

·丙型病毒性肝炎的药物治疗·

丙型病毒性肝炎直接抗病毒挽救治疗药物——索磷维伏

姜晨晨¹, 高峰², 金鹏飞^{1*}

1. 北京医院 药学部 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室 (北京医院), 北京 100730; 2. 中央军委联合参谋部警卫局 卫生保健处, 北京 100017

【摘要】 索磷维伏是由3种不同靶点强效抗丙型肝炎病毒药物组成的复方片剂,其主要成分为索磷布韦、维帕他韦、伏西瑞韦。大量研究表明,该药不良反应少、疗效和耐受性良好,为直接抗病毒药物治疗失败的丙型肝炎患者提供了泛基因型、高治愈率的挽救治疗方案。本文就其药理作用及机制、药物代谢动力学、临床疗效评价、安全性评价等方面进行综述,旨在为其临床合理用药提供参考。

【关键词】 索磷维伏;直接抗病毒药物;丙型肝炎病毒;作用机制;挽救治疗

【中图分类号】 R978.7

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)12-0022-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.12.005

Direct antiviral salvage therapy for hepatitis C—Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir

JIANG Chen-chen¹, GAO Feng², JIN Peng-fei^{1*}

1. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China; 2. Department of Health Service, the Guard Bureau of the Joint Staff Department of Chinese PLA, Beijing 100017, China

【Abstract】 Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir is a compound tablet with three powerful anti-hepatitis C virus drugs (Sofosbuvir, Velpatasvir and Voxilaprevir) aimed at different targets. Many studies indicated it has fewer adverse reactions, higher curative effect and better tolerance. It provides a salvage therapy option with pan-genotype and high cure rate for patients with hepatitis C who failed in the treatment with direct-acting antiviral agents. This paper reviews the pharmacological action and mechanism, pharmacokinetics, clinical efficacy evaluation and safety evaluation of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, so as to provide references for its clinical rational use.

【Key words】 Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir; direct-acting antiviral agent; hepatitis C virus; mechanism of action; salvage therapy

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是引发肝脏疾病的主要病因之一,极易发展为慢性肝炎、肝纤维化、肝硬化甚至肝癌^[1]。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)估计,全球HCV感染约1.8亿人,其中约有7100万人患有慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC),每年有35万余人死于与丙型肝炎(丙肝)相关的肝脏疾病^[2-3]。

口服直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agent, DAA)的出现是丙肝治疗的重大突破,使得丙

肝已成为一种可治愈、可消除的疾病^[4-5]。时至今日,国际上最为先进的DAA大部分已经在我国获得批准,如索磷布韦/维帕他韦(商品名:丙通沙®)、来迪派韦/索磷布韦(商品名:夏帆宁®)^[6],对于中国CHC患者一线治疗的总体治愈率可达98%^[7-8]。作为第四代丙肝DAA——索磷维伏(商品名:沃士韦®)为DAA治疗失败的丙肝患者提供了泛基因型、高治愈率的挽救治疗方案,用于治疗既往接受过含DAA方案、伴有代偿期肝硬化或无肝硬化的所有基因型HCV感染成人

*通信作者:金鹏飞, E-mail: j790101@163.com

患者,其主要成分包括索磷布韦(Sofosbuvir, SOF) 400 mg、维帕他韦(Velpatasvir, VEL) 100 mg及伏西瑞韦(Voxilaprevir, VOX) 100 mg。

索磷维伏的出现为中国丙肝的消除提供了完整解决方案,可使慢性丙肝人群整体治愈率达99.9%^[5]。然而,截至目前,还未见索磷维伏的系统综述,本文主要针对索磷维伏的药理作用及机制、药物代谢动力学、临床疗效评价、安全性评价及药物相互作用等进行综述,旨在为其临床合理用药提供参考。

