

文章编号: 1672-3384 (2006) -04-0056-03

抗乙肝病毒新药——恩替卡韦

【作者】 李霖 李玉珍

北京大学人民医院 (北京 100044)

【中图分类号】 R978.7

【文献标识码】 B

慢性乙型肝炎是一种对生命有潜在威胁的疾病。目前全球有 20 多亿人感染乙型肝炎病毒, 其中约 3.5 亿人为慢性感染者。据 WHO 的数据显示, 全球每年有超过 50 万人死于原发性肝癌。而将近 80% 的原发性肝癌是由慢性乙肝引起的。在中国, 慢性乙型肝炎病毒的携带率高达 9.7%, 估计有 1.2~1.3 亿的慢性乙肝病毒感染者, 其中 25~45 岁年龄段的发病率最高, 每年约有 50 万人死于由乙型肝炎引起的原发性肝细胞肝癌 (HCC), 以及晚期肝硬化。世界卫生组织已将中国划为慢性乙型肝炎高发地区。

治疗慢性乙型肝炎的首要目标是清除或持久性抑制乙肝病毒 (HBV) 在体内的复制, 从而减轻肝脏炎症、坏死和纤维化病变, 减少和阻止肝硬化及肝细胞性肝癌的发生。抑制 HBV 复制的药物主要有干扰素和核苷类似物 2 大类。

恩替卡韦 (entecavir, ETV) 为环戊基鸟嘌呤核苷类似物, 其化学名称为 2-氨基-9-[(1S, 3R, 4S)-4-羟基-3-羟甲基-2-亚甲基环戊基]-1, 9-二氢-6H-嘌呤-6-酮-水合物, 结构式见图 1。

该药的片剂和口服液是由 Bristol - Myers Squibb 公司研发并已于 2005 年 3 月 29 日获得美国

食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市。2005 年 11 月 15 日经中国国家食品药品监督管理局批准在中国上市。

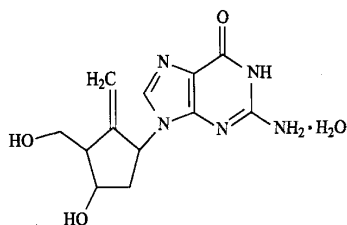
1 药理作用

ETV 经口服吸收后, 在细胞内磷酸激酶作用下磷酸化生成具有药物活性的三磷酸恩替卡韦 (ETV-TP), 通过与 HBV 多聚酶的天然底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷 (dGTP) 竞争, 抑制 HBV 多聚酶全部 3 个作用步骤: 启动、逆转录、DNA 依赖性合成, 并掺入到 HBV DNA 链上, 终止 DNA 链延伸和病毒的复制。

ETV 能够强效选择性抑制乙肝病毒复制, 也可抑制拉米夫定 (LVD) 引起的 YMDD 变异病毒株感染。在野生型 HBV 转染的人类 HepG2 细胞株中, ETV 在浓度为 4nM 时即可抑制 HBV DNA 合成, 对 LVD 耐药 HBV (rtL180M、rtM204V) 的 ETV 中位 EC₅₀ 值为 26nM。实际上 ETV 的抗病毒活性最强, 比其他核苷类似物如 LVD 和阿德韦酯 (ADV) 高出上千倍, 且对 HIV 无明显活性作用。试验表明 ETV-TP 对人体细胞 DNA 聚合酶和线粒体聚合酶亲和力和弱, 只选择性抑制 HBV 聚合酶。

2 临床药动力学

ETV 口服吸收良好, 口服 0.5mg, 0.5~1.5h 达到峰浓度, 最大峰浓度 (C_{max}): 4.3~6.7ng/mL, 曲线下面积 (AUC): 15~17.8ng/(h·mL)。在 0.1~1mg 剂量范围内, 1 次/d 给药 6~10d 后达到稳态, 累计量约为 2 倍, AUC、C_{max} 与剂量成比例增加, CLR 和 T_{max} 与剂量无关。此外, 食物对口服吸收也有一定的影响。

