

拉米夫定的少见不良反应

王友梅(长兴县人民医院,浙江 长兴 313100)

摘要:目的 了解拉米夫定在临床应用中较少见的不良反应。方法 对近年来相关文献资料进行归纳总结。结果与结论 拉米夫定少见不良反应有:斑秃、肾结石、YMDD 变异、病毒性上呼吸道感染。

关键词:拉米夫定;抗病毒;不良反应

Lamivudine's rare side-effects

WANG You-mei(The People's Hospital of Changxing, Changxing 313100, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To identify Lamivudine's rare cases of side-effects during clinical usage. **METHOD** To analysis and summarize recent documents and materials regarding Limousine's side-effects. **CONCLUSION** The conclusion shows that Lamivudine's side-effects includes: balding, kidney stones, YMDD variance, viral infection of the upper respiratory system.

KEY WORDS: Lamivudine; Antivirus; Side-effects

拉米夫定是新一代核苷类抗病毒药,用于乙型肝炎和艾滋病的治疗。1991 年问世,1998 年在我国上市,现已五年。在既往的临床安全性研究中证实其不良反应轻微,仅见轻度头痛、嗜睡、恶心、肝区不适、腹泄等不良反应,患者耐受性好。但在广泛的临床应用中,仍有一些少见的不良反应发生,现就其已报道的少见不良反应作一简述,为临床应用提供参考。

1 斑秃

张维燕,魏丽荣^[1]报道 1 例 45 岁男性患者,体检发现 HBs Ag(+)20 年,肝功能反复异常 3 年。既往无特殊病史,否认药物过敏史。查体:面色稍暗,皮肤巩膜无黄染,心肺未见异常,腹软,肝肋下,剑下均未及,脾肋下 1.5 cm,移动性浊音(-),双下肢不肿。化验检查:血、尿、便常规均正常,HBsAg(+),HBeAg(+),HBV-DNA 定量检测 $8.9 \times 10^7 \text{ L}^{-1}$,肝功能:丙氨转氨酶(ALT) $182 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,天门冬氨酸转氨酶(AST) $96 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,总胆红素(TBIL)(-),B 超显示肝脏弥漫性病变,门静脉 1.2 cm,脾脏肋下 1.5 cm,厚 4.0 cm,诊断:病毒性肝炎,慢性活动型(乙型)。口服一般保肝药物及拉米夫定 $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 抗病毒治疗,治疗 2 个月后因肝功能好转停用保肝药物。治疗第 3 个月患者发现右枕部头发脱落,形成斑秃,且迅速增大至 $3 \times 4 \text{ cm}$,继续服药 1 月后,在枕部出现第二块斑秃,约 $1 \times 2 \text{ cm}$ 大小。高度怀疑拉米夫定所致,于治疗第 7 个月,停用拉米夫定,复查肝功能:ALT $70 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,TBIL 正常,HBV-DNA $0.5 \times 10^5 \text{ L}^{-1}$,停药后,原斑秃部位逐渐长出新发。

2 肾结石

蔡皓东,马秀云^[2]报道 1 例 36 岁男性患者,因 HBV 感染,肝功能反复异常,自 1995 年开始治疗,曾服干扰素,垂盆草冲剂,护肝片等药物治疗,疗效欠佳。于 1999 年 10 月开始服用拉米夫定 $100 \text{ mg} \cdot \text{qd}$ 治疗,治疗前检测肝功能:

(ALT) $165 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AST $132 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,肾功能正常。HBsAg(+),HBeAg(+),抗 HBC(+),HBV-DNA(+).B 超除脾稍大外,肝、肾均未见异常。服用拉米夫定治疗,1 个月后 HBV-DNA 阴转,坚持服用 8 个月后,HBsAg 阴转,但因抗 HbeAg 仍未出现而继续服用拉米夫定。2000 年 12 月 4 日,患者突发右侧腰部绞痛,呈持续性疼痛,阵发性加重,同时伴有肉眼血尿,经 B 超检查确诊为右输尿管结石,肾功能正常。给予阿托品治疗,患者自行将结石排出(如枣核大),临床症状消失,B 超检查正常。

