

丙型肝炎临床治疗中药剂师管理作用的评估

林佳佳, 战寒秋 (首都医科大学北京地坛医院 药剂科, 北京 100015)

2000年, 随着寻求治疗的肝病患者数目不断增长, 丙型肝炎病毒(HCV)感染被称为无声无息的传染病。美国退伍军人事务管理局(VA)报告, 接受检测的退伍军人中, HCV感染率为5.4%, 越战退伍军人的感染率更高达11%。

急性HCV感染仅在25%~30%患者中产生不典型的症状, 在其他患者中没有任何不适反应。但是丙型肝炎转为慢性肝炎的比率高达85%, 20年内转为肝硬化的比率为20%。肝硬化形成后, 每年有1%~4%患者转为肝细胞癌。与20世纪70和80年代比较, 随着病程的延长, 失代偿期肝病患者数量不断增加。

防止晚期肝病发生的关键在于早发现早治疗。大部分退伍军人HCV感染者是经血液筛查时发现的。但对慢性HCV感染的治疗需要耗费更多的人力、时间和高昂的费用。1997年美国用于丙型肝炎治疗的总费用约为54.6亿美元, 大约67%的费用为间接花费。高额的治疗费用不仅是药品开支, 也是出于对众多患者的选择和对不良反应监测的需要, 这些不良反应包括多数患者出现非特异的类感冒症状及威胁生命的抑郁症和4%~10%患者出现白细胞减少症。

对丙型肝炎治疗反应的公认标准是持续病毒学应答(SVR), 即在抗病毒治疗结束后, 通过最敏感的方法连续6个月未检出病毒。SVR与持续的病毒未检出状况高度相关, 因此SVR是被广泛采用的最重要标准。最近的临床试验资料已经证实, 所有经干扰素和利巴韦林联合治疗的患者, 其SVR介于50%~60%。如果使用上述药物的比例

大于80%, SVR可以达到75%。能够促进坚持治疗的方法包括对药物不良反应的管理、对患者的选择、监测和教育。出于对退伍军人丙型肝炎的关注, 美国GAO(General Account Office)开展了一项研究, 目的在于针对退伍军人丙型肝炎的治疗反应进行评估。研究报告指出, 对101个机构进行的调查发现, 其中30个机构存在延迟30天以上向HCV阳性患者通报结果的现象, 123个机构中有52个机构存在对HCV患者延迟60天以上才被安排专家就诊的问题。另一项研究报道, 只有13.8%HCV感染的退伍军人适宜进行抗病毒治疗, 在这些接受联合抗病毒治疗的退伍军人中, 约有14%获得SVR, 而接受同样治疗的非退伍军人则有47%获得了SVR。GAO推荐的研究包括利用中级专业人员向HCV感染的退伍军人提供治疗服务。

退伍军人事务管理局(VA)认为临床药师可以起到增加医师功能的作用, 能够应用特殊药物治疗知识改善患者治疗结果。丙型肝炎的治疗向医疗机构和患者都提出了诸多挑战, 需要中级专业人员成为他们之间的桥梁。药剂师能够提供针对不同丙型肝炎个体的措施来改善患者的治疗结果。一项以药剂师能够为丙型肝炎患者提供安全治疗为假设的试验已经完成, 这项领先的研究揭示了临床药师参与的诊所与标准治疗中心的比较结果。回顾性分析的目的在于报道抗病毒治疗的反应率以及对不良反应发生和控制的情况。

这项试验是由退伍老兵事务调查回顾委员会赞助完成的。为了能让临床药师在一定范围内与临床医师密切协作, 故在医疗服务机构和消化内科以及药剂科之间达成共识, 由消化内科负责雇

用和培训药学人员来执行以药剂师为主的丙型肝炎治疗。

上述在2002年10月至2004年3月间所有筛查出丙型肝炎的患者都是这项分析的潜在候选人,受试者是从这些候选人中挑选出来并需要接受临床药师的随访。这些患者被首诊医生按照医院现行的阳性患者管理指南确诊为丙型肝炎,疾病诊断标准需要至少检测到HCV抗体和丙氨酸氨基转移酶(ALT)在正常上限2倍以上。

患者由消化内科医师进行评估,并根据退伍老兵治疗指南中的入组或排除标准以及国家健康调查研究所发展大会中的推荐意见决定是否适合联合治疗。根据这些标准,符合联合治疗条件的患者必须有病毒学、临床或实验室检查依据以确认HCV感染,即HCV抗体阳性,可检测到的HCV核糖核酸(RNA)或者HCV相关疾病的证据。这些患者均无饮酒和药物滥用史6个月以上,精神状态稳定,肝脏代偿功能良好,无病情不稳,生命受限或生命危急状况,愿意采用适当的计划生育方法。治疗前肝脏活检需要根据评价医师的决定进行。

所有符合标准并且同意进行联合治疗的患者都被纳入最后的分析。一名临床药师负责进行治疗监测和作为联合治疗的初级医疗护理人员,且该临床药师在当地医疗机构的药剂科和消化内科受到过培训。

