

替诺福韦酯和恩替卡韦治疗乙型肝炎的效果和用药成本比较

陈长洋*,林志群,李小瑜(海口市人民医院药学部,海口 570208)

中图分类号 R373.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)03-0397-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.03.26

摘要 目的:比较替诺福韦酯和恩替卡韦治疗乙型肝炎的效果和用药成本。方法:选取2015年9月—2016年9月我院收治的300例乙型肝炎病毒(HBV)感染患者,随机分为替诺福韦酯组和恩替卡韦组,每组150例。替诺福韦酯组患者口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片300 mg,每日1次;恩替卡韦组患者口服恩替卡韦片0.5 mg,每日1次,均连续用药48周。比较两组患者给药前和给药24、48周后HBV脱氧核糖核酸(HBV-DNA)水平、HBV-DNA阴转率、丙氨酸转氨酶(ALT)水平、ALT复常率,以及给药48周后的用药成本-效果比和不良反应。结果:两组患者给药前HBV-DNA水平,给药前和给药24、48周ALT水平和ALT复常率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。与恩替卡韦组比较,替诺福韦酯组患者给药24周、48周后HBV-DNA水平均明显降低($P<0.05$);替诺福韦酯组患者给药24周后的HBV-DNA阴转率略高,但差异无统计学意义($P>0.05$),给药48周后的HBV-DNA阴转率明显升高($P<0.05$)。替诺福韦酯组的HBV-DNA阴转及ALT复常用药成本-效果比均优于恩替卡韦组($P<0.05$),总不良反应发生率低于恩替卡韦组($P<0.05$)。结论:替诺福韦酯可有效治疗HBV,其效果和用药成本均优于恩替卡韦。

关键词 替诺福韦酯;恩替卡韦;乙型肝炎病毒;谷丙转氨酶;用药成本

Comparison of the Effects and Medication Cost of Tenofovir Disoproxil and Entecavir in the Treatment of Hepatitis B

CHEN Changyang, LIN Zhiquan, LI Xiaoyu (Dept. of Pharmacy, Haikou People's Hospital, Haikou 570206, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the effects and medication cost of tenofovir disoproxil and entecavir in the treatment of hepatitis B. **METHODS:** A total of 300 patients with HBV infection selected from our hospital during Sept. 2015-Sept. 2016 were randomly divided into tenofovir disoproxil group and entecavir group, with 150 cases in each group. Tenofovir disoproxil group was given Tenofovir disoproxil fumarate tablet 300 mg orally, qd. Entecavir group was given Entecavir tablet 0.5 mg orally, qd, for consecutive 48 weeks. HBV-DNA level, negative conversion rate of HBV-DNA, ALT level and ALT normalization rate were compared between 2 groups before treatment, after 24, 48 weeks of treatment. The medication cost-effectiveness ratio and ADR were compared between 2 groups after 48 weeks of treatment. **RESULTS:** There were no statistical significances in the level of

tion of CaV1.2 channels during hypertension; how fewer CaV1.2 channels allow more Ca^{2+} into hypertensive arterial smooth muscle[J]. *J Physiol*, 2013, 591 (24) : 6175-6191.

[10] 单海燕,李效娟,李婉,等.老年非杓型高血压患者血压昼夜节律变化与尿微量白蛋白、同型半胱氨酸的相关性[J].*山东医药*,2013,53(11):22-24.

[11] SUH RC, ROSEN AL, BURNETT X, et al. Rural vs. urban disparities in association with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia in ageing men, NHANES 2001-2008[J]. *Int J Clin Pract*, 2015, 69 (11):1316-1325.

[12] 荆珊,王鸿懿,孙宁玲.不同时间服用复方利血平氨苯蝶

啶片对非杓型原发性高血压患者血压节律和24小时动态血压的影响研究[J].*中国社区医师*,2013,16(48):25-26.

[13] 包志伟,杨锋,王英慧.非那雄胺对老年单纯收缩期高血压合并良性前列腺增生患者的疗效及安全性[J].*心血管康复医学杂志*,2014,23(3):306-308.

[14] DAVERN PJ, JACKSON KL, NGUYEN-HUU TP, et al. Cardiovascular reactivity and neuronal activation to stress in Schlager genetically hypertensive mice[J]. *Neuroscience*,2010,170(2):551-558.

