

2. 慢性乙型肝炎后肝硬化者:慢性乙型肝炎是一种进展性疾病,5 年内有 12% ~ 20% 发展为肝硬化,代偿期肝硬化者有 20% ~ 23% 发展为失代偿期肝硬化,6% ~ 15% 发展为肝癌。研究证明,拉米夫定治疗严重肝纤维化和肝硬化患者,可明显减少疾病进展至失代偿期肝硬化和肝癌的比例<sup>[8]</sup>。

3. 肝硬化失代偿期拟接受肝移植和肝移植后患者<sup>[9]</sup>:失代偿期肝硬化患者在等待肝移植期间,应用拉米夫定治疗可改善肝功能、延缓或减少肝移植并应终生治疗而不能停药。若初始即与阿德福韦酯联合治疗,可减少耐药发生。为避免移植肝再感染,将拉米夫定联合小剂量乙肝免疫球蛋白(HBIG)进行预防,可提高预防效果。

4. 接受化疗和免疫抑制剂治疗的 HBV 感染者:此类患者因合并恶性肿瘤而接受化疗或并发自身免疫性疾病或器官移植后接受免疫抑制剂治疗,可使 HBV 再激活或乙型肝炎复发甚至病情加重。临床研究显示,在化疗或应用免疫抑制剂治疗前,以拉米夫定进行预防优于早期和发病后治疗,能显著降低 HBV 复制、ALT 异常和肝炎恶化的发生且更经济、更安全<sup>[10]</sup>。

5. HBV 感染的儿童、孕妇:一项国际多中心的安慰剂双盲对照临床试验中,用拉米夫定溶液( $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,最大剂量 100 mg/d)治疗 287 例 2 ~ 17 岁、ALT  $\geq 1.3 \times \text{ULN}$  的慢性乙型肝炎儿童患者,疗程 52 周,HBeAg 血清学转换率为 25%,显著高于对照组(15%);治疗前 ALT  $\geq 2.0 \times \text{ULN}$  的患者 HBeAg 血清学转换率更高(35% vs 15%);治疗组和对照组的不良反应及发生率相似,提示拉米夫定治疗儿童慢性乙型肝炎效果与成人相似,是安全、有效的<sup>[11]</sup>。

血清 HBV DNA 高水平( $\geq 8 \log_{10} \text{ IU/ml}$ )的孕妇,易引起胎儿宫内感染和分娩时新生儿感染。国内外已有循证医学证据表明,在 HBIG 和乙肝疫苗常规免疫基础上,妊娠 26 ~ 32 周时加用拉米夫定有良好的阻断母婴传播效果,对母亲和婴儿安全性较好。

6. 阻止组织学进展与预防肝细胞癌的发生<sup>[8]</sup>:杰弗逊医学院的一项研究显示,应用拉米夫定治疗失代偿期肝硬化患者,有 42% 患者的 Child-Pugh 评分显著改善,证实拉米夫定治疗可延缓甚至逆转肝脏的纤维化,从而减少 HCC 的发生。既往单发小 HCC 即使接受局部治疗常出现复发或新发病灶,联合抗病毒治疗后极少再出现。

7. 严重急性或暴发性乙型肝炎患者:该类患者可发展为暴发性肝衰竭,须接受肝移植治疗,如果能够尽早接受拉米夫定治疗,可使病情快速恢复,并预防肝衰竭的发生<sup>[12]</sup>。

### 三、循证医学证据所示疗效的局限性及原因

临床证据表明,拉米夫定不能彻底清除患者体内的 HBV,只能暂时抑制 HBV 复制,停药后病毒可能反跳、引起复发,少数患者病情可能加重,甚至可能出现肝衰竭,须长期用药。拉米夫定应用时间越长,HBV 变异率愈高,病毒出现变异后拉米夫定疗效下降,出现病情进展。发生上述情形的主要原因:未严格掌握适应证、未选择合适的患者及恰当的治疗时机;未定期检测及随访,失去医学指导,不能及时发现不良事件并及时处理;应用拉米夫定过程中患者不遵从医嘱、随意停药或减量、由无经验的非专科医生或患者自行决定开始或停止拉米夫定治疗的时机;其他核苷(酸)药物出现前针对拉米夫定变异无药可用等。

