

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20193734

· 综述 ·

膦甲酸钠临床联合用药的研究概况

温海燕, 宋金春

(武汉大学人民医院药学部, 湖北 武汉 430060)

[摘要] 膦甲酸钠为广谱非核苷类抗病毒药物, 可有效阻断多种 DNA 病毒的复制, 如疱疹病毒、人乳头瘤病毒、乙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒及其相关感染等。膦甲酸钠临床上常与多种药物联合使用, 发挥全面抗病毒作用。本文对膦甲酸钠临床联合用药的研究进行综述, 包括疱疹、乙型肝炎、人乳头瘤病毒感染的治疗, 联合用药的不良反应等。

[关键词] 膦甲酸钠; 联合用药; 抗病毒; 不良反应

[中图分类号] R978.7

Research progress of combination clinical application of foscarnet sodium

WEN Hai-yan, SONG Jin-chun (Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

[Abstract] Foscarnet sodium is a broad-spectrum non-nucleoside antiviral drug which can effectively block the replication of various DNA viruses such as herpes virus, human papillomavirus, hepatitis B virus, human immunodeficiency virus and related infections. Foscarnet sodium is often used in combination with a variety of drugs in clinic to play a full role in antivirus. In this paper, the research on the combination use of foscarnet sodium in clinic, including the treatment of herpes, hepatitis B, human papillomavirus infection, and adverse reactions of combination therapy are reviewed.

[Key words] foscarnet sodium; combination therapy; antivirus; adverse reaction

膦甲酸钠 (foscarnet sodium) 即膦酰甲酸三钠盐, 为广谱非核苷类抗病毒药物^[1]。最初主要用于治疗疱疹病毒感染, 后有研究发现其对多种病毒均有抑制作用, 包括人乳头瘤病毒 (HPV)、乙型肝炎病毒 (HBV)、人类免疫缺陷病毒 (HIV) 及其相关并发感染等^[2-4]。膦甲酸钠主要针对 DNA 病毒, 通过非竞争性结合焦磷酸位点抑制病毒 DNA 聚合酶, 从而达到杀灭病毒的目的, 此外对部分 RNA 病毒也有抑制效果^[5]。由于口服生物利用率低, 目前膦甲酸钠临床应用以注射剂型全身给药为主, 此外还有滴眼液、乳膏剂等局部剂型。由于病毒感染具有难治性、治疗周期长、易产生耐药性、易复发等特点, 临床常采用多种抗病毒药物进行贯序治疗以达到疗

效。膦甲酸钠与其他抗病毒药物联用, 具有协同作用, 可提高疗效, 缩短病程。另外, 针对长期的病毒感染产生的疼痛和炎症反应等, 膦甲酸钠与其他药物合用的对症治疗效果也很好。基于膦甲酸钠在临床上联合其他药物使用的普遍性, 本文就其联合用药概况进行如下综述。

1 膦甲酸钠临床抗病毒治疗的联合应用

1.1 疱疹病毒感染的治疗 疱疹是由于疱疹病毒感染导致的一种常见的皮肤病, 现已知能感染人的疱疹病毒有 8 种, 可引发常见疾病如单纯疱疹、带状疱疹、生殖器疱疹、巨细胞视网膜炎等^[6]。目前,

