

恩替卡韦单药与拉米夫定联合阿德福韦治疗慢性乙型肝炎的回顾性分析

战寒秋¹ 孙娜¹ 刘慧¹ 王丽君¹ 杨玉英²

1 首都医科大学附属北京地坛医院药剂科 (北京 100015)

2 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合二科 (北京 100015)

【摘要】目的：比较恩替卡韦单药与拉米夫定和阿德福韦联合治疗慢性乙型肝炎的疗效。**方法：**选择 2008 年 10 月至 2012 年 3 月我院收治的慢性乙型肝炎患者 261 例，按 HBeAg 情况分为 HBeAg 阳性组和阴性组，分别比较两组内单药与联合治疗的疗效差异，对治疗前和治疗后 6 个月的 ALT 复常率、HBV DNA 转阴率以及 HBeAg 转阴率进行分析。**结果：**HBeAg 阳性组，单药和联合治疗的 ALT 复常率 (75% 和 75%) 和 HBeAg 转阴率 (4.7% 和 9.4%) 差异无统计学意义 ($P>0.05$)，但在 HBV DNA 转阴率 (82.8% 和 62.5%) 方面，单药效果优于联合治疗 ($P<0.05$)；HBeAg 阴性组中，单药和联合治疗的 ALT 复常率 (89.7% 和 76.0%， $P>0.05$)，但在 HBV DNA 转阴率 (97.4% 和 76.0%) 方面，单药效果优于联合治疗 ($P<0.05$)。**结论：**恩替卡韦单药与拉米夫定联合阿德福韦在治疗慢性乙型肝炎方面均有良好疗效，在 ALT 复常率和 HBeAg 转阴率方面的疗效差异无统计学意义，在 HBV DNA 转阴率方面，恩替卡韦单药疗效更好。

【关键词】 恩替卡韦；拉米夫定；阿德福韦；慢性乙型肝炎

【中图分类号】 R512.62; R978.7

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.06.004

Retrospective analysis of fentecavir only and lamivudine plus adefovir for chronic hepatitis B Zhan Han-qiu¹, Sun Na¹, Liu Hui¹, Wang Li-jun¹, Yang Yu-ying². 1 Department of pharmacy, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 2 Second Department of Integration of Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

【Abstract】Objective: To compare treatment outcome between monotherapy with entecavir and combination therapy with lamivudine plus adefovir in the treatment of chronic hepatitis B. **Methods:** 261 chronic hepatitis B patients, who received treatment in our hospital from October 2008 to March 2012, were divided into HBeAg(+) group and HBeAg(-) group. Each group contains monotherapy and combination therapy. Before and six months after treatment, the clinical data were recorded, including ALT normalization rate, hepatitis B virus(HBV) DNA clearance rate, and HBeAg clearance rate, to compare the treatment outcome between different therapies in each group. **Results:** After six months of treatment, the ALT normalization rate(HBeAg(+)group: 75% vs 75%; HBeAg(-)group: 89.7% vs 76.0%) had no significant difference between different therapies in both group($P>0.05$). The HBeAg clearance rate(4.7% vs 9.4%) showed no significant difference between the Entecavir only and lamivudine plus adefovir in HBeAg(+) group($P>0.05$). The HBV DNA clearance rate(HBeAg(+)group)82.8% vs 62.5%(HBeAg(-)group: 97.4% vs 76.0%) was significantly higher in entecavir only than in lamivudine plus adefovir ($P<0.05$). **Conclusion:** Both monotherapy with entecavir and combination therapy with lamivudine plus adefovir produce a good clinical effect in chronic hepatitis B patients. Monotherapy seems to have advantages in HBV DNA clearance rate.

