

·丙型病毒性肝炎的药物治疗·

## 以索磷布韦为基础的直接抗病毒药物治疗丙型病毒性肝炎致不良反应的文献分析

梁馨玉,曹明雪,黄婧,黄琳,封宇飞\*

北京大学人民医院 药剂科,北京 100044

**【摘要】目的** 探讨以索磷布韦为基础的直接抗病毒药物(DAA)致不良反应(ADR)的分布规律和临床特点。**方法** 检索PubMed、Embase、Web of Science、中国知网、万方及维普数据库中以索磷布韦为基础的治疗方案致ADR的个案报道,并进行统计分析。检索时间为建库至2021年6月30日。**结果** 共纳入55篇文献,收集到69例ADR病例,其中男性43例(62.32%),女性26例(37.68%),50~70岁患者居多,ADR发生中位时间为4周;ADR主要累及肝胆系统(26.98%)、消化系统(12.70%)、全身系统(11.90%)、免疫系统(11.11%)和皮肤系统(10.32%)等。**结论** 以索磷布韦为基础的DAA致ADR涉及多个系统/器官,临床应用时应结合患者的自身情况加强ADR监测,早期发现并对症治疗,保障患者的用药安全。

**【关键词】** 索磷布韦;药品不良反应;文献分析

**【中图分类号】** R978.7;R969.3

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2021)12-0026-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.12.006

### Literature analysis of adverse reactions caused by direct-acting antiviral agents based on Sofosbuvir in the treatment of viral hepatitis C

LIANG Xin-yu, CAO Ming-xue, HUANG Jing, HUANG Lin, FENG Yu-fei\*

Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the distribution pattern and characteristics of adverse drug reaction (ADR) induced by direct-acting antiviral agents (DAAs) based on Sofosbuvir. **Methods** Case reports of ADR with DAAs based on Sofosbuvir were retrieved from PubMed, Embase, Web of Science, CNKI, Wanfang and VIP databases, from the inception to June 30, 2021. We summarized and analyzed the ADR. **Results** A total of 55 literatures were included in the literature, and 69 ADRs were collected, including 43 males (62.32%), 26 females (37.68%), the age of the patients is mainly from 50 to 70 years old, the median time of ADR was 4 weeks; the main systems or organs involved were hepatobiliary system (26.98%), gastrointestinal system (12.70%), systemic system (11.90%), immune system (11.11%), and skin system (10.32%). **Conclusion** ADRs induced by DAAs based on Sofosbuvir involve multiple systems or organs, clinically applied should be combined with the patient's own situation to enhance ADR monitoring. Early diagnosis and timely treatment will ensure the drug safety.

**【Key words】** Sofosbuvir; adverse drug reaction; literature analysis

丙型病毒性肝炎(丙肝)是一种由丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)所引起的传染性疾病,通常是导致肝硬化和肝细胞癌的重要原因<sup>[1]</sup>。目前直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agent, DAA)是临床上推荐的治疗方案,慢性HCV感染者的抗病毒治

疗已进入DAA的泛基因型时代<sup>[2]</sup>。索磷布韦(Sofosbuvir, SOF)为目前广泛应用于临床的泛基因型DAA,抑制HCV能力强,且与其他药物的相互作用较少。研究显示,以SOF为基础的治疗方案有较高持续病毒学应答率且具有良好的耐受性<sup>[3]</sup>,已成为国际指

\*通信作者:封宇飞, E-mail: fyf@hotmail.com

南中治疗成人慢性丙肝的推荐方案<sup>[4-5]</sup>。但国内外缺乏上市后的药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)评价。本研究通过检索以SOF为基础的DAA治疗方案ADR文献报道并加以整理分析,旨在为其临床安全用药提供参考,避免严重ADR的发生。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

