

• 短篇论著 •

恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎短期疗效观察

高庆伟 袁德胜 刘昕 王金荣

长期核苷(酸)类似物抗病毒治疗,耐药是必须要面临的一个重要问题,HBV 本身的复制特点使任何一种药物都无法避免耐药问题。基于病毒耐药的发生与病毒抑制程度密切相关,将病毒载量降至不可测水平可减少耐药发生的可能,因此可使用强效及具有高耐药基因屏障的药物,提高患者依从性,一旦早期应答不理想需及时换药以预防耐药发生。抗病毒是治疗慢性乙型肝炎的关键,国内外关于恩替卡韦的Ⅱ/Ⅲ期临床研究已有很多报告^[1,2],早期应答对于判断预期疗效至关重要,目前使用核苷(酸)类似物的线路图已被广泛应用,但其判断疗效的最短时间是12周。本研究详细观察了恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的早期应答效果,现报道如下。

一、资料与方法

随机选取50例符合2000年西安病毒性肝炎诊断标准和2005年慢性乙型肝炎防治指南的诊断标准^[3]的慢性乙型肝炎患者,其中男性34例,女性16例,平均年龄43.4岁,平均住院时间为8周。在常规应用护肝药物甘草酸二铵(江苏正大天晴药业)150 mg,1次/d静脉点滴;同时加用恩替卡韦(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H20052237)0.5 mg,1次/d餐前2 h口服;观察治疗前及治疗第2、4、6、8周时 HBeAg(雅培试剂)、HBsAg(雅培试剂)、HBV DNA(荧光定量)、A(血白蛋白)、CHE(胆碱酯酶)、ALT(丙氨酸转氨酶)、AST(天门冬氨酸转氨酶)、TBil(总胆红素)的变化。统计学方法采用四格表资料配对 *t* 检验。

二、结果

用药第2周,患者的生物化学指标与用药前无明显变化,HBeAg 和 HBV DNA 下降明显,随着用药时间延长,恩替卡韦的血药浓度逐渐稳定,HBsAg、HBeAg 和 HBV DNA 下降速度明显加快,肝脏合成、分泌和储备功能等生物化学指标亦在8周内逐渐恢复正常,详见表1。

讨论 慢性乙型肝炎的治疗主要包括抗病毒、免疫调节、抗炎保肝、抗纤维化和对症治疗,其中抗病毒治疗是关键,只要有适应证且条件允许就应进行规范的抗病毒治疗。恩替卡韦是环戊酰鸟苷类似物,具有很强的抗 HBV 作用,在体内首先转化为三磷酸盐然后发挥药理作用,其三磷酸盐在细胞内的半衰期约15 h,有充分时间发挥其抗病毒作用。通过与 HBV 多聚酶的天然底物(三磷酸脱氧鸟嘌呤

作者单位:116001 大连市,大连市第六人民医院

通讯作者:高庆伟 Email: gao-qingwei@163.com

呤核苷)竞争从而抑制 HBV 多聚酶的 3 种活性,即 HBV 多聚酶的启动,逆转录负链的形成和 HBV DNA 正链的合成。恩替卡韦对人体细胞 DNA 多聚酶和线粒体多聚酶的抑制作用较弱,对病毒的抑制不受基线 HBV DNA 水平的影响。Ⅱ/Ⅲ期临床研究表明,成人每日口服 0.5 mg 即能有效抑制 HBV DNA 复制,疗效优于拉米夫定^[1,2]。对中国人、日本人和白种人的血浆药物浓度曲线进行比较,发现恩替卡韦的代谢动力学相似^[6],服药后 1 h 血药浓度即达峰值,服药 10 d 后峰值达到稳态。稳态血药浓度曲线与药物剂量相关,药物最终由肾脏排泄^[4]。

