

· 述评 ·

重视核苷(酸)类似物的妊娠安全性

万漠彬

抗病毒是慢性乙型肝炎的根本治疗方法,其中核苷(酸)类似物是重要的治疗药物。目前已经批准用于治疗慢性乙型肝炎的核苷(酸)类似物药物包括拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦和替比夫定,有的药物正在进行临床试验,可望在不久后批准临床使用,包括克拉夫定(韩国已批准)、恩曲赛他平(已批准治疗 HIV/AIDS)和替诺福韦酯(已批准治疗 HIV/AIDS)等。这些药物直接作用于 HBV 的逆转录酶,有很强的抑制病毒复制作用。但所有这些药物都难以彻底清除病毒,需要长期治疗。慢性乙型肝炎在我国感染人数众多,其中包括许多育龄患者。因此,使用核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎时,妊娠安全性是医患共同关心的、也是临床不可回避的重要问题。关于核苷(酸)类似物妊娠安全性的研究文献有限,大多来自于动物实验研究,部分来自核苷(酸)类似物治疗 HIV/AIDS 的临床实践,目前尚缺乏较大样本数量的治疗慢性乙型肝炎的临床研究数据。2006 年 11 月美国国立卫生院(NIH)等组织有关专家举行一次关于慢性乙型肝炎临床处理专题讨论会,其中就核苷(酸)类似物的妊娠安全性进行了专题讨论^[1]。这是关于核苷(酸)类似物妊娠安全性比较深入的一次讨论,其内容有重要的临床指导意义。本文主要根据这次会议的讨论结果,结合当前有关文献和有限经验,讨论核苷(酸)类似物对于妊娠安全性的有关专家意见和个人的的一些粗浅认识,仅供临床参考。

一、核苷(酸)类似物按妊娠安全性分级

美国药品食品监督管理局(FDA)按妊娠安全性将药物分为五级:A 级药物指对照研究结果显示无损害胎儿的风险或这种可能性极小;B 级药物指动物研究结果显示无损害胎儿的风险,但未做关于人类的研究;C 级药物指动物实验研究结果显示有胚胎致畸作用,但未做关于人类的对照研究;D 级药物指有损害人类胎儿的风险,但使用药物获益大于风险;X 级药物指有损害人类胎儿的风险,且风险大于获益。一般来说,核苷(酸)类似物影响蛋白质代谢,对胚胎的发育和生长可能存在潜在的风险。动物实验表明,拉米夫定可通过被动转运穿过胎盘,增加早期胚胎死亡率,妊娠早期不宜使用本药,妊娠中晚期用药应权衡利弊。美国 FDA 对拉米夫定的妊娠安全性分级为 C 级。由于动物实验并未提示拉米夫定有致畸作用,最近美国 NIH 关于慢性乙型肝炎的专题研讨会中将拉米夫定重新分级为妊娠安全性 B 级^[1]。拉米夫定可经乳汁排泄(在母乳中的浓度与血浆中接近),哺乳妇女用药期间应暂停哺乳。阿德福韦酯对孕妇用药研究不充分,考虑临床应

作者单位:200433 上海市,第二军医大学长海医院感染科

通讯作者:万漠彬 Email: mobinwan@yahoo.com

用时应权衡利弊。美国 FDA 对阿德福韦酯的妊娠安全性分级为 C 级。国外动物实验研究结果显示,恩替卡韦有致畸性或胚胎毒性,但尚无妇女的对照研究,孕妇用药应权衡利弊。美国 FDA 对恩替卡韦的妊娠安全性分级为 C 级。动物(大鼠)实验结果表明,恩替卡韦可泌入乳汁,但缺乏人类的安全性研究资料。替比夫定属美国 FDA 妊娠安全性 B 级药物。临床前研究中无致畸性,且显示其对胚胎和胎仔发育无不良作用。对妊娠大鼠和家兔的研究显示替比夫定可通过胎盘。对大鼠和家兔的发育毒理学研究表明,在剂量达到每天 1000 mg/kg,暴露量分别高出人体治疗剂量的 6~37 倍时未观察到对胎仔有损害的证据。对妊娠妇女还没有对照良好的研究,在利益大于风险时可在妊娠期间使用。在大鼠实验中,替比夫定能通过乳汁分泌,如果哺乳妇女接受替比夫定治疗,建议不要进行母乳喂养。

由于动物实验中观察到的这些药物对胚胎和胎仔的毒性作用,并不一定提示这些动物生殖研究和人类有相同的结果,因此如果临床考虑这些药物对于孕妇和胎儿的潜在利益大于风险,则可以考虑在孕妇中使用。目前已经有少数关于妊娠妇女使用核苷(酸)类似物的临床报道,但例数还太少,不足以作为指南来推荐使用。