[15] 吴圣利,王瑞听,项延郡,等.替米沙坦不同时间给药治疗非杓型高血压疗效观察[J].*中国药房*,2011,22(14):1294-1296.

* 主管药师。研究方向:临床用药。电话:0898-66151047。E-mail:644747829@qq.com

(收稿日期:2017-05-28 修回日期:2017-12-14)

(编辑:林 静)

HBV-DNA between 2 groups before treatment, the level of ALT and ALT normalization rate before treatment, after 24, 48 weeks of treatment ($P>0.05$). Compared with entecavir group, the level of HBV-DNA in tenofovir disoproxil group after 24, 48 weeks of treatment was decreased significantly ($P<0.05$); the negative rate of HBV-DNA in tenofovir group was slightly higher after 24 weeks of treatment, without statistical significance ($P>0.05$); the negative rate of HBV-DNA was slightly increased after 48 weeks of treatment ($P<0.05$). Negative conversion rate of HBV-DNA and medication cost-effectiveness ratio of ALT normalization in tenofovir disoproxil group were better than entecavir group ($P<0.05$). The incidence of ADR in tenofovir dipivoxil group was lower than entecavir group ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Tenofovir dipivoxil can effectively treat HBV, and its effects and medication cost are both better than entecavir.

KEYWORDS Tenofovir disoproxil; Entecavir; Hepatitis B virus; Alanine transaminase; Medication cost

慢性乙型肝炎(简称乙肝)是一种由乙肝病毒(Hepatitis B virus, HBV)感染引起的流行面广、传染性强的全球性传染病^[1], 乙肝患者及HBV病毒携带者是主要传染源, 可经母婴、血液、性接触等方式传播。HBV感染后, 患者会出现乏力疲劳、恶心、腹胀、食欲差、肝脾肿大、肝区疼痛、黄疸等症状^[2], 临床转归差异明显, 约2/3感染者可自愈, 1/3感染者可能因HBV持续复制而发展为慢性重型肝炎、肝硬化和肝癌等肝病, 严重威胁着感染者的生命健康。因此, 最大限度抑制HBV复制是临床治疗慢性乙肝的关键。目前, 美国及欧洲的肝病年会均推荐替诺福韦酯、恩替卡韦为一线抗HBV药物。替诺福韦酯和恩替卡韦都是核苷(酸)类抗病毒药, 替诺福韦酯适用于治疗人类免疫缺陷病毒1(HIV-1)、HBV感染, 恩替卡韦则适用于病毒复制活跃、血清丙氨酸转氨酶(ALT)持续升高或肝脏有活动性病变的慢性乙肝治疗^[3]。本文通过对比替诺福韦酯和恩替卡韦对乙肝患者HBV脱氧核糖核酸(HBV-DNA)水平的影响、用药成本、效果比, 旨在找出一种相对更符合“安全、有效、经济”原则的乙肝治疗方案。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①符合中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)》相关诊断标准^[4]: 乙肝表面抗原(HBsAg)和(或)HBV-DNA 阳性史6个月以上, 现HBsAg和(或)HBV-DNA 仍为阳性; ②年龄18~60岁; ③肝功能Child-Pugh 分级A级~B级; ④自愿接受本治疗方案并积极配合复查。

1.1.2 排除标准 ①甲型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒感染; ②HIV感染; ③肝硬化、肝癌、酒精性肝病、药物性肝损害等; ④严重心、肝、肾等重要脏器功能不全; ⑤既往接受过其他抗HBV感染药物或免疫调节药物治疗; ⑥妊娠期或哺乳期女性; ⑦患者精神疾病或不愿配合治疗者。