表 1 恩替卡韦用药前后疗效比较

| | HBeAg(S/N) | HBeAg(S/W) | HBV DNA(拷贝/ml) | A(g/L) |
|--------|--------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|---------------------------|
| 用药前 | 199.25 ± 31.62 | 143.05 ± 128.47 | (3.22 ± 1.44) × 10 ⁷ | 38.85 ± 4.77 |
| 用药 2 周 | 214.76 ± 97.34 [△] | 98.41 ± 13.75 [*] | (4.52 ± 0.20) × 10 ⁵ * | 39.26 ± 4.96 [△] |
| 用药 4 周 | 194.50 ± 98.71 * | 66.41 ± 16.22 * | (6.54 ± 0.02) × 10 ⁴ ** | 40.72 ± 4.88 * |
| 用药 6 周 | 142.94 ± 73.77 * | 47.24 ± 5.18 * | (1.54 ± 0.07) × 10 ⁴ * | 40.71 ± 4.47 [△] |
| 用药 8 周 | 115.03 ± 55.96 * | 39.11 ± 5.75 * | (8.30 ± 0.46) × 10 ⁴ * | 41.68 ± 3.61 * |
| | CHE(U/L) | ALT(U/L) | AST(U/L) | TBil(μmol/L) |
| 用药前 | 6893.60 ± 1054.83 | 175.72 ± 98.74 | 116.78 ± 82.45 | 20.44 ± 8.07 |
| 用药 2 周 | 6930.08 ± 1765.03 [△] | 150.74 ± 59.97 [△] | 123.32 ± 55.46 [△] | 18.75 ± 9.06 [△] |
| 用药 4 周 | 6888.72 ± 1293.68 [△] | 93.67 ± 11.66 * | 68.65 ± 5.55 * | 16.66 ± 8.61 * |
| 用药 6 周 | 6913.44 ± 1893.00 [△] | 53.45 ± 3.16 * | 43.16 ± 9.94 * | 14.84 ± 4.25 [△] |
| 用药 8 周 | 7091.68 ± 1782.24 * | 40.19 ± 2.38 * | 42.53 ± 1.24 [△] | 18.92 ± 5.10 * |

注: *表示与前 2 周比较, $P < 0.01$; **表示与前 2 周比较, $P < 0.05$; [△]表示与前 2 周比较, $P > 0.05$

恩替卡韦是一种口服抗病毒药,用药后被迅速吸收,0.5 ~ 1.5 h 达到血浆峰浓度后,以双指数方式下降,达到终末清除半衰期约需 128 ~ 149 h。峰浓度和血药曲线下面积(AUC)均有明显的量效关系。每天给药一次,6 ~ 10 d 后可达稳态,累计量约为两倍,这表明其有效累积半衰期约为 24 h^[5]。通过竞争性抑制 HBV DNA 聚合酶参与新 HBV DNA 合成过程以终止新链合成,从而迅速显著地抑制 HBV DNA 的复制,使 HBV DNA 浓度下降,肝脏炎症减轻,促进肝功能恢复。观察结果显示,50 例慢性乙型肝炎患者应用恩替卡韦治疗 2 周时,生物化学指标与用药前无明显变化,HBeAg 和 HBV DNA 下降明显;随着用药时间延长,恩替卡韦血药浓度逐渐稳定,治疗效果开始显现,HBsAg、HBeAg 和 HBV DNA 下降明显加快,肝脏合成、分泌和储备功能等生物化学指标亦在 8 周内逐渐恢复正常。综上,恩替卡韦治疗慢性乙型病毒性肝炎的短期疗效已初步得到临床验证,结果安全、快速、有效,可作为治疗慢性乙型肝炎的首选药物。

参 考 文 献

- 1 姚光弼,张定凤,王宝恩,等. 恩替卡韦抗乙型肝炎病毒剂量和疗效的研究. 中华肝脏病杂志,2005,13:484-487.
- 2 Lai CL, Rosmawati M, Lao J, et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. Gastroenterology, 2002, 123: 1831-1838.
- 3 中华医学会肝病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志, 2005, 13: 881.
- 4 Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl

J Med, 2006, 354: 1001-1010.

5 中美上海施贵宝制药有限公司. 恩替卡韦片说明书. 2006, 11. 14.

6 姚光弼, 朱玫, 王宇明, 等. 恩替卡韦与拉米夫定治疗慢性乙型肝炎随机、双盲、双模拟对照研究. 中华内科杂志, 2006, 11: 891-895.

(收稿日期: 2008-06-10)

(本文编辑: 温少芳)

高庆伟, 袁德胜, 刘昕, 等. 替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎短期疗效观察[J/CD]. 中华实验和临床感染杂志: 电子版, 2008, 2(4): 327-329.