[收稿日期] 2018-03-19

[作者简介] 温海燕 (1994-), 女 (汉族), 浙江省温州市人, 硕士研究生, 主要从事临床药学研究。

[通信作者] 宋金春 E-mail: songjc123@126.com

临床上膦甲酸钠与其他药物联合主要用于耐核苷类疱疹病毒所致的感染,治疗后病毒复发率低且具有良好的疗效。将带状疱疹患者随机分为治疗组与对照组,治疗组采用膦甲酸钠联合阿昔洛韦,对照组则单用膦甲酸钠治疗,治疗 4 周后观察疗效和不良反应发生情况,结果表明,联合用药组患者疼痛、水疱消失和结痂时间显著缩短,后遗神经痛的发生率较低,无明显不良反应,并且膦甲酸钠联合阿昔洛韦可预防病毒对阿昔洛韦耐药^[7]。膦甲酸钠联合伐昔洛韦与单用伐昔洛韦在治疗复发性生殖器疱疹上,前者的总有效率为 97.56%,优于单药组(78.05%),联合用药可以增强抗病毒活性,提高患者免疫功能,防止复发^[8]。艾滋病患者由于其自身免疫功能的缺陷,并发的相关感染十分常见,且通常表现为持续性难治性感染,不及时治疗将危及生命。目前,在艾滋病常规治疗的基础上,膦甲酸钠与核苷类药物联合,对艾滋病合并相关疱疹病毒感染疗效较显著,可发挥免疫调节和抗炎作用,有效抑制病毒的扩散和感染,是临床治疗艾滋病并发疱疹病毒感染的有效手段。艾滋病并发难治性生殖器疱疹患者静脉注射膦甲酸钠并局部使用西多福韦,经治疗后,患者的生殖器溃疡症状消失,且病毒检测阴性,随访后感染未复发,表明膦甲酸钠联合西多福韦可有效治疗艾滋病并发疱疹病毒感染^[9-10]。

此外,由于疱疹病毒感染受累的皮肤区域会产生皮疹,引发炎症,产生疼痛、红肿等一系列反应。因此,在抑制疱疹病毒增殖的同时,结合消炎止痛药物进行对症治疗,可有效改善患者的临床症状,缩短病程。膦甲酸钠可与低剂量的糖皮质激素合用治疗带状疱疹,具有良好的治疗效果及预后,如相勇^[11]研究发现,膦甲酸钠联合地塞米松与对照组(阿昔洛韦静脉滴注)相比,治疗 7 d 后,联合用药组止痛和结痂痊愈的时间均较短,可在短期内有效消退皮疹,控制和预防后遗神经痛的发生,也可减少膦甲酸钠输液不良反应的发生。采用喜炎平联合膦甲酸钠治疗儿童水痘,结果表明,与单纯使用膦甲酸钠相比,联合用药具有协同作用,可发挥抑制病毒及抗炎退热的双重作用,且无明显不良反应^[12]。

同时,随着光动力疗法在皮肤病治疗领域的普及,近年来有大量临床研究采用光动力疗法联合膦甲酸钠治疗疱疹病毒感染,均取得良好的疗效。有研究^[13]将 87 例带状疱疹患者随机分为两组,治疗组(43 例)采用膦甲酸钠联合窄谱中波紫外线(narrow bound ultra violet blight, NB-UVB)、对照组

(44 例)采用阿昔洛韦联合 NB-UVB 治疗,进行维持一周的治疗后观察疗效,发现治疗组在止疱时间、止痛时间、结痂时间及后遗痛产生情况方面均优于对照组。此外,采用其他光动力疗法联合膦甲酸钠治疗疱疹也具有良好疗效及预后^[14]。

1.2 HBV 感染的治疗 我国有大量 HBV 携带者,也是乙型肝炎的高发区。乙型肝炎尤其是慢性乙型肝炎的治疗周期长,在早期未及时进行抗病毒治疗易引发肝硬化甚至肝癌^[15]。因此,慢性乙型肝炎的长期抗病毒治疗仍是临床上的一大难题,目前临床治疗主要有核苷类似物及免疫调节剂两类药物。但是由于核苷类似物如拉米夫定在长期的抗病毒过程中易产生 HBV 的变异,停药后病情易反复,甚至加重^[16],而免疫调节剂具有应答率低及副作用大等缺点。近年来,有大量研究表明,膦甲酸钠与以上两类药物合用可有效抑制 HBV 的表达,克服单药治疗的缺点,可明显改善患者的肝功能,提高疗效。

膦甲酸钠联合核苷类似物进行治疗,可有效降低因长期应用核苷类药物致使 HBV 耐药的发生率,提高病毒转阴率。骆红霞^[17]将拉米夫定 YMDD 变异(HBV-DNA 聚合酶 YMDD 位点变异)的乙型肝炎患者随机分组,治疗组采用膦甲酸钠联合阿德福韦酯治疗,对照组仅采用阿德福韦酯治疗,6 个月后比较患者的肝功能及 HBV 阴转情况,结果表明,联合用药组能更快速地抑制耐拉米夫定 HBV 的复制,减少肝细胞的坏死和预防肝纤维化的发生,疗效确切。