二、核苷(酸)类似物治疗过程中发生妊娠问题

由于核苷(酸)类似物需要长期治疗,因此在临床实践中育龄患者或配偶在治疗期间发生妊娠并不少见,主要见于未采取严格避孕措施而意外发生。其中包括接受治疗的男性患者的配偶受孕或接受治疗的女性患者妊娠。在以上关于拉米夫定、替比夫定等妊娠 B 级药物,尽管动物实验研究结果显示无胚胎致畸性,少数临床研究结果也未发现拉米夫定有胎儿致畸作用,但尚无足够证据来评价这些药物对于人类的安全性,不足以推荐可以在这些药物治疗期间妊娠。我国一项临床观察报道^[2],42 例育龄女性患者在接受拉米夫定治疗时意外受孕,1 例选择人工流产,2 例选择终止拉米夫定治疗,1 例失访,其余 38 例选择继续妊娠,并同时继续拉米夫定治疗。38 例患者继续治疗至 1 年时血清 HBV DNA 低于检测下限率为 92.1% (35/38), HBeAg 血清转换率为 26.3% (10/38), ALT 复常率为 73.2% (28/38), 耐药突变率为 11.4% (4/35)。无 1 例患者发生流产、早产、胎儿窒息、死胎、胎儿畸形,无 1 例新生儿发育不良及相关健康受损等状况。新生儿中有 12 例动态检测 HBV 标志物,12 个月时无 1 例 HBsAg 或 HBV DNA 阳性。这项研究结果显示,病情活动的慢性乙型肝炎育龄妇女接受拉米夫定治疗后能得到有效控制,病毒复制水平下降。治疗过程中发生意外妊娠后继续拉米夫定治疗病情仍稳定,未发现母婴安全性和对胎儿致畸性等问题,而且发生母婴垂直传播机会减少。当然,由于观察的病例数不够多,观察时间不够长,还需要有前瞻性和平行对照的研究来进一步证实这些结果。因此,在对慢性乙型肝炎患者接受核苷(酸)类似物治疗期间应当告诫患者或其配偶采用可靠的避孕措施。对于意外妊娠的患者,应当明确告知潜在的风险,由患者决定是否终止妊娠。由于终止核苷

(酸)类似物治疗可能出现病毒反跳,导致病情复发,甚至病情加重,而且不能排除用药期间已经发生的损害胎儿的潜在风险,因此不推荐终止抗病毒药物治疗。当前有限的临床研究结果提示,妊娠期间尤其在晚期妊娠期间接受拉米夫定治疗对孕妇和胎儿是安全的。因此,对于坚持要继续妊娠的孕妇患者,应当在加强观察的基础上继续拉米夫定治疗或由正在使用的其他核苷(酸)类似物改用拉米夫定治疗。接受治疗的患者分娩后仍应继续治疗,直至达到停药标准后才能停药观察。

三、关于妊娠患者核苷(酸)类似物治疗问题

育龄女性慢性乙型肝炎病毒感染者或慢性乙型肝炎患者妊娠期间出现肝炎发作,临床并不少见,应当进行及时有效的治疗,其中抗病毒是重要的治疗措施。过去在临床处理时仅采用护肝和对症治疗,但由于不能有效抑制病毒,常常导致病情不稳定,有的患者反复出现肝炎活动,严重者甚至发生失代偿或肝功能衰竭,特别是在妊娠晚期,对孕妇和胎儿的安全均构成威胁。因此,实施包括抗病毒在内的治疗是非常重要的。抗病毒治疗的药物选择与患者是否继续妊娠有关,对于要坚持继续妊娠的患者,不应推荐干扰素治疗。由于干扰素的抗增殖作用,可能影响胚胎发育。在权衡利弊和患者知情的情况下,可以考虑选择安全性较高的核苷(酸)类似物抗病毒治疗。有限的证据表明,在妊娠期间,特别是在妊娠后期使用拉米夫定对胎儿是安全的。对于妊娠3个月以上的患者,可以推荐拉米夫定治疗。根据替比夫定的临床前研究结果,妊娠妇女使用替比夫定治疗也应当是安全的,但缺乏安全性临床研究的支持证据。阿德福韦酯和恩替卡韦属于妊娠C级药物,由于动物实验研究结果提示有致畸作用,可能对人类妊娠或胎儿有潜在的风险,不推荐初治患者使用。使用拉米夫定或其他核苷(酸)类似物治疗的患者分娩后应当继续治疗,直至达到停药标准后才能停药观察。根据动物实验研究结果,拉米夫定和替比夫定可以通过乳汁分泌,因此,妊娠期间使用这些药物的患者分娩后应告诫不要母乳喂养。