1.2 研究对象

选择2015年9月—2016年9月我院收治的300例

HBV感染患者为研究对象, 将纳入研究对象按随机数字表法分为替诺福韦酯组和恩替卡韦组, 每组150例。本试验经医院伦理委员会审核通过, 患者自愿签署知情同意书。替诺福韦酯组: 男性92例, 女性58例; 平均年龄(32.77 ± 11.62)岁; 平均病程(3.82 ± 1.25)年; 有家族史57例, 占38.00%; 肝功能Child-Pugh 分级A级47例, B级103例; HBV-DNA 水平(10.48 ± 0.59) Ig IU/mL, ALT 水平(166.2 ± 125.8) U/L。恩替卡韦组: 男性89例, 女性61例; 平均年龄(32.80 ± 11.57)岁; 平均病程(3.76 ± 1.24)年; 有家族史55例, 占36.67%; 肝功能A级45例, B级105例; HBV-DNA 水平(10.35 ± 0.66) Ig IU/mL, ALT 水平(165.8 ± 126.1) U/L。两组患者性别、年龄、病程等基线资料比较, 差异无统计学差异($P>0.05$), 具有可比性。

1.3 治疗方法

替诺福韦酯组患者采用“替诺福韦酯”治疗方案^[5]: 口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片[商品名: 韦瑞德, 葛兰素史克(天津)有限公司, 批准文号: 国药准字H20153090, 规格: 300 mg, 单价: 16.33元/片]300 mg, 空腹或与食物同时服用, 每日1次, 连续用药48周。恩替卡韦组患者采用“恩替卡韦”治疗方案: 口服恩替卡韦片(商品名: 博路定, 中美上海施贵宝制药有限公司, 批准文号: 国药准字H20052237, 规格: 0.5 mg, 单价: 29.81元/片)0.5 mg, 空腹(餐前或餐后至少2 h)口服, 每日1次, 连续用药48周。在给药期间, 两组患者均禁止使用其他抗HBV感染药物、免疫调节药物等, 且由同一治疗团队负责。

1.4 观察指标

1.4.1 HBV-DNA 所有患者在给药前和给药24、48周后均行HBV-DNA 定量检测, 采用实时荧光定量聚合酶链式反应法检测HBV-DNA 水平, 试剂盒由中山大学达安基因公司提供, 统计给药24、48周后的HBV-DNA 阴转率($\text{HBV-DNA} < 8 \text{ Ig IU/mL}$ 视为阴转), $\text{HBV-DNA 阴转率}(\%) = \text{HBV-DNA 阴转例数} / \text{总例数} \times 100\%$, 判定和比较两组患者的抗病毒效果。

1.4.2 ALT 采用BS-480全自动生化分析仪(深圳迈瑞

生物医疗电子股份有限公司)检测两组患者给药24、48周后的ALT水平,ALT<40 U/L视为恢复正常(简称复常),比较两组患者给药24、48周后ALT复常率,ALT复常率(%)=ALT复常例数/总例数×100%。

1.4.3 用药成本 按照医院进货价计算两组患者的用药成本,记为“C”,并分别以HBV-DNA转阴率及ALT复常率为效果指标,记为“E”,比较两组患者的用药成本-效果比(C/E),初步评估两种给药方案的经济性。

1.4.4 不良反应 观察两组患者给药期间的不良反应发生情况。计算总不良反应发生率(%)=发生不良反应例数/总例数×100%。

1.5 统计学方法

应用SPSS 17.0软件进行统计分析,计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用χ²检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验。P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBV-DNA

与给药前比较,两组患者给药后的HBV-DNA水平均明显降低(P<0.05),其中替诺福韦酯组患者给药24、48周后的HBV-DNA水平均明显低于恩替卡韦组(P<0.05);替诺福韦酯组患者给药24周后的HBV-DNA阴转率比恩替卡韦组略高,差异无统计学意义(P>0.05);替诺福韦酯组患者给药48周后的HBV-DNA阴转率明显高于恩替卡韦组(P<0.05)。两组患者HBV-DNA水平及阴转率比较见表1。

表1 两组患者HBV-DNA水平及阴转率比较
Tab 1 Comparison of HBV-DNA level and negative rate of patients between 2 groups

组别	n	HBV-DNA,lgU/mL($\bar{x} \pm s$)			HBV-DNA阴性率,n(%)	
		给药前	给药24周后	给药48周后	给药24周后	给药48周后
替诺福韦酯组	150	10.48±0.59	1.83±1.14**	0.95±0.78**	109(72.67)	137(91.33)*
恩替卡韦组	150	10.35±0.66	2.25±1.09*	1.23±0.66*	99(66.00)	124(82.67)

