

抗慢性乙肝药替比夫定研究进展

黄海燕

(西昌学院 生化系,四川 西昌 615022)

【摘要】替比夫定是一种核苷类抗HBV药,具有抑制病毒能力强、耐药性产生几率低、安全性好等特点。本文就其药理作用、毒性、耐药性和临床应用进行综述。

【关键词】慢性乙型肝炎;核苷酸类;替比夫定

【中图分类号】R978.7 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1673-1891(2009)03-0058-02

慢性乙型肝炎(CHB)是由乙肝病毒(HBV)引起的,以肝脏炎性病变为主并可引起多器官损害的一种传染病。本病广泛流行于世界各国,主要侵犯儿童及青壮年,少数患者可转化为肝硬化或肝癌。是世界上第9类最常见死亡病因,它已成为严重威胁人类健康的世界性疾病。2006年10月25日,美国FDA批准替比夫定(LDT)用于治疗慢性乙型肝炎。替比夫定是一种新的左旋核苷酸类抗HBV药,与传统的核苷类药物相比,它具有抑制病毒能力强、耐药性产生几率低、安全性好等特点。

1 药理作用

替比夫定是人工合成的胸腺嘧啶脱氧核苷类抗乙肝病毒(HBV)DNA多聚酶药物。替比夫定在细胞激酶的作用下被磷酸化为有活性的代谢产物-腺苷,腺苷的细胞内半衰期是14小时。替比夫定5'-腺苷通过与HBV天然底物胸腺嘧啶的5'-腺苷竞争,从而抑制HBV DNA多聚酶的活性;通过渗入到HBV DNA中造成乙肝病毒DNA链延长的终止,从而抑制乙肝病毒的复制。替比夫定同时抑制乙肝病毒DNA第一链和第二链的合成。

替比夫定具有抗HBV的特异性,只对HBV、DHBV(鸭HBV)、WHV(土拨鼠肝炎病毒)有强抑制作用,对流感病毒、艾滋病毒、麻疹病毒等无影响。

2 毒性

与其他核苷类似物不同,替比夫定不会抑制哺乳动物DNA多聚酶,所以无线粒体毒性^[1]。梁月兰等对替比夫定进行毒性研究,结果表明^[2],在哺乳动物细胞(人淋巴细胞和中国仓鼠卵巢细胞)基因突变试验中未显示致染色体断裂,说明替比夫定无遗传毒性;生殖毒性研究中,雌雄大鼠使用剂量为人治疗剂量的14倍时未观察到有损害生育能力的证据,在临床研究中无致畸性;在小鼠和大鼠经口长期给予人治疗剂量14倍的替比夫定后,没有发现致癌性。

3 耐药性

3.1 耐药概念及机制

耐药是指连续用药后,病毒对药物的反应性降低,药物抑制病毒作用减弱,疗效降低。

HBV耐药会发生于任何核苷(酸)类似物的治疗过程中,包括拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦和替比夫定^[3]。核苷(酸)类似物长期治疗过程中出现的耐药问题已成为严重影响抗乙型肝炎病毒疗效的突出难题。耐药性产生的主要原因是由于HBV聚合酶基因突变,导致某些特定部位的氨基酸发生变异,使其与抗乙肝药物的亲和力下降,出现药物敏感性降低,疗效减弱。HBV多聚酶有很高的复制率,平均每天产生量为10¹²个,并且HBV多聚酶没有校对功能,每个基因的位点都有可能出错配而产生突变。实际在抗病毒治疗前就存在各种HBV毒准种,包括可能与耐药有关的突变株^[4]。

3.2 耐药性发生率

替比夫定治疗慢性乙型肝炎的GLOBE研究两年的结果显示^[5,6],替比夫定的耐药发生率低于对照组拉米夫定组。在HBeAg阳性组和阴性组的肝炎患者中52周的耐药率分别为3%和2%,104周的耐药率分别为17.8%和7.3%;而拉米夫定组HBeAg阳性组和阴性组患者52周的耐药率分别为8%和9%,104周的耐药率分别为30.1%和16.6%。经GLOBE研究表明,替比夫定耐药性的发生率可根据24周时药物对病毒的抑制程度进行预测,其研究结论是:如果患者在24周时获得最好的应答水平,病毒学治疗反应最好,则在104周会取得最好的疗效和最低的耐药率。

3.3 交叉耐药性

有时病毒对某药产生耐药性后,对另一药物敏感性也降低,称为交叉耐药性。作为左旋核苷类药物的替比夫定诱导发生的耐药性与其他的左旋核苷类药物如拉米夫定存在交叉耐药的可能^[7]。替比夫