### 四、根据循证医学证据进行疗效预测与合适患者的选择<sup>[13]</sup>

研究显示患者的基因型、年龄、巩固治疗时间、基线特征如基线 ALT 和 HBV DNA 水平、早期病毒学应答(治疗 12 周 HBV DNA 水平)以及治疗期间的 HBeAg 和 HBsAg 水平下降程度、肝硬化患者治疗前的肝功能均有一定预测作用。选择基线 ALT 较高、HBV DNA 水平较低者可提高 HBeAg 血清学转换率,提高抗病毒治疗效果。

### 五、根据循证医学证据不断改进优化治疗方案<sup>[14]</sup>

既往拉米夫定耐药后多采用换药的序贯治疗策略,但改用其他核苷类药物后耐药率明显增高,现耐药后多联合无交叉耐药的药物进行治疗,耐药率大大降低。

随后的研究显示基因型耐药时进行早期干预的疗效优于临床耐药,24 周疗效不佳时及时调整治疗方案较继续观察效果好。一组为期 7 年的临床研究证明,拉米夫定单药治疗 6 个月后,若 HBV DNA  $> 10^4$  拷贝/ml,则联合阿德福韦酯 10 mg/d 治疗 3 年的 YMDD 变异率显著降低。

新型优化治疗方案包括多种方法如与干扰素的联合、序贯治疗;核苷(酸)类似物的初始联合治疗;核苷(酸)类似物与干扰素以外的其他免疫调节剂联合治疗等。对未达到停药标准及停药后出现 HBV 复燃与疾病进展的慢性乙型肝炎患者,各种优化治疗有望进一步达到治疗终点或实现长期维持应答,阻止疾病进展。

总之,拉米夫定 10 多年的临床应用实践积累了大量的循证医学证据,如能审慎用药、审慎停药,及时接受医学监测,严格遵从专业医师的医嘱,可成为一种相对安全有效的抗 HBV 药物,应科学地评价其利弊。

## 参 考 文 献

- 1 中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华传染病杂志,2005,23(6):421-431.
- 2 Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine for the U. S. treatment of chronic hepatitis B patients in the initial. N Engl J Med,1999,341(17):1256-1263.
- 3 姚光弼, 王宝恩, 崔振宇, 等. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的多中心、随机双盲、安慰剂对照研究. 中华医学杂志,1999,112(5):387-391.
- 4 Yao GB. Management of hepatitis B in China. J Med Virol,2000,61(3):392-397.
- 5 姚光弼, 崔振宇, 姚集鲁, 等. 国产拉米夫定治疗 2200 例慢性乙型肝炎的Ⅳ期临床试验. 中华肝脏病杂志,2003,11(2):



103-108.

- 6 Yao GB, Wang BE, Cui ZY, et al. Lamivudine therapy in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B summarizes the results of 7 years. *J Digest Dis*, 2009, 10(2):131-137.
- 7 Fung J, Lai CL, Tanaka Y, et al. Comparison of Lamivudine treatment in chronic hepatitis B after HBeAg seroconversion the discontinuation with the continued. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(10):1940-1946.
- 8 Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, et al. Long-term lamivudine therapy on histological changes of liver. *Gastroenterology*, 2003;124(1):105-117.
- 9 Limquiaco J, Wong J, Wong V, et al. Lamivudine monotherapy in the prevention and adefovir dipivoxil rescue therapy in patients with chronic hepatitis B in the role of liver transplantation: a seven-year follow-up study. *J Med Virol*, 2009, 81(2):224-229.
- 10 Kohrt HE, Ouyang DL. Lamivudine to prevent the chemotherapy-induced further activity of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 24(10):1003-1016.
- 11 Jonas M, Little N, Gardner S, et al. Children's long-term lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B response durability and safety. *J Viral Hepat*, 2008, 15(1):20-27.
- 12 Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, et al. The safety and efficacy of Lamivudine in the treatment of severe acute or fulminant hepatitis B. *J Viral Hepat*, 2006, 13(6):256-263.
- 13 乙型肝炎病毒耐药专家委员会. 乙型肝炎病毒耐药专家共识. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2008, 2(2):90-98.
- 14 拉米夫定临床应用专家组. 拉米夫定优化治疗慢性乙型肝炎专家会议纪要. 肝脏, 2009, 14(2):167-169.

(收稿日期:2011-04-26)

(本文编辑:孙荣华)

杨永华. 从循证医学看拉米夫定抗乙型肝炎病毒的临床应用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2011, 5(4):499-502.

中华医学会