据 Reactions 医学光盘数据库检索到的 7 篇国外文献^[2],报道了 13 例服用印地那维(蛋白酶抑制剂)治疗艾滋病患者发生肾结石,其中有 5 例同时服用拉米夫定和其他核苷类抗病毒药物,因此不能排除拉米夫定与其他核苷类抗病毒药物对肾结石发生有协同作用。

3 YMDD 变异

3.1 YMDD 变异导致病毒对拉米夫定出现耐药性

长期应用拉米夫定可导致抗乙肝病毒(HBV)DNA 聚合酶的结构基序(YMDD)发生变异,导致病毒对拉米夫定出现耐药性。

蔡皓东、马秀云^[3]报道 1 例 40 岁女性患有因 HBV 感染后失代偿期肝硬化,在接受肝移植前用拉米夫定治疗。手术后 16 周,HBV-DNA 转为阴性,但在 28 周再次出现阳性,33 周时达 $466 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。基因测序显示第 1656 位核苷由 G 变为 T,导致 YMDD 基序发生 YIDD 变异而产生耐药性。

3.2 YMDD 变异导致拉米夫定停药后出现 HBV-DNA 的反跳

在治疗过程中,有少数病人在血清 HBV-DNA 阴转后,又出现反跳现象,导致慢性乙型肝炎病情加重。连豫苞,陈毓玲^[4]报道 1 例 37 岁女性患者,发现 HBsAg 阳性 10 年,乏力,尿黄 1 月,于 1998 年 8 月入院治疗。入院时查肝功能:

ALB $41.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, TBIL $47.7 \mu \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, ALT $458 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $271 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 查凝血时间(PT)13.5s。凝血酶原活度(PTA)83%。查血清 HBsAg, HBeAg, HBcAb 均阳性。HBV-DNA 阳性。B 超:肝光点密集。诊断:慢性乙型肝炎。予以五酯胶囊(每粒含五味子甲素 $11 \cdot 25 \text{ mg}$)2 粒, tid 等治疗 1 月。病人症状好转,复查肝功能:ALB $45.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, TBIL $19.6 \mu \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, ALT $37 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $41 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 查 PT 12.3 s, PTA100%。查 HBsAg, HBeAg, HBcAb 均阳性。HBV-DNA:阳性。病人即自服拉米夫定 100 mg , qd 治疗。治疗 3、6 月分别复查肝功能,PT 均正常,HBV-DNA 阴性。治疗 9 个月复查 HBeAb 阳性,即停药。停药 15d 后,病人即感明显乏力,厌油,腹胀,尿黄等不适,查肝功能:ALB $30.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, TBIL $281.4 \mu \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, ALT $1429 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $1525 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, PT 27.3 s, PTA40%。查 HBsAg, HBeAg, HBcAb 均阳性,HBV-DNA 阳性。B 超:肝内光点密集,中等量腹水,诊断:慢性重症肝炎。予以积极保肝,支持等治疗,病人症状逐渐好转,2 月后肝功能恢复正常出院。

4 病毒性呼吸道感染

姚光弼、王宝恩、崔振宇^[5]等报道,由卫生部批准,在国

内组织 5 家医院对拉米夫定治疗慢性乙型肝炎进行多中心、随机、双盲、安慰剂对照品临床试验,对符合要求的 439 例入选者进行试验,发生病毒性上呼吸道感染、咳嗽等不良反应的发生率为 3%~5%,反应大多为轻度。

参考文献

- [1] 张维燕,魏丽荣.拉米夫定治疗期间出现斑秃[J].药物不良反应杂志,2001,3(4):234.
- [2] 蔡皓东,马秀云.拉米夫定治疗乙型肝炎期间发生肾结石 2 例[J].药物不良反应杂志,2001,3(4):249.
- [3] 蔡皓东,马秀云.拉米夫定相关性 HBV 变异及防治[J].药物不良反应杂志,2002,4(3):145.
- [4] 连豫苞,陈毓玲.拉米夫定停药后出现慢性乙型肝炎病情加重 2 例[J].中国新药与临床杂志,2002,21(7):439.
- [5] 姚光弼、王宝恩、崔振宇,等.拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究[J].中国新药与临床杂志,1999,18(3):131.

收稿日期:2003-07-31