检索国内外ADR报道,数据库包括PubMed、Embase、Web of Science、中国知网、万方数据、维普数据库。英文数据库检索词为“HCV”“hepatitis C”“Sofosbuvir”“case report”和“ADR”;中文数据库检索词为“丙型肝炎”“丙型肝炎病毒”“索磷布韦”“索非布韦”和“不良反应”。检索时间为建库至2021年6月30日。

纳入标准:①病例使用SOF或以SOF为基础的DAA;②原始病例报道,相关临床资料完整;③患者的ADR发生与药物相关,符合相关判断标准。排除标准:①重复的文献,文献类型为综述或动物实验;②治疗方案不明确或治疗方案缺失;③无法获得原文献;④ADR发生因果关系不明确。

### 1.2 方法

按照纳入与排除标准对符合标准的文献进行阅读,收集患者性别、年龄、基因型、合并用药、ADR出现时间、累及系统/器官、主要临床表现、治疗措施及转归等,并对每位患者对应的文献进行编码。患者ADR累及系统/器官、临床表现使用《WHO药品不良反应术语集》(the WHO Adverse Reaction Terminology, WHOART)进行规范化。

### 1.3 统计学方法

ADR数据采用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料用均数±标准差表示,计数资料用百分比表示。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

根据文献纳入及排除标准筛选文献,共检索出497篇英文文献。排除综述、动物实验研究179篇,重复文献192篇,治疗方案不明确或缺失58篇,未获取

到原文13篇,最终纳入英文文献55篇。

### 2.2 患者的基本情况

本研究通过筛选纳入的55篇相关报道,获得69例ADR病例。其中男性43例(62.32%),女性26例(37.68%),男性的ADR发生率是女性的1.65倍。发生ADR年龄最小25岁,年龄最大82岁,平均年龄为(59±11)岁。50~60岁患者的ADR例数最多,共27例(39.13%),其次为60~70岁(17例,24.64%)。发生ADR患者年龄及性别分布情况见表1。

表1 以索磷布韦为基础的治疗方案不良反应的患者年龄及性别分布

年龄(岁)	例数(男/女)	构成比(%)
≤40	3(1/2)	4.35
41~50	9(9/0)	13.04
51~60	27(18/9)	39.13
61~70	17(9/8)	24.64
71~80	12(6/6)	17.39
>80	1(0/1)	1.45
合计	69(43/26)	100.00

原患疾病为丙肝引起的代偿期肝硬化19例(27.54%),失代偿期肝硬化5例(7.24%),肝移植术后6例(8.70%),9例(13.04%)无肝硬化,其他患者诊断未提及。69例患者中,基因1型有32例(46.38%),其中1a型10例,1b型18例,未提及亚型4例;基因2型5例(7.25%);基因3型3例(4.35%);基因4型4例(5.80%);25例(36.23%)未提及基因型。

### 2.3 不良反应发生时间

69例病例中,最短出现ADR是用药后23 min,最长是在停药后39周,中位时间为4周。ADR发生在用药后1~3周19例(27.54%),其次为4~7周17例(24.64%),8~12周10例(14.49%),ADR出现在停止用药后10例(14.49%),ADR发生时间分布情况见表2。

### 2.4 发生不良反应的患者用药情况及累及系统/器官

69例ADR病例中SOF+来迪派韦(Ledipasvir, LDV)所引起的ADR例数最多,共18例(26.09%),其次为SOF+达拉他韦(Daclatasvir, DCV)15例(21.74%),SOF+西美瑞韦(Simeprevir, SMV)11例(15.94%),SOF+LDV+利巴韦林(Ribavirin, RBV)和SOF+RBV各8例(11.59%),不同治疗方案ADR发生

**表2** 以索磷布韦为基础的治疗方案不良反应的发生时间分布

不良反应发生时间(周)	例数	构成比(%)
1周内	5	7.25
1~3	19	27.54
4~7	17	24.64
8~12	10	14.49
13~24	6	8.70
停药后	10	14.49
不确定时间	2	2.90
合计	69	100.00