注:与给药前比较,*P<0.05;与恩替卡韦组比较,**P<0.05
Note:vs. before treatment,*P<0.05;vs. entecavir group,**P<0.05

2.2 ALT

与给药前比较,两组患者给药后的ALT水平均明显降低(P<0.05),其中替诺福韦酯组患者给药24、48周后的ALT水平及ALT复常率与恩替卡韦组比较差异均无统计学意义(P>0.05)。两组患者的ALT水平及复常率比较见表2。

2.3 用药成本

治疗48周的用药成本:替诺福韦酯组5 486.88元(16.33×7×48)、恩替卡韦组10 016.16元(29.81×7×48)。替诺福韦酯组的C/E明显低于恩替卡韦组(P<0.05),两组患者HBV-DNA阴转及ALT复常的成本-效果比较结果见表3。

表2 两组患者的ALT水平及复常率比较

Tab 2 Comparison of ALT level and normalization rate of patients between 2 groups

组别	n	ALT水平,U/L($\bar{x} \pm s$)			ALT复常率,n(%)	
		给药前	给药24周后	给药48周后	给药24周后	给药48周后
替诺福韦酯组	150	166.2±125.8	55.3±8.2*	47.2±6.8*	102(68.00)	108(72.00)
恩替卡韦组	150	165.8±126.1	54.7±8.5*	46.5±7.1*	101(67.33)	112(74.67)

注:与给药前比较,*P<0.05
Note:vs. before treatment,*P<0.05

表3 两组患者HBV-DNA阴转及ALT复常的成本-效果比较

Tab 3 Cost-effectiveness comparison of HBV-DNA negative conversion and ALT normalization of patients between 2 groups

组别	n	C,元	HBV-DNA阴转		ALT复常	
			E,%	C/E	E,%	C/E
替诺福韦酯组	150	5 486.88	91.33	6 008*	92.67	5 921*
恩替卡韦组	150	10 016.16	82.67	12 116	83.33	12 020

注:与恩替卡韦组比较,*P<0.05
Note:vs. entecavir group,*P<0.05

2.4 不良反应

替诺福韦酯组患者给药期间有5例出现过1次肌酸激酶升高(升高幅度<正常值上限2倍),但无肌肉酸痛、肌无力等症状,可自行恢复。恩替卡韦组患者给药期间有7例出现过1次肌酸激酶升高、3例胃部不适、4例头晕、3例全身无力,上述不良反应均为轻度,对症处理后均好转。替诺福韦酯组患者的总不良反应发生率(3.33%)明显低于恩替卡韦组(11.33%)(χ²=7.063,P<0.05)。

3 讨论

HBV是嗜肝性双链线状DNA病毒,HBV感染后肝脏组织遭到损害,肝脏炎性病变,肝细胞肿胀变性、坏死。HBV持续感染并复制,可导致肝内坏死区胶原过度沉积^[6],肝脏纤维化,最终可能进展为肝硬化或肝癌。HBV病毒入侵人体后检测HBsAg为阳性,但HBsAg是不具传染性的HBV外壳蛋白^[7],HBV-DNA才是造成病毒反复发作、病情恶化的重要物质^[8],故抑制HBV-DNA活动性复制是治疗HBV感染的重要环节。恩替卡韦是2005年批准上市的鸟嘌呤核苷类似物,属于HBV聚合酶抑制剂^[9]。恩替卡韦磷酸化产生三磷酸盐,该产物在HBV病毒复制的起始、逆转和HBV-DNA正链合成等阶段与HBV多聚酶的天然底物竞争整合入病毒DNA链^[10],达到强效抑制HBV复制的目的,尤其适用HBV病毒复制非常活跃、血清ALT持续升高的慢性乙肝治疗。

