

核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎的耐药探讨

张治理

邵阳市中医医院 湖南邵阳 422000

【摘要】目的 研讨慢性乙型肝炎在应用核苷和核苷酸类药物治疗中产生的耐药性。**方法** 对临床上核苷和核苷酸药物阐述产生耐药的原因进行仔细的阐述,同时将制定相应的干预措施。**结果** NAs 药物发生耐药主要因素有:药物因素和宿主因素。**结论** 在对 HBV 病患应用 NAs 药物时,一定要充分的了解病患的具体情况如:用药史、治疗史、用药种类等,同时在病患实施治疗的过程中及时给予监测,如发生耐药突变、应答不佳的情况应立即给予调整治疗。

【关键词】 核苷;核苷酸;慢性乙型肝炎;耐药;探讨

【中图分类号】 R512.62

【文献标识码】 A

【文章编号】 1674-9561 (2017) 04-070-02

我国为慢性乙型肝炎(CHB)的高发国之一,而在对 CHB 的治疗中,依然依靠 CHB 抗病毒治疗,以此来控制病情逐渐向肝功能衰竭和肝癌发展的速度,在对 CHB 病患治疗中临床上会用到两大类药物:核苷和核苷酸,应用中需要病患持续、长期的应用,才能达到较为理想的遏制病毒的效果,然而应用的时间越长,发生耐药性的几率相对越高^[1],因此该种情况已经成为当下临床上最为棘手的难题,基于以上研究背景之下,笔者为进一步深入的研究 CHB 的治疗中运用核苷和核苷酸药物发生耐药情况,同时也为日后的工作中提供相应的参考,特将整理后的相关材料详细的阐述如下。

1 材料与方法

1.1 核苷和核苷酸药物临床常用种类

临床上最常用的核苷和核苷酸(简称:NAs)药物种类分为 4 种即:①拉米夫定,简称:LAM;②阿德福韦酯,简称:ADV;③替比夫定,简称:LdT;④恩替卡韦,简称:ETV。

1.2 耐药性的定义^[2]

耐药性为在对病患实施抗病毒治疗中,发生病毒对药物的敏感性减低情况。耐药分为四种种:基因型耐药表型耐药、交叉耐药、多药耐药,基因耐药为:经过检测发生 HBV 耐药有关的基因变化;表型耐药:经过体外实验出现 HBV 病患对药物的敏感性减低且与耐药基因有关;交叉耐药:在治疗中一种抗病毒药物发生耐药突变,同时其他几种抗病毒药物也发生耐药突变;多药耐药:多种 NAs 药物的变异点在相同病毒的基因组中出现;另外,当 HBV 病患在用药过程中 HBVDNA 水平 $< 1 \log_{10}$ IU/ml (应答不佳),而通过荧光定量却无法对其水平进行检测时,而应答不佳是对耐药性预测和远期疗效预测的重要指标,同时也是对病患实施优化治疗的重要依据。

1.3 耐药性产生原因

1.3.1 药物因素:通过 NAs 所具有的特异性,和 HBV 中的聚合酶其中一部分结合后,促使 HBV 病毒的 DNA 链接断裂,以此遏制 HBV 病毒的复制,进而达到抗病毒的治疗功效。HBV 病毒通过复制后才能生存,而在复制的过程中需要和 HBV 聚合酶中氨基酸进行互换,但是病毒的基因发生突变后,药物无法与病毒进行充分的结合,进而导致药物应用的敏感性减低^[3]。由于 HBV 病患发生 HBV 病毒感染后,肝细胞核形成共价闭合环状式 DNA,但是由于病毒持续的复制,另外闭合环状式 DNA 的半衰期较长,故对其病毒进行清除的效果存在一定的难度,故需要病患持续、长期的应用抗病毒治疗,而用药的时间越长,发生耐药的风险几率随之越高,