【Key words】 Entecavir; Lamivudine; Adefovir; Chronic hepatitis B

慢性乙型肝炎是由乙型肝炎病毒 (HBV) 感染引起的慢性传染病, 目前全球有 3.5 亿感染者, 我国属于高流行地区, HBV 感染已成为影响国民健康的严重问题。从临床治疗角度讲, 持续抗 HBV 是慢性乙型肝炎治疗的关键。有效抑制 HBV DNA 复制的药物包括核苷类药物如拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦、替比夫定等和干扰素, 但不同抗病毒药物之间的疗效差别尚无明确定论。本文通过对 2008 年 10 月至 2012 年 3 月我院 1000 余例慢性乙型肝炎患者的治疗进行回顾性分析, 对恩替卡韦单药治疗和拉米夫定与阿德福韦联合治疗进行比较, 为临床合理选择治疗方案提供依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择我院 2008 年 10 月至 2012 年 3 月收治的慢性乙型肝炎患者, 诊断依据 2010 年版的《慢性乙型肝炎防治指南》的诊断标准^[1]。入选标准: ① 16 ~ 65 岁, 男女均可; ② HBV 感染史、乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 阳性和 (或) HBeAg 阴性; ③ HBV DNA $\geq 105\text{cpsL}^{-1}$ (HBeAg 阳性), 或 HBV DNA $\geq 104\text{cpsL}^{-1}$ (HBeAg 阴性); ④ 丙氨酸转氨酶 (ALT) 为 2 ~ 10 倍正常值; ⑤ 半年内未使用过免疫调节药物和抗病毒药物。排除有下列情况者: ① 感染甲、丙、丁、戊型肝炎病毒及艾滋病病毒; ② 合并肝癌、全身免疫性肝炎; ③ 血清肌酐超过正常值上限; ④ 白细胞计数小于 $3.5 \times 10^9\text{L}^{-1}$ 、血小板计数小于 $70 \times 10^9\text{L}^{-1}$; ⑤ 伴有其他严重疾病, 如严重心、肺疾病, 糖尿病, 胰腺炎, 食管胃底静脉曲张出血, 恶性肿瘤; ⑥ 妊娠、哺乳期妇女; ⑦ 至 2012 年 10 月 31 日未停药或换药。经上述条件筛选后, 符合标准者共 261 例。

1.2 分组和治疗方法

1.2.1 入选病例进行分组 按照 HBeAg 情况的不同, 分为 HBeAg 阳性组和 HBeAg 阴性组。每组内再根据治疗方法分为 HBeAg 阳性单药治疗 (128 例)、HBeAg 阳性联合治疗 (32 例)、HBeAg 阴性单药治疗 (76 例) 以及 HBeAg 阴

性联合治疗 (25 例)。

1.2.2 治疗方法 单药治疗方法为恩替卡韦 0.5mg, 每日 1 次, 口服; 联合治疗方法为拉米夫定 100mg, 每日 1 次, 阿德福韦 10mg, 每日 1 次, 口服。

1.3 观察指标

统计患者治疗前及治疗后 6 个月的 ALT、HBVDNA 及 HBeAg 情况, 分别在 HBeAg 阳性组比较单药治疗、联合治疗的 ALT 复常率、HBV DNA 转阴率及 HBeAg 转阴率, 在 HBeAg 阴性组比较单药治疗、联合治疗的 ALT 复常率及 HBV DNA 转阴率。

1.4 统计学方法

利用 SPSS17.0 统计软件包进行统计学分析, 组间基线水平比较采用秩和检验, 疗效结果比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线水平比较

由于入组例数差别较大, 观察指标的基线水平均为非正态分布, 因此采用秩和检验法对组间基线水平进行比较。结果显示, HBeAg 阳性组的单药治疗、联合治疗在基线 ALT、HBV DNA 及 HBeAg 方面的差异均无统计学意义; HBeAg 阴性组的单药治疗、联合治疗在基线 ALT 及 HBV DNA 方面的差异均无统计学意义。表明各组间基线水平无差别, 可进行治疗效果比较。各组基线数据见表 1。

2.2 HBeAg 阳性组治疗效果比较

治疗后 6 个月, HBeAg 阳性的单药治疗、联合治疗中, ALT 复常率和 HBeAg 转阴率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但在 HBV DNA 转阴率方面, 单药治疗效果优于联合治疗, 两者比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 HBeAg 阴性组治疗效果比较

治疗后 6 个月, 在 HBeAg 阴性组中, 单药治疗、联合治疗的 ALT 复常率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但在 HBV DNA 转阴率方面,

表 1 ALT、HBV DNA 及 HBeAg 的基线数据 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT/U · L ⁻¹	HBVDNA/cps · mL ⁻¹	HBeAg/S/CO
HBeAg (+) / 单药	166.06 ± 77.31	4.56E+7 ± 8.06E+7	773.65 ± 543.57
HBeAg (+) / 联合	176.35 ± 93.79	3.43E+7 ± 5.40E+7	679.33 ± 481.01
HBeAg (-) / 单药	206.51 ± 337.02	1.08E+7 ± 3.64E+7	—
HBeAg (-) / 联合	262.94 ± 347.58	2.21E+7 ± 8.80E+7	—