此外,采用膦甲酸钠与干扰素(interferon, IFN)贯序治疗慢性乙型肝炎具有一定的效果。IFN 作为慢性乙型肝炎治疗的重要药物,属于免疫调节剂类药物,可在短期内提高宿主的免疫能力。根据来源,IFN 可分为 α 、 β 、 γ 三种类型,在此类型下根据其理化性质和生物学差异的不同可分成多种亚型,如 α -2a、 α -2b 等^[18]。其中用于对抗病毒感染的主要为 α 、 β 及其相应亚型的 IFN,但是由于其不直接作用于病毒,注入人体与相应的受体结合经一系列生化反应后,激活细胞自身发挥抗病毒作用,故对免疫功能缺陷或低下的患者,如孕妇、婴幼儿等不适用;此外,IFN 必须通过长期注射给药,耐受性差、应答率无法保证。膦甲酸钠与 IFN 联合用药可很大程度上弥补 IFN 单独治疗的不足,抑制病毒的同时可提高患者的免疫功能,缩短病程。研究^[19]表明,与单用 IFN α -2b 治疗慢性乙型肝炎相比,膦甲酸钠联合

IFN α -2b 可提高 HBV DNA 转阴率和 HBeAg 转阴率,提高治疗的有效率。此外,也有研究^[20]应用膦甲酸钠联合天然药物治疗慢性重度乙型肝炎,可达到抗病毒与保肝双重作用,促进肝功能的恢复,提高患者生存率。

1.3 HPV 感染的治疗 HPV 为一种嗜上皮性病毒,具有高度传染性。HPV 分为许多亚型,根据其致病力的大小分为低危型与高危型。人类是 HPV 的唯一宿主,一般来说,感染低危 HPV 可以自愈,但高危型 HPV 感染具有高度致癌性。近年来,由 HPV 感染导致女性宫颈癌的人数与日俱增。高危 HPV 的感染是宫颈癌发生的必然要素,女性宫颈病变的程度与 HPV 的感染率呈正相关^[21]。因此,对 HPV 感染患者早期、及时进行抗病毒治疗,可有效阻断癌变的发生,降低女性宫颈癌的发病率。对未感染人群及早注射 HPV 疫苗,是有效的预防手段,而对于感染人群,临床上尚无治疗 HPV 感染的特效药。早期 HPV 感染常采用阴道用药,单一阴道局部用药治疗短期内有一定疗效,但无法完全抑制病毒复制,病情易反复,而抗病毒药物联合阴道局部药物可有效抑制病毒增殖,提高 HPV 转阴率。

近年大量临床研究证实,采用膦甲酸钠联合局部阴道用药可提高 HPV 的转阴率,减轻患者宫颈的炎性反应。如徐美玉^[22]采用保妇康栓剂联合膦甲酸钠注射液治疗高危型 HPV 感染,连续三个疗程后发现,与单用保妇康栓相比,联合用药提高了治疗有效率和 HPV 的转阴率,且对于轻度感染患者的疗效优于中度及重度感染患者,故应在感染早期及时治疗,以达到可观的疗效。此外,临床上^[23-24]也采用膦甲酸钠与重组人干扰素 α -2b 栓或凝胶联合治疗 HPV 感染的宫颈炎,与单用重组人干扰素 α -2b 相比,联合治疗均能降低宫颈炎的评分,提高治疗的有效率,可发挥全面抗病毒作用,且安全性较高。

2 联合用药的不良反应

膦甲酸钠主要通过肾脏代谢,长期用药对肾脏具有一定损伤,严重的甚至导致肾衰竭^[25],在减少剂量或停药后,其对肾脏的损害是可逆的,此外,将膦甲酸钠进行水化,也可降低其肾毒性^[26]。有研究^[27]表明,膦甲酸钠肾毒性的原因是由于其静脉注射后,在患者的肾小管腔以及肾小球毛细血管内产生晶体沉淀,及时停药后患者的机体功能恢复。因

此,在联合用药过程中要避免与肾毒性药物共同作用,长期给药过程中注意定期检查肾功能,根据患者的肾功能情况给予药物。陈开杰等^[28]发现,膦甲酸钠与常规药物合用治疗带状疱疹,患者出现四肢麻木的现象,在停药及补充钙剂后即消失,推测该不良反应可能是由于膦甲酸钠与血浆中钙离子螯合,致使中枢神经系统出现障碍。此外,癫痫发作也是膦甲酸钠较常见的不良反应,其机制尚未明确,推测可能与药物导致血液中钙离子变化有关^[29]。总之,在需要膦甲酸钠与临床药物联合应用时,给药前应详细咨询患者的过敏史、癫痫病史、是否有肾功能不全等,根据患者情况调整给药方案,并注意监测患者相关生化指标。