本研究结果显示,替诺福韦酯组患者给药后的HBV-DNA水平明显低于恩替卡韦组,HBV-DNA阴转率明显高于恩替卡韦组,提示替诺福韦酯在HBV-DNA阴

转方面的效应比恩替卡韦强。与给药前比较,两组患者给药后的ALT水平均明显下降,替诺福韦酯组患者给药后的ALT水平及ALT复常率与恩替卡韦组比较差异均无统计学意义,提示替诺福韦酯除了具有高效的抗病毒药理活性外,在肝功能复常方面也适宜治疗病毒复制活跃、血清ALT持续升高的乙肝,效应与恩替卡韦无明显差异。这是由于替诺福韦酯作为一种新型核苷酸类逆转录酶抑制剂^[11],口服吸收后经磷酸化作用产生替诺福韦二磷酸盐,通过竞争性地与5'-脱氧腺苷三磷酸结合掺入HBV病毒的DNA链中^[12],阻止DNA链延长,发挥抗病毒作用。此外,替诺福韦酯具有高耐药屏障^[15],成年初治患者7年长期治疗的耐药率为0,且目前尚无耐药基因出现^[13]。不良反应方面,两组患者均未出现严重不良反应,提示替诺福韦酯用药安全可靠。然而,因慢性乙肝的治疗周期较长,医药费花销较大,故临床选择用药方案时更应当严格遵循“安全、有效、经济”的用药原则。在研究研究中,从经济学角度考虑,恩替卡韦用药48周需要10 016.16元、替诺福韦酯用药48周仅需5 486.88元,两者HBV-DNA阴转的C/E分别为12 116、6 008,ALT复常的C/E分别为12 020、5 921,提示替诺福韦酯的用药成本-效果比更低。

综上所述,替诺福韦酯既可有效抑制HBV-DNA复制、提高HBV-DNA阴转,又能够稳定病情、促进肝功能复常,长期用药安全性好、耐药率低,而且价格较合理。

参考文献

[1] 郭耿龙,吴令杰,陈瑞烈,等.恩替卡韦联合化疗用于乙肝病毒阳性但肝功能正常肿瘤患者的临床研究[J].中国药房,2016,27(35):4983-4985.

[2] 张凯,李征,陈红.替比夫定联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎疗效与安全性的系统评价[J].中国循证医学杂志,2014,14(3):335-340.

[3] 陈丽,谌翠容,潘红英.抗病毒药物联合治疗慢性乙型肝炎的研究进展[J].国际流行病学传染病学杂志,2013,40(4):281-283.

[4] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学会.慢性

乙型肝炎防治指南:2015 更新版[J].中华肝脏病杂志,2015,23(12):888-905.

[5] 孙剑,任红,谭德明,等.替诺福韦酯在中国慢乙肝患者中抗病毒疗效佳且安全性良好:替诺福韦酯Ⅲ期临床试验48周结果[C].//中华医学会第十六次全国病毒性肝炎及肝病学术会议论文集,昆明,2013.北京:中华医学会,2013:204-204.

[6] 葛瑛,李德明,范温明,等.替诺福韦酯对抗病毒治疗病毒学应答不佳的慢性乙型肝炎患者疗效[J].中华内科杂志,2014,53(9):697-700.

[7] KESKIN O,ORMECI AC,BARAN B. Efficacy of tenofovir in adefovir-experienced patients compared with treatment-naïve patients with chronic hepatitis B[J]. *Antivir Ther*,2014,19(6):543-550.

[8] 李刚,于翔,谢坪,等.恩替卡韦联合介入疗法用于HBV DNA 阴性乙肝肝癌的疗效观察[J].中国药房,2016,27(23):3226-3228.

[9] KE W,LIU L,ZHANG C,et al. Comparison of efficacy and safety of tenofovir and entecavir in chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*,2014,9(6):e98865.

[10] 王甜,秦波.恩替卡韦单药与拉米夫定及阿德福韦酯联合治疗慢性乙型肝炎初治患者疗效的 Meta 分析[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(3):312-317.

[11] 申婷,游晶,范晶华,等.慢性乙型肝炎抗病毒治疗研究进展[J].实用医学杂志,2014,9(3):339-341.

[12] CUSTODIO JM, YIN X, HEPNER M, et al. Effect of food on rilpivirine/emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate, an antiretroviral single-tablet regimen for the treatment of HIV infection[J]. *J Clin Pharmacol*,2014,54(4):378.

[13] 雷娜,金怡,何智敏,等.基于替诺福韦酯的联合抗病毒治疗方案对应答不佳或耐药慢性乙型肝炎患者的疗效[J].北京医学,2014,36(12):1012-1016.

(收稿日期:2017-03-02 修回日期:2017-07-13)

(编辑:邹丽娟)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