

恩替卡韦的药效学特征及抗乙型肝炎病毒试验荟萃

杨洁*(沈阳一五七医院感染科,沈阳 110045)

中图分类号 R512.62;R978.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)08-1150-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.08.50

摘要 目的:为临床合理使用恩替卡韦(ETV)提供理论支持。方法:系统性综述恩替卡韦的药物特征、抗病毒机制及抗乙型肝炎病毒(HBV)的临床试验。结果:ETV通过三磷酸盐与三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争,实现高选择性抗病毒,同时还能抑制HBV DNA多聚酶,临床应用安全性较高;临床病例研究证实,ETV可有效降低慢性HBV病例的血清HBV DNA载量,实现快速、高效抑制HBV复制,最终实现治疗目的,且其具有较高的基因耐药屏障功能,临床用药的耐药率极低。结论:恩替卡韦在抗HBV治疗中具有明显的优越性,可作为临床抗HBV治疗的首选药物。

关键词 恩替卡韦;药物特性;抗病毒;HBV

恩替卡韦(Entecavir, ETV)属于典型的鸟嘌呤核苷类似物,2005年3月经美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市销售,在2005年11月被我国食品药品监督管理局批准进入我国药品市场。ETV通过磷酸化转化为具有活性三磷酸盐,其可抑制乙肝病毒(HBV)中多聚酶(即逆转录酶)的3种活性,进而产生抑制HBV的药理作用^[1]。由于三磷酸盐在细胞内的半衰期比较长(常规情况下可达15 h),且ETV的三磷酸盐对HBV DNA多聚酶的抑制能力远高于对正常细胞的DNA的抑制能力,因此具有较高的安全性^[2]。本文重点综述ETV的基本特征以及抗病毒作用机制,并通过临床案例分析其在抑制HBV变异方面的临床疗效,为临床合理用药提供理论支持。

1 ETV抗病毒作用机制

ETV的化学名称为2-氨基-9-[(1*S*,3*R*,4*S*)-4-羟基-3-羟甲基-2-亚甲基环戊基]-1,9-二氢-6*H*-嘌呤-6-酮-水合物(化学结构如图1所示)。人体口服ETV药物后,药物成分在细胞内磷酸激酶的作用下转化为具有活性的三磷酸ETV(即ETV-TP),然后与HBV多聚酶中的天然底物——三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷(2'-deoxyguanosine 5'-triphosphate, dGTP)竞争相同的结合位点,在病毒逆转录3个环节(①HBV逆转录酶启动;②前基因组mRNA逆转录负链形成;③HBV DNA正链合成,终止病毒复制以及DNA链延伸)上对病毒多聚酶的3种活性产生抑制作用^[3]。

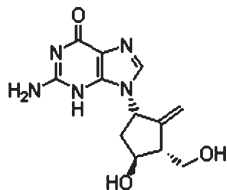


图1 ETV化学结构式

2 ETV药理学、药动学研究

2.1 ETV药理学研究

ETV属于鸟嘌呤核苷类似物,该药在确诊感染HBV的

HepG 2.2.15细胞株中,对HBV有抑制作用[半最大效应浓度(EC_{50})为0.003 75 $\mu\text{mol/L}$],与拉米夫定(LVD, EC_{50} 值为0.116 $\mu\text{mol/L}$)相比作用强度高可高30倍左右^[4]。通过细胞学试验发现,LVD的耐药病毒株对ETV的怕显型敏感性下降约8%~30%,如HBV多聚酶可以对拉米夫定耐药实现氨基酸置换(rtLM204V/I或者rtL180M),再加之rtT184、rtS202、rtM250三者之间的位点出现置换或者变异,则都可能大大降低对ETV的怕显型感受性(大约可达到70倍以上)。