四、关于使用核苷(酸)类似物阻断母婴HBV传播问题

母婴HBV垂直传播是高流行地区HBV传播的主要方式,阻断母婴传播推荐的方法是在婴儿出生后尽早注射乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白。大量的研究证实这种阻断传播的方法是切实可行和行之有效的,对于高病毒载量的孕妇是否可以联合其他方法来提高母婴传播阻断率,已经有过一些研究报道。Zonneveld等^[3]于8例高病毒血症(HBV DNA $\geq 1.2 \times 10^9$ 拷贝/ml)妊娠妇女最后一个妊娠月给予拉米夫定150 mg/d,婴儿出生后均接种乙肝疫苗。结果在婴儿12个月时,HBsAg和HBV DNA阳性者仅1例(12.5%),其余7例婴儿均抗-HBs阳性。而对照组中25例未经拉米夫定处理孕妇的婴儿中7例HBsAg阳性(28%),发生了垂直传播,这提示晚期妊娠妇女使用拉米夫定可减少垂直传播。亚洲一项随机双盲安慰剂对照的多中心临床试验对晚期妊娠妇女使用拉米夫定阻断母婴垂直传播进行评价^[4]。114例HBsAg阳性的晚期妊娠(32 \pm 2周)妇女被随机分为拉米夫

定组和对照组,分别接受拉米夫定(56例)100 mg,1次/d和安慰剂(58例)治疗,直到分娩后4周。所有出生后婴儿接受常规HBIG和乙肝疫苗接种。拉米夫定组婴儿1岁时HBsAg阳性率18%(10/56)、HBV DNA阳性率20%(11/56),而对照组婴儿HBsAg阳性率39%(23/59),HBV DNA阳性率46%(27/59),研究中未发现与拉米夫定相关的母婴安全问题,这提示晚期妊娠妇女使用拉米夫定可减少母婴垂直传播且安全有效。由于这些研究中患者数量较少,不能得出可以推荐使用拉米夫定用于阻断母婴传播的结论。希望有扩大样本数的类似研究来进一步证实这些结果。目前国内有少数医生使用拉米夫定阻断母婴传播,应当引起重视,必须考虑到潜在的风险。因为慢性HBV携带者妊娠妇女使用拉米夫定治疗后,在分娩时多数患者血清HBV DNA经PCR检测仍为阳性,并不能完全阻断传播;这些患者分娩后维持治疗一段时间应当停止治疗,但停药后可能出现病毒反跳导致肝炎发作,患者的安全风险增高;如果分娩后长期使用,达到停药标准的比率很低,发生耐药的几率则逐渐升高,同时治疗费用也明显增高。因此,权衡利弊,对于免疫耐受的慢性HBV携带者孕妇不应推荐用拉米夫定阻断母婴传播。

五、小结

核苷(酸)类似物通过影响蛋白质合成代谢,抑制病毒复制,可能对妊娠和胎儿发育有潜在的风险。迄今尚无大样本的严格设计的临床研究证实其妊娠安全性。只有在权衡利弊之后,当利益大于风险时才可考虑使用。一般来说,妊娠早期的风险大于妊娠中晚期,肝炎发作时治疗利益大于单纯阻断母婴传播的预防,妊娠B级药物的安全性可能大于妊娠C级药物。临床实践中应当告诫使用这类药物的育龄患者采取可靠的避孕措施,对于有抗病毒指征的妊娠患者在经过权衡后确定利益大于风险时可选择安全性较高的药物治疗,尽量避免为了单纯预防母婴传播目的使用这类药物。

参 考 文 献

- 1 Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, et al. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*, 2007, 45:1056-1075.
- 2 苏关关, 赵年丰, 方素华, 等. 慢性乙型肝炎患者妊娠期服用拉米夫定的安全性和抗病毒效果观察. *肝脏*, 2002, 7: 84-86.
- 3 Zonneveld M, Nunen AB, Niesters HGM, et al. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*. 2003, 10:294-297.
- 4 Xu WM, Cui YT, Wang L, et al. Efficacy and safety of lamivudine in late pregnancy for the prevention of mother-child transmission of hepatitis B: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hepatology*, 2004, 40(Suppl 4):272A.

(收稿日期:2007-08-31)

(本文编辑:王丹静)

万谟彬. 重视核苷(酸)类似物的妊娠安全性[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2008, 2(3): 127-130.