图 1 分子式: C₁₂H₁₅N₅O₃·H₂O 分子量: 295.3

药代动力学资料表明 ETV 血清蛋白结合力低(约13%),表观分布容积超过全身液体量,能广泛分布于各组织,且以肾脏内浓度最高。

ETV 不是细胞色素 P-450 酶系统的底物、抑制剂或诱导剂,且只进行少量Ⅱ期结合代谢。

稳态时,ETV 约 62%~73%经肾脏以原形清除。 $T_{1/2}$ 为 128~149h,在治疗剂量范围内,肾清除率与给药剂量无关,在 360~471mL/min 的范围内。肾小管分泌是消除的主要途径,此外还有肾小球滤过。

试验表明,肾功能损害患者的 ETV 清除率低,肝功能损害患者中的药代动力学特点与肝功能正常的健康对照者相同。ETV 的药代动力学特点不随性别、种族的不同而有显著性差异,其在儿童(<16岁)中的药代动力学尚未确定。

3 药物相互作用

理论上,抑制、诱导或通过 CYP450 酶系统的代谢的药物对 ETV 的药代动力学没有影响。试验表明 ETV 不影响抗 HIV 核苷反转录酶抑制剂的活性^[1],同时服用 ETV 与 LVD、ADV、替诺韦酯不会引起明显的药物相互作用。

4 药效学与临床试验

ETV 适用于病毒复制活跃,血清转氨酶 ALT 持续升高或肝脏组织学显示有活动性病变的慢性成人乙型肝炎的治疗。它的组织学改善与基线 HBV DNA 和 ALT 水平无关,这给基线 ALT 低水平患者的治疗带来了希望。ETV 的临床试验项目是目前为止规模最大的慢性乙型肝炎试验。

Ⅲ期临床试验的主要终点是比较第 48 周时,与基础水平相比,达到组织学改善,而且无纤维化病变恶化的各组患者的比例;以及反映患者应答水平的综合指数,即反映病毒抑制和生化改善的指标。

4.1 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎初治患者

AI463-022 是一项在 709 例 HBeAg 阳性慢性乙肝患者中进行的跨国、双盲、随机Ⅲ期临床研究。所有患者既往的核苷类似物治疗期不超过 12 周,患者随机分成 ETV 0.5mg/d 组($n=354$)和 LVD

100mg/d 组($n=355$),疗程是 52 周。第 48 周时结果表明,对 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎初治患者,无论是组织学改善、HBV DNA 的下降和转阴、还是抗病毒活性或持续应答率,ETV 都优于 LVD。患者治疗 52 周时部分应答者继续接受盲法治疗。结果表明:ETV 治疗 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎初治患者的疗效相对 LVD 更明显,而且当 LVD 治疗一年后如果效果不明显者不应继续服用 LVD。

4.2 对 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎初治患者

AI463-027 是一项国际多中心的随机双盲研究,638 例 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者随机双盲分为 ETV 0.5mg/d 组和 LVD 100mg/d 组,2 组患者人数为 1:1,疗程均为 52 周。结果显示,对 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎初治患者,在组织学改善、ALT 复常率、HBV DNA 的抑制和转阴、持续应答率等方面,ETV 均优于 LVD。

4.3 对 LVD 耐药的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者

AI463-026 试验是一项国际、随机、双盲研究。286 位 LVD 耐药患者按照 1:1 随机分组,ETV 1.0mg/d($n=141$)和 LVD 100mg/d($n=145$)治疗 52 周。结果显示,ETV 用来治疗 LVD 耐药的 CHB 患者,坏死性炎症的改善和纤维化的逆转以及 HBeAg 消失率、生化学和病毒学终点方面均优于继续服用 LVD。

4.4 HBV/HIV 共感染的 LVD 耐药患者

AI463-038 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照研究,68 例同时感染 HIV 和 HBV、接受 LVD 高活性抗反转录病毒治疗(HARRT)时复发 HBV 病毒血症的患者随机接受 ETV 或安慰剂治疗。治疗同时继续进行包括 LVD 的 HAART 治疗(LVD 0.3mg/d),在试验前 24 周按 2:1 随机双盲分成 ETV 1.0mg/d 组和安慰剂对照组,其后 24 周开放期均用 ETV。结果表明:对于 HBV/HIV 共感染的 LVD 耐药患者,ETV 在降低 HBV DNA 水平与 ALT 复常方面明显优于安慰剂组。