单药治疗效果优于联合治疗, 两者比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

3 讨论

慢性乙型肝炎抗病毒治疗的主要目的是持久抑制 HBV 复制, 从而降低病毒的感染性和致病性, 减轻肝脏坏死性炎症, 因此持续抑制病毒复制是慢性乙型肝炎治疗的关键^[2]。目前乙型肝炎的主要抗病毒治疗药物包括核苷类药物和干扰素制剂。核苷类药物口服方便, 是指南推荐的一线用药^[2]。拉米夫定是应用最广泛的核苷类药物, 但单药治疗耐药率高, 且长期用药患者依从性差, 不良反应多^[3], 阿德福韦与拉米夫定没有交叉的耐药变异位点, 联合用药可降低耐药率的发生, 提高抗病毒疗效^[4]。恩替卡韦抗病毒能力强, 耐药发生率很低, 国内外多中心研究结果均显示, 恩替卡韦单药治疗即可有效抑制 HBV 复制^[5-6]。

表 2 HBeAg 阳性组单药治疗、联合治疗方案的临床结局 [$n(\%)$]

治疗方案	例数	ALT 复常率	HBeAg 转阴率	HBV DNA 转阴率
单药治疗	128	96 (75.0)	6 (4.7)	106 (82.8)
联合治疗	32	24 (75.0)	3 (9.4)	20 (62.5)
χ^2		0.00	0.36	6.31
P		1.00	0.55	0.01

表 3 HBeAg 阴性组单药治疗、联合治疗方案的临床结局 [$n(\%)$]

治疗方案	例数	ALT 复常率	HBV DNA 阴转率
单药治疗	76	68 (89.7)	74 (97.4)
联合治疗	25	19 (76.0)	19 (76.0)
χ^2		1.84	9.03
P		0.18	0.03

本研究对拉米夫定联合阿德福韦与恩替卡韦单药治疗的效果进行回顾性分析, 结果显示, 在 ALT 复常率和 HBeAg 转阴率方面, 两种治疗方案的比较差异均无统计学意义; 而在 HBV DNA 转阴率方面, 无论 HBeAg 情况如何, 单药治疗均优于联合治疗。这一结果与已有文献报道不尽相同: 一项 120 例的研究分析表明, 拉米夫定与阿德福韦联合治疗与恩替卡韦单药治疗相比, 在 3、6、12、18 个月时, 两组的 ALT 复常率、HBeAg 转阴率和 HBV DNA 转阴率方面差异均无统计学意义^[7]; 另一项 56 例的研究分析表明, 治疗 36 周时, 单药组 ALT 复常率高于联合组, 差异有统计学意义, 治疗 24 和 36 周时, 单药组 HBV DNA 转阴率高于联合组, 差异有统计学意义, 而两组间的 HBeAg 转阴率差异无统计学意义^[8]。

值得注意的是, 由于在研究初期进行患者筛选时, 制定了严格的人选标准, 筛选完成后, 符合入组条件的病例较少, 并造成各组之间数量不均衡, 因此在研究之初对各组基线水平进行了同质性检验, 以确保研究结果具有可比性; 此外, 本研究所包含的治疗方案中, 恩替卡韦涉及 2 个厂家的品规, 阿德福韦涉及 4 个厂家的品规, 不同品规价格不同、患者分布情况差别较大, 无法进行统计学分析, 因此, 未能对两种治疗方案进行成本效果分析及敏感性分析。

综上所述, 拉米夫定联合阿德福韦与恩替卡韦单药治疗慢性乙型肝炎均能取得较好疗效, 恩替卡韦单药治疗在 HBV DNA 转阴率方面的疗效似乎更为显著。临床治疗方案应根据患者情况进行个体化选择。在长期疗效和药物经济学方面还需要大样本分析, 以更好地指导临床实践。

(下转 24 页)

不良反应的转归情况较好,但不良反应的高发生率仍会给患者带来心理和身体的双重负担。因此针对 AIDS 患者的个体情况、治疗方案和合并用药情况,进行密切监测,预防并及时处理药物不良反应,对保证 AIDS 患者抗病毒治疗效果有着很重要的临床意义。