定与拉米夫定产生的交叉耐药性有可能影响药物的临床使用价值,故在给药过程中应注意联合用药的问题。

4 临床研究

4.1 临床应用

GLOBE 研究结果显示^[8],替比夫定具有强大的抗HBV活性,与拉米夫定相比,反应率更高,更能抑制病毒。为满足中国的SFDA规定进行的一项中国015研究,也提示了替比夫定抗病毒疗效优于拉米夫定。本品主要适用于有乙型肝炎病毒复制证据,并伴有血清氨基酸转移酶(ALT或AST)持续升高或肝脏组织学活动性病变的肝功能代偿的成年慢性乙型肝炎患者。替比夫定给药较为方便,目前采用每日一次,每次口服600mg的给药剂量,饭前或饭后均可。但在使用过程中应注意,替比夫定主要通过被动扩散的方式以原药形式通过肾脏排出,肾脏分泌是其消除的主要途径,所以中重度肾功能不全者或正进行血液透析者应调整剂量和服用方法。

4.2 不良反应

在对替比夫定的临床研究中显示,替比夫定不良反应与拉米夫定相似,大部分不良反应为轻度或中度。临床表现为虚弱、头痛、腹痛、恶心、(胃肠)

气胀、腹泻和消化不良。本品可能造成CK升高,部分患者有横纹肌溶解倾向,偶见重症肌无力。

4.3 使用注意事项

乙肝患者停用替比夫定后可能会出现肝炎急性加重,故应密切监测肝功能,必要时重新进行抗乙肝治疗;对于肾功能障碍者应防止肾毒性,适当调整给药剂量;单用核苷酸类似物或合用其他逆转录病毒药物可能导致乳酸性酸中毒和脂肪性肝肿大;替比夫定虽无致畸作用,但对于发育中的人类胚胎的危险性尚不明确,所以建议使用替比夫定的育龄妇女采取有效的避孕措施。

5 结语

替比夫定作为一种新型的核苷类抗HBV药物在慢性乙型肝炎的治疗中体现出了抑制病毒能力强、安全性良好、耐药性发生几率低等特点,为临床研究治疗慢性乙肝提供了更多的选择。对于替比夫定产生的耐药性可采取一系列措施解决,如:采用联合用药(阿德福韦酯与替比夫定合用),加强治疗过程中的监管。对于替比夫定引起的不良反应,如:造成患者CK值升高等问题,在临床使用过程中应进一步研究探讨。

注释及参考文献:

- [1]崔岚,安富荣.治疗慢性乙型肝炎的新型药[J].中国药师,2007,10(7):692-694.
- [2]梁月兰,黄春新.治疗慢性乙肝新药—素比伏(替比夫定片)[J].中南药学,2007,5(3):285-287.
- [3]许洁,陆志檬.替比夫定治疗慢性乙型肝炎的进展[J].中华肝脏病杂志,2006,14(12):958-960.
- [4]张文胜.替比夫定耐药机制与对策[J].实用肝脏病杂志,2009 April,12(2):152-155.
- [5]Lai CL, Gane E, Thongsawat S, et al. Telbivudine(LdT)vs. Lamivudine in the treatment of Chronic Hepatitis B: Results from GLOBE. an international Phase III Trial. Shanghai—Hong Kong International Liver Congress;2006.
- [6]LaiCL, GaneE. HsuCW,eta1. Two—Ye arResultsfrom theGL0BETnal in Patients with Hepatitis B: Greater Clinical and Antiviral Efficacy fo r Telbivudine(LdT)vs Lamivudine. Hepatology,2006,44(4 Suppl 1):222A.
- [7]Yang H L, Qi X P, Sabogal A, et al. Cross—resistance testing of next—generation nucleoside and nucleotide analogues against lamivudine—resistam HBV. Antiviral Therapy,2005,10:625-633.
- [8]Lai CL, Gane E, Laiw YF, et al. Telbivudine(LdT)VS. lamivudine for chronic hepatitis B: first—year results from the international phase III globe tria1. Hepatology,2005,42:748A.

Progress of Research on Telbivudine Used in the Treatment of Chronic Hepatitis B

HUANG Hai-yan

(Department of Life Science and Chemistry, Xichang College, Xichang, Sichuan 615022)

Abstract: Telbivudine which is a part of Nucleosides is used in the treatment of chronic hepatitis B. It has characteristics such as greatly inhibits hepatitis B virus, lower resistance and good security. This paper surveys the pharmacological action, toxicity and clinical application of Telbivudine.

Key words: Chronic Hepatitis B; Nucleosides; Telbivudine