1 索磷维伏的药理作用及机制

索磷维伏由3个化合物(化学结构式见图1)组成,对DAA治疗失败患者的总体治愈率高达97%。针对中国占比最多的HCV基因1b型和2型患者,索磷维伏的治愈率分别高达99%和100%^[5]。SOF/VEL可单用于无肝硬化或代偿期肝硬化患者,也可与RBV联用治疗伴有失代偿期肝硬化HCV感染^[2]。索磷维伏在其基础上增加了泛基因型NS3/4A蛋白酶抑制剂VOX,适用于既往接受过含DAA方案、无肝硬化或伴代偿期肝硬化的DAA治疗失败患者,增加了对DAA治疗失败的HCV患者总体治愈率。

1.1 NS5B聚合酶抑制剂——索磷布韦

SOF分子式为 $C_{22}H_{29}FN_3O_9P$,相对分子质量为529.45。是一种核苷类似物NS5B聚合酶抑制剂,经过糖基化和碱基的修饰成为与天然核苷酸类似的核苷酸,与天然核苷酸竞争,插入RNA的合成链后形成终止子,从而终止RNA合成。更重要的是,人体细胞中并不表达与NS5B聚合酶功能相近的酶,使得NS5B聚合酶的抑制剂具有高度的选择性,而且NS5B的蛋白靶点保守、不易突变,NS5B聚合酶核苷类似物抑制剂具有泛基因型抗病毒效力和高耐药屏障的潜质。这些都是NS5B聚合酶抑制剂作为直接抗丙肝病毒药

物的优势所在。SOF是全球首个无需同时使用干扰素即可实现全口服治疗丙肝的药物。临床研究表明,SOF联合RBV治疗CHC初治患者,对所有基因型HCV感染患者的持续病毒应答率(sustained virological response, SVR)都可达到90%以上^[9]。

1.2 NS5A抑制剂——维帕他韦

VEL分子式为 $C_{49}H_{54}N_8O_8$,相对分子质量为883.00。NS5A是一种复制复合体蛋白,用于调节HCV-RNA的复制、翻译及感染性HCV颗粒的组装;调控细胞内环境,使其更适合病毒的复制和存活;还可参与免疫反应、细胞生长与凋亡。NS5A抑制剂的作用机制为:阻止双层膜囊泡结构的生成;抑制NS5A与磷脂酰肌醇4-激酶III α 的相互作用从而调控局部磷脂酰肌醇4-磷酸的产生;影响更高级别NS5A多聚体的形成;影响病毒颗粒的组装,抑制NS5A超磷酸化(潜在或直接影响);影响NS5A与病毒及宿主复合物之间的相互作用。VEL用于治疗感染GT 1~6型HCV的成人患者,可单用于无肝硬化或代偿期肝硬化患者,也可与RBV联用治疗伴有失代偿性肝硬化患者^[10]。

1.3 NS3/4A蛋白酶抑制剂——伏西瑞韦

VOX分子式为 $C_{40}H_{52}F_4N_6O_9S$,相对分子质量为868.93。从机制上来看,HCV进入宿主细胞后脱壳,释放单股正链的RNA,翻译合成多肽链。其中NS3/4A蛋白酶负责催化肽链的裂解,可促使HCV前体多聚蛋白水解为NS4A、NS4B、NS5A和NS5B,对HCV的折叠起关键作用^[11]。NS3/4A蛋白酶抑制剂通过抑制这些酶,使其不能产生编辑和修饰肽链的作用,从而阻断病毒的生成。NS3/4A蛋白酶抑制剂虽然能显著提高CHC患者的SVR,但也存在耐药位点多、不良反应发生率高、易受基因型影响等问题。VOX作为NS3/4A蛋白酶的非共价、可逆抑制剂发挥作用^[12]。