感染HCV基因型为1或4的患者接受48周的聚乙二醇化干扰素 α -2b(佩乐能,先灵葆雅公司产品)治疗,剂量为 $1.5\text{ }\mu\text{g/kg}$,或者聚乙二醇化干扰素 α -2a(派罗欣,罗氏公司产品),剂量为每周 $180\text{ }\mu\text{g/d}$ 与利巴韦林 $1000\sim 1200\text{ mg/d}$ 联合治疗。基因型为2或3的患者使用同样的干扰素治疗方案和 800 mg/d 的利巴韦林接受了24周的联合治疗。

一旦患者被确定适合进行治疗,临床药师就要安排讨论治疗方案,公布治疗管理规定,并且提供HCV感染有关的教育和支持。在第一次拜访时,临床药师要记录丙型肝炎患者抗病毒治疗史。临床药师每月对患者进行随访,并监测治疗应答的实验室检查结果和药物不良反应,特别是

溶血性贫血、中性粒细胞减少、血小板减少症、抑郁症、失眠症和甲状腺异常。在治疗第12周、治疗末期和治疗后6个月,根据病毒载量和PCR检查结果对病毒学应答进行评估。

未产生早期病毒学应答(定义为病毒载量不可测出或者在治疗第12周病毒载量下降2个 \log_{10})的患者或复发(定义为在治疗终点使用PCR检测病毒为阴性但随后又出现阳性)的患者不再继续进行监护。治疗终期应答定义为在治疗终期用PCR方法检测不到HCV RNA。SVR定义为在治疗停止6个月后使用现有最灵敏的方法检测不到HCV RNA。这些患者的初治和随访是由临床药师在消化内科主治医师的指导下进行,同时精神科、心理科和其他专业服务也在必要时提供帮助。

由未直接参与对受试者进行监护的调查员回顾性检查受试者的病历,以获取人口统计学信息(年龄、性别、种族、早期精神病历)、疾病特征(HCV基因型、病毒载量、ALT水平、肝脏活检结果、腹部超声检查结果、HCV感染的早期治疗结果)、治疗信息(治疗方案、剂量和疗程)、安全性信息(药物减量需要、生长因子需要、不良反应)和病毒学应答信息(病毒载量、定性HCV RNA的PCR检查结果,第12周、治疗终点和终点后6个月的ALT水平)。组织学结果由病理学家根据METAVIR标准进行分期,以5分标准评价纤维化分期(无纤维化为0期,肝硬化为5期)。

人口统计学结果,在2002年10月至2004年3月入组进行联合治疗的31例丙型肝炎患者中,27例在临床药学人员的监护下进行了治疗,4例由于被消化科医师根据VA治疗指南的规定认为不适合进行联合治疗而未包括在分析中。随访资料一直跟踪至受试者治疗结束后24周。用于研究的患者数量非常少,因而不适宜将此结果外推成所有在VA健康保健系统中求诊患者的典型组成,见表1、表2。

尽管如此,在治疗开始前的精神病学诊断发现了和以往报道相同的退伍老兵精神疾病发生率。大多数受试者的精神病学诊断是抑郁症和创伤后精神紧张,见表3。另外,2例患者有过HCV

感染，其中1例接受过干扰素单独治疗，另1例接受过干扰素和利巴韦林联合治疗。

总体来说，27例受试者在治疗结果和病毒学应答上，有24例成功完成了处方中的治疗方案。随访6个月后使用ITT分析，根据基因型分层，27例患者中有17例（63 %）获得了SVR，8例（30 %）复发，2例（7 %）对治疗无应答。

与基因1型患者相比，基因2和3型患者更容易获得SVR，在15例HCV基因1型的患者中，有9例（60 %）获得了SVR，4例（27%）复发，2例（13%）对治疗无应答。在12例基因2和3型的患者中，有8例（67%）获得了SVR，4例（33%）复发。在接受聚乙二醇化干扰素α-2a和利巴韦林治疗的21例患者中，有12例（57%）获得了SVR，8例（38%）复发，1例（5%）对治疗无应答。在接受聚乙二醇化干扰素α-2b和利巴韦林治疗的6例患者中，5例（83%）获得了SVR，1例（17%）复发。

在对患者进行监测期间，没有一项旨在对丙型肝炎进行辅助治疗（包括使用生长因子）的同行评议。然而，现有数据显示利巴韦林治疗需要保持最基本的剂量是非常重要的。因此，生长因子被用来改善不良反应以维持干扰素和利巴韦林的治疗剂量。总体来说，由于细胞毒性而必须减低剂量或使用生长因子的患者有12例（57.1%），见表4。另有2例在减量和使用生长因子后仍难以