1.3.2 宿主因素:主要:①治疗史;②药物依赖史;③身体免疫力;④身体代谢;⑤药物遗传性等,其中病患的依从性与耐药性的发生有最直接的关系,相关研究显示:在对 HBV 病患实施治疗中,存在耐药性病患中的 50% 以上均在自行换药、自行停药,其中有 25% 的病患在治疗中 < 1 年自行停药,故对病患实施治疗中,尤其注重病患的依从性,同时可以对依从性较差以及存在耐药风险的病患给予统一的治疗管理。

2 耐药管理

耐药管理中的主要内容包括:①提升种 NAs 药物相关知识的宣教力度;②加大力度检测耐药性;③着重监测病患用药规范。

2.1 了解病患的治疗史

自我国临床上应用 NAs 药物起始,就有大约 250 万 HBV 病患接受药物治疗,因此在对 HBV 病患实施治疗前,需要病患的临床相关资料进行仔细的询问,如:①病患的病种;②治疗的时间;③用药种类;④治疗疗效;⑤耐药性等,对其治疗中,应针对性的选择 NAs 药物的种类。

2.2 初期 HBV 病患 NAs 药物选择

对从未接受过乙型肝炎的病患,在对其选择 NAs 药物的原则因遵循:①高效性;②基因屏障高,如病患在治疗初期可以采用耐药基因屏障高的药物,以此来减低耐药性的发生几率,同时还能相对减少耐药的相关并发症的发生几率^[4];另外在实施治疗中,应对病患进行基因型耐药检测,根据结果选择相应的 NAs 药物。

2.3 加强对 HBV 病患的宣教力度

医学中,虽然将耐药性的发生解释为病毒学突破的体现,但是所有耐药性的发生不止因为病毒突破,根据相关研究显示^[5]:病毒突破中发生耐药性的 45% 以上与病患的依从性有关,故加强 HBV 病患的相关知识水平的力度,是降低耐药性发生的重要环节和步骤。经过相应的数据显示:HBV 病患中,存在 35% 的病患对 HBV 的危害、长期持续治疗的重要性不了解;仅有 40% 左右的 HBV 病患了解 HBV 的相关知识,而对我国 HBV 病患治疗中用药情况调查显示:50% 以上病患存在自行停药的情况。通过以上的阐述,充分的说明:对 HBV 病患的相关知识的宣教意义非常的重要。故对 HBV 病患的宣教中,一定讲解持续用药、医嘱用药的重要性和可行性,只有按照以上方式来用药,才能提升控制 HBV 病毒的效果、减低耐药性的发生几率。故相关治疗人员要对 HBV 病患详细的讲述 HBV 的发病机制、治疗措施、治疗目的,同时可以讲述用药后可以达到的效果,但是前提之下,必须按照医嘱长期持续的准确的应用 NAs 药物,以此来改正病患的不良的用药习惯、自行停药习惯等。

2.4 医务人员 NAs 药物规范管理

当下,在对 HBV 病患的抗病毒药物治疗中,存在多种用药不良行为:①单药随意序贯治疗;②频繁换药(包括短期内);③当病患发生耐药后给予不合理换药等,以上行为的发生与相关治疗人员对 HBV 耐药性的相关知识认识程度低下有关。故需要对相关治疗人员加大宣教耐药性的管理力度;同时对相关科室加强相关知识培训、HBV 病毒耐药机制、规范管理的力度。

2.5 加强学术界的沟通力度

在对 HBV 病患实施治疗的过程中,必须科学、准确、合理的应用 NAs 药物,才是提升药物治疗效果的最佳措施,伴随着社会的不断进步,对医疗水平的技术也越来越高,为此所有学术团体应该客观、公正的将临床医学不断的研究,并将所有技术与相关研究人员共同探讨及深入研究,以便为后续的工作中提供准确、合理的参考和借鉴。以此来提升 HBV 病患的治疗疗效和减低耐药性的发生几率。

3 总结

通过以上的阐述:在对 HBV 病患应用 NAs 药物时,一定要充分的了解病患的具体情况如:用药史、治疗史、用药种类等,同时在病患实施治疗的过程中及时给予监测,如发生耐药突变、应答不佳的情况应立即给予调整治疗。