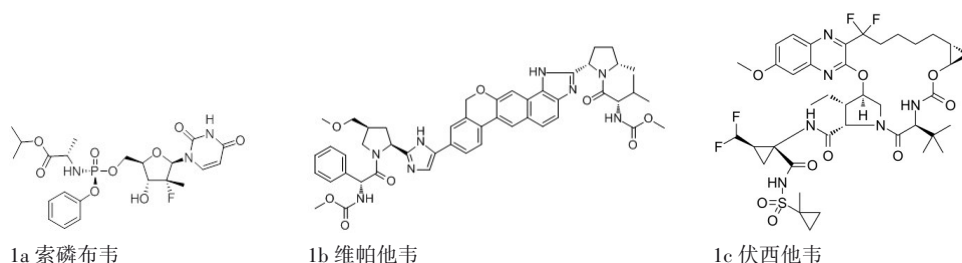


图1 索磷维伏3个成分化学结构式

2 索磷维伏的临床疗效评价

索磷维伏是由3种作用于不同靶点强效抗病毒药物所组成的复方片剂,是目前唯一的用于挽救治疗的三联抗病毒药物。索磷维伏适用于已用含NS5A抑制剂方案治疗的无肝硬化或代偿期肝硬化HCV感染成年患者GT 1~6型感染;GT 1a或GT 3型感染且接受过含SOF但无NS5A抑制剂方案治疗的患者^[13]。在GT 1~6型患者为期8周的治疗可实现高SVR,但由于治疗期不充分,其SVR低于为期12周的治疗,一般耐受性较好^[14]。

POLARIS-1是一项随机、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验,评估SOF/VEL/VOX 12周治疗经NS5A抑制剂治疗过的GT 1~6型慢性HCV感染患者的疗效^[5,15]。该研究共纳入来自美国的加拿大、新西兰、澳大利亚、法国、德国和英国共108个研究中心的415例患者。其中263例患者接受SOF/VEL/VOX治疗,152例患者接受安慰剂治疗,主要研究终点为SVR12。POLARIS-4是一项开放标签的Ⅲ期临床试验^[15]。纳入了来自美国、加拿大、新西兰、澳大利亚、法国、德国和英国共101个研究中心的333例患者,其中182例患者接受索磷维伏治疗12周,151例患者接受SOF/VEL治疗12周,主要研究终点为SVR12。POLARIS-1、POLARIS-4汇总分析发现,445例曾经接受含或不含NS5A抑制剂DAA方案治疗的GT 1~6型慢性HCV感染患者接受索磷维伏治疗12周后,总体SVR12为97%(431/445)^[5]。

将这2项研究的人群进行进一步分析,无论肝硬化,还是代偿期肝硬化,既往接受过何种DAA方案治疗,索磷维伏治疗后均具有高治愈率。真实世界数据是对临床研究的进一步补充,索磷维伏在欧美各国对DAA治疗失败患者的实际应用当中,总体治愈率在95%~100%,与临床研究高度一致,其优异的疗效得到了充分的肯定^[5,13,16]。

3 索磷维伏的安全性评价

索磷维伏12周方案总体安全性良好,未报告发生治疗相关严重不良反应。最常见的不良反应为头痛、疲劳、腹泻和恶心^[12]。在POLARIS-1和POLARIS-4试验中,分别有小于1%和2%的索磷维伏组患者出现皮疹;分别有小于1%的索磷维伏组患者出现

抑郁情绪。在POLARIS-1试验中接受安慰剂的任何患者均未报告抑郁情绪,而在POLARIS-4中接受SOF/VEL的患者中有1%报告了抑郁情绪,未出现严重抑郁情绪,严重程度均为轻度或中度^[17]。

SOF上市后,发现以下不良反应。接受胺碘酮并且开始接受含SOF方案治疗的患者出现严重症状性心动过缓;皮疹有时伴有水疱或血管性水肿样肿胀;与含NS3/4A蛋白酶抑制剂合用的治疗方案可能引起肝功能失代偿、肝功能衰竭。由于反应是由样本量不确定的人群自发报告的,因此并不能够可靠地估计其频率或确立与药物暴露的因果关系。