2.2 ETV药动学研究

2.2.1 ETV吸收 相关ETV药动学资料显示,ETV的表观分布容积明显高于全身的液体量,这表明ETV可广泛分布于全身各系统组织中;而体外试验显示,ETV与人体血浆蛋白的结合率可达到13%左右。若健康人群口服ETV后,其可被迅速吸收,血药浓度可在30~90 min内达到峰值;若能够持续保持每天服用1次,ETV则可能在8~12 d内达到稳态血药浓度,而累积量则可能达到两倍。相关临床研究发现,食物对药物吸收会产生一定影响,若食物中脂肪含量偏低或者偏高时,当口服0.5 mg ETV会出现药物吸收延迟现象(吸收时间在60~90 min内),血药峰浓度也会随之下降约45%,药时曲线下面积(AUC)下降约19%左右,因此建议患者在空腹或者餐后2 h服用ETV。

2.2.2 ETV代谢、清除 相关研究学者通过人体试验和动物实验发现,分别给予试验者、实验鼠服用¹⁴C标记的ETV,观察药物在人类、鼠体内的氧化作用以及乙酰化代谢物。结果发现,仅有少量的II期代谢产物(即硫酸结合物、葡萄糖醛酸苷结合物);同时,在试验中发现当血药浓度达到峰值后,其会呈双指数下降,若要达到完全清除半衰期则需要125~150 h;ETV药物累积指数一般为每次服用剂量的两倍左右,这说明ETV的有效半衰期大概为24 h。ETV清除主要通过肾脏,肾脏清除效率一般为360~470 ml/min,药物清除率可达到68%,与药物服用剂量无明显关联,这表明ETV同时经网状小管分泌、肾小球滤过。

3 ETV抗HBV的非临床试验、临床试验

近年来,HBV传播呈世界性流行,在全球不同地区表现出

* 副主任医师。研究方向:传染病。电话:024-88279612。E-mail:15640233608@163.com

不同的流行强度。据世界卫生组织报道,目前全球范围内感染HBV人数达到20亿以上,其中17.5%的感染者属于慢性HBV感染;HBV可引发肝硬化、肝癌(HCC)以及肝衰竭等,每年因HBV感染而死亡病例达到100万以上^[6]。由于HBV会不断复制而促进病情发展、迁延,因此及时采取有效的药物治疗对阻断病毒复制具有重要的临床意义。

目前,临床抗HBV药物主要分为两大类:干扰素、核苷类似物。但是长期研究发现,干扰素的临床应用禁忌比较多且药物副作用明显,尤其不适用于肝硬化失代偿患者,因此其临床推广应用受到一定限制。核苷类似物是一种服用方便、吸收性好、禁忌证少、毒副作用小的抗病毒药物。ETV是最具代表性的抗病毒药物之一,具有抑制作用强、起效快、耐药率低等特点,现被国内外临床医师广泛应用于抗HBV治疗,在阻止HBV患者病情进展、促进其恢复、改善预后等方面具有重要临床价值。

3.1 非临床试验

学者们针对ETV的抗病毒效果展开了大量的动物试验研究。Ularide JG等^[6]通过HBV转基因实验鼠体内试验发现,在给予ETV后实验鼠肝细胞中的HBV DNA含量比服用前明显下降。研究发现,ETV可促使半数细胞毒性浓度(CC₅₀)达到30 nmol/L,这比抑制病毒复制所需要达到的浓度高出约8 000倍,这表明ETV的毒性较低,临床应用安全性较高。Marion PL等^[7]的研究对感染鸭HBV的雏鸭肝细胞、雏鸭进行对照研究,分别给予ETV、LVD,结果显示,ETV可有效降低cccDNA含量,其临床抗病毒作用明显优于LVD。CoTonno RJ等^[8]对感染HBV的土拨鼠进行实验分析,结果显示,ETV不仅能对病毒复制产生抑制作用,还能有效降低cccDNA含量,从而延迟或者预防土拨鼠发展成为细胞性肝癌。

3.2 临床试验

3.2.1 HBsAg阳性HBV患者临床疗效分析 ETV作用于HBsAg阳性患者的研究已经开展多年,发现ETV可有效抑制HBV DNA复制,实现控制病情延伸或者发展的治疗目标。有研究对服用ETV 5年的病例进行跟踪调查,结果显示,患者的5年累积HBV DNA未检测到率达94%,累积丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率在80%左右^[9]。而在ETV-022临床试验中,实施乙型肝炎E抗原(HBeAg)血清学应答试验结果显示,5年内患者的HBeAg血清学转换率达到23%,HBsAg消失及阴转率达到1.4%^[9]。