控制细胞毒性而未完成试验。另外表4列出了为改善不良反应而使用的其他药品，没有患者出现任何致命性的并发症。

大多数被评估的患者（87%）开始治疗时或使用聚乙二醇化干扰素α-2a联合利巴韦林，或聚乙二醇化干扰素α-2b联合利巴韦林。这种可以被视为是一种自我选择，并且给出了能否代表全部退伍军人疑问的答案。在合格的和已经开始治疗的患者当中，63%的患者通过治疗获得了SVR，优于以前非退伍军人的研究结果（55%）。另一项同时进行的安全性分析指出仅11%的受试者因药物不良反应而终止治疗。既往临床研究中，带有1型病毒基因的患者有42%~46%达到SVR标准，基因2或3型患者达到SVR标准的比率为76%~82%，需要暂时或永久性干扰素减量的比例高达42%。

丙型肝炎抗病毒治疗不良反应发生率高，退伍军人HCV感染者中75%的人伴有精神疾病。众所周知，干扰素在精神方面的不良反应会使治疗复杂化。除此之外，血液学方面存在类似不良反应。目前能够有效控制血液学上的不良反应，88.9%患者能够完成治疗。仅有11%患者放弃治疗，然而41%患者通过降低干扰素或利巴韦林剂量，不良反应得到控制且与所发表的试验数据相一致。

在HCV治疗诊所接受治疗的患者中，男性占

表 1 患者人口学特征统计

人口学特征	男性患者（例）	平均年龄（ $\bar{x} \pm s$ ，岁）	种族[例（%）]					平均ALT（ $\bar{x} \pm s$ ，U/L）
			高加索	美洲非裔	西班牙裔	混合人种	未细分的	
患者数（n = 27）	26	51.9 ± 3.6（44~58）	13（48）	4（14.8）	1（3.7）	1（3.7）	8（29.6）	114.0 ± 53.8

表 2 患者人口学特征统计

人口学特征	HCV基因型[例（%）]			纤维化（n = 10，例）		超声检查结果[n = 24，例（%）]		
	1	2	3	0~2期	3~4期	正常	肝大、脂肪化	可能肝硬化
患者数（n = 27）	15（55.6）	5（18.5）	7（25.9）	5	5	8（33.3）	15（62.5）	1（4.2）

表 3 治疗开始前的精神病史（n = 27）[例（%）]

诊断结果	抑郁	创伤后精神紧张	焦虑	双相失调	其他	1种以上诊断
患者数量	8（30）	6（22）	2（7）	2（7）	3（11）	5（19）

表 4 B治疗过程中试验方案的修改和干预（n = 27）[例（%）]

干预	需要减少剂量		需要生长因子		因不良反应治疗而停止HCV治疗			
	聚乙二醇化干扰素 α-2a或α-2b	利巴韦林	人红细胞 生成素	人粒细胞集 落刺激因子	新的精神病治 疗	镇静安眠药物	抗抑郁药物外 源性	甲状腺素替代 治疗
患者数	7（26）	4（15）	8（30）	0	2（7）	8（30）	5（19）	2（7）

大多数（男女比为26：1），并有年龄偏高（平均52岁）和治疗前患精神病史比例高（59%）的特点。男性患者大多病情较重，年龄超过40岁以及既往对治疗无反应均提示治疗反应性较差。精神症状不稳定和药物滥用是部分退伍军人不适合治疗的最常见原因。

不能坚持治疗在许多退伍军人医院也较为常见。例如，一项退伍军人医疗中心所作的研究显示，参与HCV治疗的比率仅为44%。但本试验中没有1例放弃，坚持治疗可以显著影响治疗效果，在一项针对1型病毒基因患者所作的研究中，80%以上的患者坚持聚乙二醇化干扰素α-2b和利巴韦林联合治疗，51%的患者达到了SVR，当坚持该联合治疗的比例低于80%时，只有42%的患者能够达到SVR。由于尚无正式测定坚持率的方法，此项研究未报道坚持率的情况，但是无患者自我申报遗漏任何药物治疗。

一个专业、敬业的丙型肝炎治疗诊所是对丙型肝炎患者理想、有效的管理方式。这项研究虽然未针对将临床药师纳入治疗团队的资源应用效果进行正式测定，但是从治疗反应率以及针对不良反应的有效控制方面来看，需要对药师的临

床服务进行量化评估。此外，敬业的诊所尚能保证对患者提供教育和支持，并提供一个标准的模式。

慢性丙型肝炎的治疗是药物治疗和不良反应控制之间的循环往复，让受过特殊训练的临床药师或其他医师为HCV感染者来处理这些问题是一个明智的选择。这项分析表明，治疗诊所达到SVR比率高于传统的由医师管理的诊所或是由非专家管理的机构。63%的SVR率可能反映的是一个样本，但非-1型基因患者以及能够坚持治疗的患者相对较多。向患者提供一种体贴的治疗方式可以增加患者的坚持力度，增加能够耐受治疗和完成治疗的患者人数。此外，目前已经证明由临床药师管理丙型肝炎患者不会增加不良反应发生率。

临床药师指导下的退伍军人慢性丙型肝炎治疗与早期传统管理模式下的治疗结果相似，药剂师在丙型肝炎患者管理中的作用已被更多的研究所证实。

收稿日期：2010-07-11