(下转第 72 页)

社区,其治疗和护理也应该从医院不间断地投射到家庭和社区^[11]。虽然到目前延续性护理的概念仍未得到严格的界定,但是其“协调、连接和一致”的护理服务宗旨是明确的^[12~13]。目前延续性护理在我国还处于起步摸索阶段,但通过学习国外先进的护理经验并结合自身情况,延续性护理在多种疾病的护理服务中取得了不错的成绩。

本研究探索了延续性护理在辅助生殖技术中的应用,结果显示与常规护理比较,延续性护理患者的妊娠率和对护理的满意率都有显著的提高。延续性护理的实施促进了护患之间的交流,一方面使医护人员能够及时掌握患者的身体状况与病情发展,另一方面提高了病人对 ART 的认知度及治疗的依从性,从而显著提高了治疗效果与病人对护理的满意度。

本研究还显示通过延续性护理,流产和卵巢过度刺激综合征等并发症的发病率显著降低。流产在 ART 中的发生率高达 5%~20%^[14],在延续性护理中对有流产史的患者流产原因进行了分析并作出相应处理,改善内分泌环境,提高胚胎质量。卵巢过度刺激综合征(OHSS)是由超促排卵药物引起的并发症,表现症状为卵巢增大、腹水、少尿和血容量降低^[15]。延续性护理当中通过对患者 OHSS 发病的危险因素进行评估分析,制定了一系列针对性的预防措施如降低促性腺激素的用量、降低绒毛膜促性腺激素(HCG)诱导排卵的剂量。同时延续性护理能够密切关注病人身体状况,当发现患者存在 OHSS 高发风险时,进行全胚冷冻,待病情缓解再行解冻胚胎移植,从而在延续性护理当中病人 OHSS 的发生率要显著降低。

综合上述延续性护理作为整体护理的一部分,ART 患者在出院后可继续在心理生理社会各方面得到整体护理服务,延续性护理通过不间断地与患者进行交流指导,不但提高了病人的自我护理能力,同时还帮助医生及时了解患者的病情变化,从而有效降低了并发症的发生,提高妊娠率,减轻患者痛苦,最终提高了患者对护理工作的满意度。

[参考文献]

[1] 黄荷凤,王波,朱依敏.不孕症的规范化诊疗——不孕症发生

(上接第 68 页)

并发症率低于对照组,具统计学差异($P<0.05$)。

综上,针对临床收治的稽留流产患者,可采用宫腔镜予以诊治,在宫腔镜下实施清宫术操作,具较高清除有效率,且减少了术中出血量,降低了术后人流综合征、感染等多种并发症率,具非常积极的应用价值。

[参考文献]

[1] 喻蓉,曹毅.宫腔镜诊治宫腔粘连的临床效果研究[J].检验医学与临床,2014,12(16):2242-2243.

[2] 陈发弟.米非司酮配伍米索前列醇治疗稽留流产的疗效观察[J].中国计划生育杂志,2013,21(11):751-753.

[3] 吴书仪.宫腔镜在宫腔粘连合并稽留流产或合并妊娠物残留清

(上接第 69 页)

罗替卡松粉吸入剂联合无创通气治疗,疗效确切,值得推广。

[参考文献]

[1] 朱勤瑞,周政敏.沙美特罗替卡松粉吸入剂对慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭患者超敏 C 反应蛋白和脑钠肽的影响[J].医学综述,2014,20(6):1106-1108.

[2] 李亚楠,吴庆建.沙美特罗替卡松气雾剂联合无创正压通气治

现状及趋势分析[J].中国实用妇科与产科杂志,2013,29(9):688-690.

[2] 黄丽云.320 对不育夫妇病因分析[J].国际医药卫生导报,2004(20):41-42.