国外学者对HBeAg阳性慢性乙型肝炎初治病例实施随机双盲试验,结果显示,患者服用ETV 48周后,67%的患者HBV DNA值均下降到300 copies/ml,ALT复常率达到67%,肝组织学改善率达到73%,且ETV组临床观察指标均明显优于服用LVD组病例;但是两组研究对象的HBeAg血清转阴率分别为22%、19%,组间差异无统计学意义。

Chang TT等^[10]对ETV-022进行了试验研究,当患者服用

ETV 48周后,HBV DNA检测不到率达68%,肝脏组织学改善率达72%,ALT复常率达到69%,血清HBV DNA载量与基线相比下降约6.91 g copies/ml,血清学转化率、HBeAg阴转率分别达20%、23%,病例中联合应答比例达20%(其中病毒学应答率高达70%,无应答率仅为5%),其中5例患者出现乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阴转现象。第二期研究中服用ETV 48周后仅获得病毒学应答病例继续实施双盲试验治疗,在服用96周后对患者观察指标进行统计分析。结果显示,HBV DNA检测不到率达75%,累积检测不到率达80%以上,ALT复常率、累积复常率分别达78%、88%,血清学转换率累积达30%,本阶段研究中未出现ETV耐药性病毒学突破、严重不良反应现象。第三期研究中服用ETV 96周后经获得病毒学应答者继续实施双盲治疗,在服用114周后观察相关指标变化情况。结果显示,病例的HBV DNA检测不到率达到83%,HBeAg阴转率为48%,ALT复常率达91%,血清学转换率达41%。

通过上述临床研究报道证实,ETV在抗病毒方面具有良好疗效,可有效改善HBeAg阳性患者的生物学、血清学、病毒学指标;而且在长期服用研究中发现,患者在用药期间耐药性比较低,未出现严重不良反应症状,表明ETV具有良好的耐药性、安全性^[11]。

3.2.2 HBeAg阴性HBV患者临床疗效分析 HBeAg阴性、HBV DNA阳性病例的HBV在基本核心启动子(Basic core promoter, BCP)或者前C区(pre-C)出现变异而导致慢性乙型肝炎(CHB),从而导致HBeAg处于低表达或者缺失状态,且可导致慢性肝炎病情加重,此类患者一般在45岁会后便可能出现肝硬化并逐步发展成为肝癌^[12]。因此,对患者实施积极的抗病毒治疗可有效降低HBeAg阴性CHB发生的概率。

Shouval D等^[13]在ETV-027的研究中,对服药48周后获得联合应答病例停药后24周进行随访,其中80%患者出现ALT升高且病毒复制出现反弹;对于仅获得病毒学应答病例继续接受24周ETV治疗,治疗后患者的HBV DNA不可测率、ALT复常率累积达95%、88%;对于研究中停药后出现病毒反弹病例继续接受ETV长期治疗,结果显示,患者3年的HBV DNA < 300 copies/ml累积检测不到率达到95%。

3.3 ETV抗HBV的耐药性及安全性研究

长期研究发现,ETV具有较高的基因耐药屏障功能,因此临床应用的耐药性降低,一般在HBV逆转录酶中的3个变异位点同时变异时方可出现耐药性。有学者对服用ETV的患者进行了为期3年的跟踪观察,其3年累积耐药率稳定保持在1.8%~3.2%^[14];国外一项对ETV进行了1~5年临床试验的数据统计结果显示,患者1~5年累积耐药性发生率分别为0.3%、0.6%、1.2%、1.2%与1.2%,这表明在CHB的治疗中ETV的耐药性是极低的^[15];相关报道也证实,ETV在6年抗HBV治疗观察期内,临床累积耐药率仅为1.3%。

在抗HBV上,ETV的毒副作用也比较低,在临床应用上很

少出现严重不良反应,安全性较高。Lai CL等^[10]在研究报告中指出,CHB患者长期服用0.5~1.0 mg ETV,在服用64周时与同样服用0.1 g/d LVD 52~57周时的临床不良反应率无明显差异性,而严重不良反应率均为7%左右,比较常见的不良反应为恶心、头痛、咳嗽、发热、上腹部疼痛、上呼吸道感染、ALT升高。