4 索磷维伏的药物相互作用

由于索磷维伏含SOF、VEL和VOX,单独使用这些活性成分时发现的任何相互作用均可能在使用索磷维伏时发生。

4.1 药物代谢动力学相互作用

SOF、VEL和VOX是药物转运体P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)和乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)的底物。与此同时VEL和VOX还是有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptide, OATP)——OATP1B1、OATP1B3的底物。在体外,VEL主要通过细胞色素P450(CYP2B6、CYP2C8、CYP3A4)进行缓慢代谢转化,VOX主要通过CYP3A4进行缓慢代谢转化。因此,强效P-gp诱导剂或强效CYP450诱导剂CYP2B6、CYP2C8或CYP3A4强效诱导剂类药物(例如利福平、利福布丁、圣约翰草、卡马西平、苯巴比妥和苯妥英)以及中度P-gp诱导剂或中度CYP诱导剂类药物(例如奥卡西平、利福喷丁、莫达非尼或依非韦伦)可能会降低SOF、VEL和(或)VOX的血药浓度,从而导致索磷维伏的疗效降低。反之,对P-gp或BCRP及OATP1B、CYP2B6、CYP2C8或CYP3A4有抑制作用的药物,可能会增加VEL或VOX的血药浓度^[18-19]。

4.2 药效学相互作用

由于在索磷维伏治疗期间肝功能可能会有变化,因此建议正在接受维生素K拮抗剂治疗的患者,需对国际标准化比值进行密切监测。索磷维伏若与含雌激素的药物合用,则可能增加丙氨酸氨基转移酶升高的风险,因此禁止合用^[9]。

5 索磷维伏的使用现状

2018 WHO指南中指出索磷维伏被获准用于DAA治疗HCV失败的唯一泛基因型挽救治疗方案^[20];2018欧洲肝脏病研究协会指南指出无肝硬化或代偿期肝硬化、包含蛋白酶抑制剂或NS5A抑制剂方案治疗失败患者应予索磷维伏治疗12周^[21];2019中国丙肝指南中指出接受过DAA治疗的无肝硬化或代偿期肝硬化患者,可以给予索磷维伏治疗12周^[2];2019美国肝病研究协会指南推荐索磷维伏作为接受过DAA治疗的GT 1~6型无肝硬化或代偿期肝硬化患者的再治疗方案^[5]。

索磷维伏是各大指南共同推荐的一线挽救治疗方案,使CHC全人群的病毒学治愈率高达99.9%,且对DAA治疗失败患者治愈率不受肝硬化、先前治疗方案的影响^[15, 20]。

综上所述,我国约有1000万例丙肝患者,是全球丙肝患者数量最多的国家,实现WHO 2030年消除丙肝的愿景,将面临巨大的挑战。索磷维伏作为消除丙肝的托底保障,对于我国丙肝消除事业来说无疑是巨大的福音,也必将成为推动我国消除丙肝目标实现的重要助推力。在拥有完整解决方案的同时,对高危人群进行全面的筛查,教育确诊患者尽早接受规范化的治疗,按时随访评估疗效同样十分重要。

【参考文献】

- [1] De Francesco R, Tomei L, Altamura S, et al. Approaching a new era for hepatitis C virus therapy: inhibitors of the NS3-4A serine protease and the NS5B RNA-dependent RNA polymerase[J]. *Antiviral Res*, 2003,58(1):1-16.
- [2] Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the Prevention and Treatment of Hepatitis C (2019 version)[J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za zhi*, 2019,27(12):962-979.
- [3] Carrasco T, Barquin D, Ndarabu A, et al. HCV diagnosis and sequencing using dried blood spots from patients in Kinshasa (DRC): a tool to achieve WHO 2030 targets[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021,11(3):522.
- [4] 纪冬,杨艳东,邵清,等.直接抗病毒药物治疗中国基因1b型慢性丙型肝炎患者的真实世界经验[J]. *中国传染病杂志*, 2018,36(10):605-610.
- [5] Smith D A, Bradshaw D, Mbisa J L, et al. Real world SOF/VEL/VOX retreatment outcomes and viral resistance analysis for HCV patients with prior failure to DAA therapy[J]. *J Viral Hepat*, 2021,28(9):1256-1264.
- [6] Heo Y A, Deek E D. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir: a review in chronic hepatitis C[J]. *Drugs*, 2018,78(5):577-587.
- [7] Colombatto P, Brunetto M R, Maina A M, et al. HCV E1E2-MF59 vaccine in chronic hepatitis C patients treated with