[3] 黄江涛,王奇玲,唐运革,等.广东汉,瑶,壮族新婚人群不孕症现况调查[J].中国计划生育学杂志,2012,20(10):687-689.

[4] 张寅,伍琼芳.人类辅助生殖技术的临床研究进展[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2012,31(2):108-114.

[5] 吕秀霞.辅助生殖技术中心就诊流程再造的探讨[J].国际医药卫生导报,2009,15(21):105-107.

[6] Naylor M. Transitional care. Journal of Social Work Education, 2008, 44(3):65-75

[7] 张妍,皮红英.术后延续性护理服务应用的研究进展[J].中华现代护理杂志,2010(29):3595-3596.

[8] 刘芸.辅助生殖技术并发症及防治[J].中华临床医师杂志,2012,6(3):562-566.

[9] 薛志红,张红梅,朱瑞芳.优质护理服务在辅助生殖技术过程中的应用[J].全科护理,2013,11(26):2462-2463.

[10] 许立红.随访管理在辅助生殖技术中的应用[J].齐鲁护理杂志,2014,20(10):105-106.

[11] 董玉静,尚少梅,么莉,等.国外延续性护理模式研究进展[J].中国护理管理,2012,12(9).

[12] Uijen AA, Schers HJ. Which questionnaire to use when measuring continuity of care. J Clin Epidemiol, 2012, 65(5):577-57

[13] 刘敏杰,叶赞,张兰凤.基于内容分析法对延续性护理定义的基本元素解析[J].护理学杂志,综合版,2013(2):74-77.

[14] 刘冬娥,李艳萍,邹玲仟,等.辅助生殖技术治疗后自然流产相关因素分析[J].中国实用妇科与产科杂志,2006,22(12):924-926.

[15] 曹云霞,邹薇薇.卵巢过度刺激综合征及其防治[J].中国实用妇科与产科杂志,2013,29(9):752-755.

宫失败诊治中的应用[J].中国实用医药,2015,11(1):13-15.

[4] 魏红霞.应用宫腔镜治疗稽留流产的优势分析[J].中国卫生标准管理,2014,18(21):170-171.

[5] 邓丽萍,黄相翠.宫腔镜治疗稽留流产的临床研究[J].中国实用医药,2015,32(18):32-33.

[6] 周顺平.宫腔镜技术在稽留流产清宫和随访中的临床价值[J].中国实用医药,2015,10(24):163-165.

[7] 李会芳,刘慧敏,程晓娥,等.药物联合清宫术三联治疗稽留流产的临床分析[J].当代医学,2015,23(15):126-127.

[8] 姜琳.探讨宫腔镜诊治稽留流产 116 例临床疗效[J].中外女性健康研究,2015,11(6):213,226.

疗老年慢性阻塞性肺疾病并呼吸衰竭的临床疗效[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(4):114-117.

[3] 孙雯,郑文娟.沙美特罗替卡松粉吸入剂联合无创通气治疗老年慢性阻塞性肺疾病呼吸衰竭 32 例[J].中国药业,2016,25(5):86-88.

[4] 杨水清,冯经华,张玉江.沙美特罗替卡松气雾剂联合无创通气治疗老年慢性阻塞性肺疾病患者的疗效分析[J].中国医药导刊,2016,18(10):1030-1032.

(上接第 70 页)

[参考文献]

[1] Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2010 version) [J]. J Clin Hepatol, 2011, 27(1): I-XVI. (in Chinese)

[2] 王宇,侯金林,贾继东.慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)解读:耐药预防和处理原则[J].中国病毒病杂志,2011,1(5):336-339.

[3] Zeng MD, Mao YM, Yao GB, et al. Five years of treatment with defovir dipivoxil in Chinese patients with HBsAg-positive chronic hepatitis B [J]. Liver Int, 2012, 32(1):137-146.

[4] 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 Hepatology, 2010, 52(6):791-799.

[5] 范旭,贾继东.慢性乙型病毒性肝炎抗病毒治疗的新认识[J].新医学,2010,41(9):561-566.