在膦甲酸钠联合用药的过程中,要注意监测联合用药的配伍稳定性和相关禁忌,以免造成严重后果。有研究^[30]发现,膦甲酸钠与乳酸环丙沙星在临床配伍中存在配伍禁忌,表现为膦甲酸钠氯化钠注射液与乳酸环丙沙星注射液混合时出现白色沉淀颗粒,且摇动液体后仍存在,提示两者不宜混合或先后注射,可在注射前后加注生理盐水进行过渡。另外,无论药物浓度高低,膦甲酸钠注射液与葡萄糖酸钙混合后均出现不溶性白色浑浊,表明两者不可连续或同时给药^[31]。

3 展望

临床上,膦甲酸钠与多种药物联合应用均有显著的抗病毒效果,在短期内迅速抑制病毒复制,防止病毒发生变异。膦甲酸钠与核苷类抗病毒药物联用,可克服核苷类药物在长期用药过程中病毒易产生耐药性的缺点,对多种病毒引发的疾病均有良好的疗效;同免疫调节剂类药物合用可提高药物的应答率和病毒转阴率,获得可观的疗效;同天然药物联合应用可改善患者的预后,达到抑制病毒与恢复病灶正常功能的双重作用。但联合用药过程中需注意监测用药的配伍合理性,避免不良反应的发生。

综上所述,膦甲酸钠与其他药物联合应用于抗病毒治疗具有良好的疗效,在长期的应用中已经逐渐得到了临床医务工作者和患者的认可。

[参考文献]

- [1] 唐伟伟. 膦甲酸钠在抗病毒治疗中的临床应用现状[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(17):200-202.