- PEG-IFN α 2a and ribavirin: a randomized controlled trial[J]. *J Viral Hepat*, 2014,21(7):458-465.
- [8] 人力资源和社会保障部.国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2009年版)[J]. *中国药物经济学*, 2011(4):35-96.
- [9] Abd-Elsalam S, Badawi R, Elnawasany S, et al. Sofosbuvir, pegylated interferon and ribavirin in the treatment of an egyptian cohort with hepatitis C virus infection in real-life clinical practice[J]. *Infect Disord Drug Targets*, 2019,19(2):179-184.
- [10] 李剑萍,陈学福,严勤,等.索磷布韦维帕他韦联合或不联合利巴韦林治疗中国成人慢性丙型肝炎病毒感染者的疗效和安全性[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020,28(10):831-837.
- [11] Rossetti B, Paglicci L, Di Maio V C, et al. Prevalence of resistance-associated substitutions to NS3, NS5A and NS5B inhibitors at DAA-failure in hepatitis C virus in Italy from 2015 to 2019[J]. *Infez Med*, 2021,29(2):242-251.
- [12] Heo Y A, Deeks E D. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir: a review in chronic hepatitis C[J]. *Drugs*, 2018,78(5):577-587.
- [13] Zhuang L, Li J, Zhang Y, et al. Real-world effectiveness of direct-acting antiviral regimens against hepatitis C virus (HCV) genotype 3 infection: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Ann Hepatol*, 2021,23:100-268.
- [14] Onofrio F Q, Cooper C, Borgia S M, et al. Salvage therapy with sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in DAA-experienced patients: results from a prospective canadian registry[J]. *Clin Infect Dis*, 2021,72(11):e799-e805.
- [15] Younossi Z M, Stepanova M, Jacobson I M, et al. Sofosbuvir and velpatasvir with or without voxilaprevir in direct-acting antiviral-naïve chronic hepatitis C: patient-reported outcomes from POLARIS 2 and 3[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018,47(2):259-267.
- [16] Benson C R, Goldfarb R, Kirk P, et al. Population analysis of male urethral stricture management and urethroplasty success in the United States[J]. *Urology*, 2019,123:258-264.
- [17] European Association for the Study of the Liver. Reply to: "sofosbuvir/velpatasvir for patients with chronic genotype 3 HCV infection with compensated cirrhosis: response to EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018": EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018: precision on the treatment of patients with genotype 3a infection and compensated cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2019,70(3):562-564.
- [18] Feld J J, Jacobson I M, Hezode C, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection[J]. *N Engl J Med*, 2015,373(27):2599-2607.
- [19] Belperio P S, Shahoumian T A, Loomis T P, et al. Real-world effectiveness of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in 573 direct-acting antiviral experienced hepatitis C patients[J]. *J Viral Hepat*, 2019,26(8):980-990.
- [20] 张莉娟,刘炳华,马翠华,等.《2018年世界卫生组织慢性HCV感染的管理和治疗指南》摘译[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018,34(10):2121-2123.
- [21] Sberna A L, Bouillet B, Rouland A, et al. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease: evaluation of their application in people with type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2018,35(5):368-375.

收稿日期:2021-08-25

本文编辑:任洁