4.5 国内姚光弼等的 ETV-056 采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验,首次选择 LVD 治疗

失效的 CHB 病人 145 例, 按 4:1 比例随机分为 ETV 组 116 例, 安慰剂组 29 例。该研究结论是用 ETV 治疗用 LVD 失效的病人 12 周, 1.0mg/d 剂量在降低 HBV DNA 水平和 ALT 复常方面明显优于安慰剂, 且安全性良好。

5 用法用量

对成人和 16 岁以上青少年: LVD 治疗期间曾有乙肝病毒血症或已知 LVD 耐药突变的患者和核苷类药物初治患者 ETV 推荐用量分别是 1.0mg/d 和 0.5mg/d。由于此药主要经肾脏排除, 因此如果有与肾脏相关的疾病或者服用了影响肾功能的药物则应注意根据肌酐清除率调整剂量。肝功能损害患者不必调整剂量。ETV 需空腹服用 (餐前餐后均至少 2h)。

6 耐药性

ETV 的耐药性在核苷类似物中属于较低的, 这与它能够强效和持续地抑制病毒复制相关。ETV 治疗的核苷类初治患者 (大于 700 例) 的标本评价结果显示, 第 48 周时均未发生 ETV 基因型或表型耐药。在事先存在 rtL180 或 rtM204 LVD 耐药性置换的 HBV 重组株内, 同时出现 rtT184、rtS202 或 rtM250 置换 (伴有或不伴有 rtI169 置换), 会导致 ETV 耐药和病毒学反弹。

7 不良反应与安全性

对不良反应的评价基于 4 项全球临床试验 (研

究 014, 022, 026, 027) 以及 3 项在中国进行的临床试验 (研究 012, 023, 056), 在这 7 项研究中, 共对 2596 位慢性乙肝患者进行了评估。临床试验结果显示服用 ETV 组与服用 LVD 组的不良事件发生率总体相当, 但是因不良反应导致停药的发生率服用 ETV 组较 LVD 组低。国内临床研究 ETV-023 也同样显示出类似结果。

最常见的不良反应为头痛、上呼吸道感染、咳嗽、鼻咽炎、上腹痛、疲劳、发热、恶心、ALT 升高。ETV 治疗组肝功能、肾功能异常、导致血象异常机率和 LVD 对照组相似。ETV 和 LVD 治疗的恶性肿瘤的发生率相似, 均非常低。

ETV 较 LVD 更少出现治疗中和治疗后的 ALT 反弹, 安全性更高。值得注意的是: ETV 的安全性不因为剂量不同 (0.5mg 和 1mg) 或者患者人群差异 (初治患者和 LVD 耐药患者) 而改变。

综上所述, 恩替卡韦具有高选择性抗病毒作用, 对核苷初治患者或者 LVD 失效的患者均具有良好的临床疗效, 在组织学、病毒学、生化学等各项指标的改善上较 LVD 等核苷类似物有明显优势。同时, 恩替卡韦具有良好的安全性和耐受性, 并且其安全性并未随剂量和治疗人群的变化而改变。这些临床研究结果使恩替卡韦成为非常有前途的抗病毒药物, 为临床应用提供了新选择。

参考文献 (略)

首个获 FDA 批准的甘氨酸环类抗菌药 tigecycline 即将上市

由 FDA 批准的首个甘氨酸环类抗菌药 tigecycline 即将于 2006 年 7 月上市, 在尚未确定感染菌的情况下, 该药可作为一线用药, 治疗复杂的成人腹腔内感染和皮肤及皮肤结构感染, 包括复杂的阑尾炎、烧伤感染、腹内脓肿、深度软组织感染以及溃疡感染等。本品是具有广谱抗菌活性的新静脉注射剂, 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌在内的多种耐药菌有效。

当前, 抗菌药的抗药性相当普遍, 同时, 目前正在开发的广谱抗菌药少之又少, 而这种新一类抗菌药中的首个产品, 在越来越需要新品种治疗严重的耐药菌感染时获得批准, 在抗菌药开发历程中具有重要意义。 (戴浩森)