- [2] Mlynarczyk-Bonikowska B, Majewska A, Malejczyk M, et al. Antiviral medication in sexually transmitted diseases. Part I: HSV, HPV[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2013, 13(13): 1837-1845.
- [3] Minces LR, Nguyen MH, Mitsani D, et al. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections among lung transplant recipients are associated with poor outcomes despite treatment with foscarnet-containing regimens [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(1): 128-135.
- [4] Yuan-Qu Y, Xiong-Pu M, Xiao-Kang J, et al. A comparison study on the clinical effects of foscarnet sodium injection and interferon on human immunodeficiency virus-infected patients complicated with herpes zoster[J]. *Pak J Med Sci*, 2015, 31(2): 309-313.
- [5] Upadhyayula S, Michaels MG. Ganciclovir, foscarnet, and cidofovir: antiviral drugs not just for Cytomegalovirus[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2013, 2(3): 286-290.
- [6] 徐慧玲, 陈军刚, 何灿辉. 人疱疹病毒感染及抗疱疹病毒感染药物研究进展[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(6): 719-724.
- [7] 余想萍, 桑忠强, 张馨, 等. 膦甲酸钠联合阿昔洛韦治疗带状疱疹 35 例疗效观察[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2015, 31(5): 308.
- [8] 蔡美玲. 盐酸伐昔洛韦片联合膦甲酸钠对复发性生殖器疱疹患者外周血免疫平衡调节作用及疗效观察[J]. *中国药师*, 2016, 19(1): 92-93.
- [9] Usoro A, Batts A, Sarria JC. Intravenous foscarnet with topical cidofovir for chronic refractory genital herpes in a patient with AIDS[J]. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2015, 3(4): 1-3.
- [10] Ghislanzoni M, Cusini M, Zerboni R, et al. Chronic hypertrophic acyclovir-resistant genital herpes treated with topical cidofovir and with topical foscarnet at recurrence in an HIV-positive man[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010, 20(7): 887-889.
- [11] 相勇. 膦甲酸钠联合地塞米松治疗带状疱疹疗效观察[J]. *中国疗养医学*, 2015, 24(5): 521-523.
- [12] 刘亚辉, 辛锐, 凌麟. 探讨膦甲酸钠与喜炎平治疗儿童水痘的临床效果对比[J]. *智慧健康*, 2017, 3(5): 107-108.
- [13] 刘可, 王伟, 高以红, 等. 膦甲酸钠联合窄谱中波紫外线治疗仪治疗带状疱疹疗效观察[J]. *中国医刊*, 2015(7): 113-115.
- [14] 后文俊, 包军. 威伐光联合膦甲酸钠治疗带状疱疹的疗效观察[J]. *中国临床医生杂志*, 2014, 42(12): 73-74.
- [15] 刘求明, 尧晨光, 郭晓红, 等. 抗乙肝病病毒药物研究新进展[J]. *病毒学报*, 2016, 32(5): 650-658.
- [16] Bang KB, Kim HJ. Management of antiviral drug resistance in chronic hepatitis B[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(33): 11641-11649.
- [17] 骆红霞. 膦甲酸钠联合阿德福韦酯治疗拉米夫定 YMDD 变异慢性乙型肝炎疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2008, 17(28): 4390-4391.
- [18] 李学钊, 洪场, 王治仓, 等. 免疫调节剂研究现状及其作用机理[J]. *中国动物传染病学报*, 2014, 22(5): 80-86.
- [19] 高鹏. α -2b 干扰素加用膦甲酸钠治疗慢性乙型肝炎 90 例临床观察[J]. *中国实用医药*, 2012, 7(36): 166-167.
- [20] 王宇萍, 韩燕星, 蒋建东. 苦参素、膦甲酸钠和阿德福韦酯联合治疗乙型肝炎的体外研究[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2016, 10(15): 2294-2298.
- [21] 胡利丹, 卢雪映, 胡月南, 等. 宫颈病变患者 HPV 感染的流行病学调查及危险因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(22): 5212-5215.
- [22] 徐美玉. 膦甲酸钠氯化钠联合保妇康栓治疗高危型 HPV 感染宫颈炎的临床研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2015, 19(21): 174-175.
- [23] 董丽花, 徐永萍, 范明华. 膦甲酸钠联合重组人干扰素 α -2b 治疗宫颈 HPV 持续感染的疗效观察[J]. *中国药房*, 2017, 28(2): 233-236.
- [24] 罗敏. 重组人干扰素 α -2b 栓联合膦甲酸钠氯化钠治疗人乳头状瘤病毒感染宫颈炎的效果研究[J]. *北方药学*, 2015, 12(9): 98-99.
- [25] 王欣, 王冰, 徐明丽, 等. 膦甲酸钠注射液致急性肾功能衰竭 1 例[J]. *中国药物应用与监测*, 2016, 13(5): 324-326.
- [26] Shimizu R, Ohwada C, Nagao Y, et al. The successful treatment of a cord blood transplant recipient with varicella zoster virus meningitis, radiculitis and myelitis with foscarnet[J]. *Intern Med*, 2017, 56(3): 353-356.
- [27] Philipponnet C, Michel PA, Daudon M, et al. Intravascular foscarnet crystal precipitation causing multiorgan failure[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(1): 152-155.
- [28] 陈开杰, 李小玲, 张云琛. 膦甲酸钠氯化钠注射液致四肢麻木 1 例[J]. *药物流行病学杂志*, 2017, 26(2): 149-150.
- [29] 胡扬, 刘一, 刘水, 等. 北京地区 2008~2014 年膦甲酸钠不良反应分析[J]. *中国药理学杂志*, 2015, 50(18): 1634-1638.
- [30] 彭赛凤. 乳酸环丙沙星与膦甲酸钠氯化钠注射液存在配伍禁忌[J]. *临床护理杂志*, 2013, 12(4): 80-81.
- [31] 谢卫红, 田金满, 冯洪声. 膦甲酸钠注射液与葡萄糖酸钙存在配伍禁忌[J]. *医药导报*, 2004, 23(6): 420-420.

(本文编辑:曾翠、左双燕)

本文引用格式:温海燕, 宋金春. 膦甲酸钠临床联合用药的研究概况[J]. *中国感染控制杂志*, 2019, 18(1): 89-92. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20193734

Cite this article as: WEN Hai-yan, SONG Jin-chun. Research progress of combination clinical application of foscarnet sodium[J]. *Chin J Infect Control*, 2019, 18(1): 89-92. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20193734