由于患者数量和可收集的临床信息有限,本研究仅对发生不良反应的住院患者进行了分析,在发生不良反应的 AIDS 患者中其年龄分布、不良反应发生频率、不良反应与合并用药数量的关系等方面,还不能得出定论。此外,CD4⁺淋巴细胞计数是反映 AIDS 患者免疫功能及疾病进展的重要因素,由于患者在发生不良反应前后的 CD4⁺淋巴细胞计数不能准确获得,本研究未能纳入这一指标,要分析 CD4⁺淋巴细胞水平与 AIDS 患者发生不良反应之间的关系,还需要进行更深入的研究。

综上所述, AIDS 患者病情复杂,除 HAART 治疗外,往往存在针对机会性感染及合并症的治疗。抗 HIV 药物本身的毒副作用就多,加之合并用药复杂,毒副作用易叠加,患者代谢排泄负担重,这些都是药物不良反应的危险因素。在治疗过程中,应针对常见的药物不良反应进行密切监测,尽早判断是否存在药物不良反应并及时处理,才能保证 AIDS 患者的用药安全性和治疗依从性。

【参考文献】

[1] 张福杰. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册第 [M]. 3 版. 北

京: 人民卫生出版社, 2012: 77, 116.

- [2] 钟福华. 艾滋病在中国的流行特点、原因与防治对策 [J]. 预防医学情报杂志, 2007, 23(2): 200-204.
- [3] Mehta U, Durrheim DN, Blockman M, et al. Adverse drug reactions in adult medical inpatients in a South African hospital serving a community with a high HIV/AIDS prevalence: prospective observational study[J]. Br J Clin Pharmacol, 2007, 65(3): 396-406.
- [4] Lin D, Tucker MJ, Rieder MJ. Increased adverse drug reactions to antimicrobials and anticonvulsants in patients with HIV infection[J]. Ann Pharmacother, 2006, 40(9): 1594-1601.
- [5] 周林, 陈磊, 赖钰基, 等. TB/HIV 双重感染患者抗结核治疗药物不良反应分析 [J]. 中国防痨杂志, 2011, 33(2): 77-81.
- [6] World Health Organization. 2013 Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection[EB/OL]. [2013-06]. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/index.html>
- [7] Sean CS. Martindale: The complete drug reference[M]. London: Pharmaceutical Press, 2005: 625-662.
- [8] 高敬敬, 肖寒. 103 例艾滋病患者抗病毒治疗后药物不良反应观察 [J]. 中国当代医药, 2013, 20(8): 96-97.
- [9] 苏军汉. 792 例艾滋病患者抗病毒治疗后药物不良反应分析 [J]. 吉林医学, 2012, 33(21): 4541-4542.
- [10] Modayil RR, Harugeri A, Parthasarathi G, et al. Adverse drug reactions to antiretroviral therapy(ART): an experience of spontaneous reporting and intensive monitoring from ART centre in India[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2010, 19(3): 247-255.
- [11] 李宏, 王哲, 崔为国, 等. 艾滋病感染者抗病毒治疗的服药依从性及其相关因素的研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(7): 507-510.
- [12] Ammassari A, Trotta MP, Shalev N, et al. Beyond virological suppression: the role of adherence in the late HAART era[J]. Antivir Ther, 2012, 17(5): 785-792.
- [13] Rajesh R, Sudha V, Varma D, et al. Association between medication adherence outcomes and adverse drug reactions to highly active antiretroviral therapy in Indian human immunodeficiency virus-positive patients[J]. J Young Pharm, 2012, 4(4): 250-260.

(上接 19 页)

【参考文献】

- [1] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 [J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.
- [2] McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection[J]. Hepatol, 2009, 48(5): 45-55.
- [3] Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of Lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B[J]. Gastroenterol, 2003, 125(6): 1714-1722.
- [4] 庄辉, 翁心华. 核苷(酸)类似物抗病毒治疗慢性乙型肝炎的优化策略 [J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(4): 340-342.
- [5] Ghany MG, Feld JJ, Zhao X, et al. Randomised clinical trial:

the benefit of combination therapy with adefovir and lamivudine for chronic hepatitis B[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35(2): 1027-1035.

- [6] Chang TT, Gish RG, Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. N Engl J Med, 2006, 354(10): 1001-1010.
- [7] 姚仲彩. 拉米夫定联合阿德福韦酯与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎疗效 [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2010, 37(5): 309-311.
- [8] 严海明, 陈建华, 叶一农, 等. 拉米夫定联合阿德福韦酯治疗与恩替卡韦单药治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者 48 周疗效比较 [J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(7): 508-511.