随着核苷(酸)类似物临床应用研究的不断深入,此类药物的耐药性、安全性以及临床疗效等相关信息也逐渐趋于完整。ETV作为目前临床上最常用的治疗CHB的药物,是核苷(酸)类似物抗病毒作用最强的药物,尤其适用于HBeAg阴性、HBeAg阳性患者,再加之ETV具有较高的基因耐药屏障功能,临床用药的耐药率极低,因此笔者认为在抗HBV治疗中,ETV具有明显的优越性,可作为临床抗HBV治疗的首选药物。

4 结语

自从ETV自2005年上市以来,现已经成为临床抗病毒的常用药物之一。由于ETV可在人体内经磷酸化后转化为三磷酸盐,再与HBV多聚酶中的三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷进行竞争,实现高选择性抗病毒目的;另外,ETV还能够对HBV DNA多聚酶产生强大的抑制作用,具有较高的安全性。通过长期临床试验证实,ETV适用于病毒复制活跃期或者血清转氨酶水平偏高的CHB患者,其可有效降低患者的血清HBV DNA载量,快速抑制病毒复制,控制病情发展,改善预后。因此,ETV在抗HBV治疗中具有明显的优越性,可作为临床抗HBV治疗的首选药物。

参考文献

- [1] 蔡乐斌,谢冬英,陈幼明,等. HBV基因型与阿德福韦酯治疗的病毒学应答[J]. 中山大学学报:医学科学版, 2007,28(35):36.
- [2] 黄浩,许夕海,李家斌,等.恩替卡韦和阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的随机对照研究[J]. 中国实用内科杂志, 2010,30(6):548.
- [3] 刘林华,陈新月.抗乙肝病毒新药:恩替卡韦[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2006,33(1):58.
- [4] 苏智军,林琪,柯邵鹏,等.HBeAg下降幅度早期预测恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效[J]. 福建医科大学学报, 2008,42(5):441.
- [5] 申元英.中国大陆乙型肝炎病毒基因分型的研究进展[J]. 大理学院学报, 2006,15(8):50.
- [6] Ulander JG, Colonno RJ, Sidwell RW, et al. Characterization of antiviral activity of entecavir in transgenic mice expressing hepatitis B virus[J]. *Antiviral Res*, 2003, 59

(3):155.

- [7] Marion PL, Salazar FH, Winters MA, et al. Potent efficacy of entecavir (BMS-200475) in a duck model of hepatitis B virus replication[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002,46(1):82.
- [8] Colonno RJ, Genovesi EV, Medina I, et al. Long-term entecavir treatment results in sustained antiviral efficacy and prolonged life span in the wood chuck model of chronic hepatitis infection [J]. *J Infect Dis*, 2001, 184(10): 1 236.
- [9] Yamanaka G, Wilson T, Imiaino S, et al. Metabolic studies on BMS-200475, a new antiviral compound active against hepatitis B virus[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999,43(1): 190.
- [10] Chang TT, Gish RG, Man DR, et al. A comparison of Entecavir and Lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2006,354(10):1 001.
- [11] Lai CL, Shouval D, Lok AS. Entecavir versus Lamivudine for Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B [J]. *NEW ENGL J MED*, 2006,354(10):1 011.
- [12] Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*, 2007,133(5):1 437.
- [13] Shouval D, Akarca US, Hatzis G, et al. Continued virologic and biochemical improvement through 96 weeks of entecavir treatment in HBeAg (-) chronic hepatitis B patients (study ETV-027)[J]. *J Hepatol*, 2006,44(Suppl 2): S21.
- [14] Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection[J]. *J Hepatol*, 2010, 52(6): 791.
- [15] Colonno R, Rose R, pokornowski K, et al. Four year assessment of entecavir Resistance in nucleoside I and lamivudine refractory Patients[J]. *J HePatol*, 2007, 46(Suppl 1):294.
- [16] Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2006,354(10):1 011.

(收稿日期:2014-11-21 修回日期:2015-01-21)

(编辑:刘 艺)

《中国药房》杂志——《乌利希期刊指南》(UPD)收录期刊,欢迎投稿、订阅