情况见表3。

ADR累及多个系统/器官,最多的是肝胆系统,有34例(26.98%),其次为消化16例(12.70%),全身系统15例(11.90%),免疫系统14例(11.11%)和皮肤及系统13例(10.32%)等,其主要临床表现见表4。

## 2.5 治疗及转归

69例ADR病例中,40例(57.97%)患者出现ADR后继续应用DAA,经对症药物治疗后33例患者好转,2例未好转,5例患者失访;24例(34.78%)患者

**表3** 以索磷布韦为基础的不同治疗方案不良反应发生情况

方案编号	治疗方案	例数	构成比(%)
1	SOF+LDV	18	26.09
2	SOF+DCV	15	21.74
3	SOF+SMV	11	15.94
4	SOF+RBV	8	11.59
5	SOF+LDV+RBV	8	11.59
6	SOF+SMV+RBV	3	4.35
7	SOF+DCV+RBV	2	2.90
8	SOF+VEL	2	2.90
9	SOF	1	1.45
10	SOF+VEL+VOX	1	1.45
合计		69	100.00

注:SOF表示索非布韦;RBV表示利巴韦林;DCV表示达拉他韦;SMV表示西美瑞韦;LDV表示来迪派韦;VEL表示维帕他韦;VOX表示伏西瑞韦

采取停用、减量或换用DAA的处理措施,经处理后19例治愈或改善,2例未好转,1例失访,2例死亡;5例(7.25%)患者ADR处理措施未提及。

**表4** 以索磷布韦为基础的治疗方案不良反应累及系统/器官及主要临床表现

累及系统/器官	主要临床表现(例次)	总例次(%)	药物治疗方案
肝胆系统	乙型肝炎病毒再激活(9)、肝功能异常(8)、乙型病毒性肝炎抗体阳性(6)、黄疸(4)、乙型肝炎病毒增加(2)、自身免疫性肝炎(2)、黄疸恶化(1)、肝肿大(1)、巩膜黄疸(1)	34(26.98)	1、2、3、4、5、6、8、10
消化系统	恶心(5)、腹痛(3)、腹泻(3)、结肠炎(3)、胃胀气(1)、肠梗阻(1)	16(12.70)	1、3、4、6、10
全身系统	疲劳(4)、虚弱(3)、发热(3)、下肢水肿(2)、手脚肿胀(1)、冷蛋白血症复发(1)、面部水肿(1)	15(11.90)	1、2、4、8
免疫系统	疱疹再激活(8)、带状疱疹(5)、粟粒性肺结核(1)	14(11.11)	1、5
皮肤系统	光敏性皮炎(4)、丘疹(2)、皮疹(1)、肉芽肿样皮炎(1)、多型性红斑(1)、红皮病(1)、瘙痒性皮炎(1)、银屑病恶化(1)、斑块银屑病(1)	13(10.32)	1、2、3、4、5、6、9
代谢系统	高血钾(10)、高血糖(2)	12(9.52)	1、2
血液系统	贫血(2)、血沉升高(1)、骨髓增生异常(1)、紫癜(1)	5(3.97)	3、4、9
心血管系统	心动过速(2)、心动过缓(2)、深静脉血栓(1)	5(3.97)	1、2
视觉系统	葡萄膜炎(2)、视力减退(1)	3(2.38)	4、5
呼吸系统	肺气肿(1)、间质性肺病(1)	2(1.59)	1、3
泌尿系统	血肌酐升高(1)、肾功能损伤(1)	2(1.59)	1、2
听觉前庭及特殊感官	听力下降(1)、听力丧失(1)	2(1.59)	1、4
肌肉骨骼系统	关节疼痛(1)	1(0.79)	4
神经系统	原发震颤(1)	1(0.79)	4
其他	淋巴恶性肿瘤(1)	1(0.79)	1

注:由于同一患者可同时出现2种以上的不良反应临床表现,故主要临床表现例次(126例次)超过患者例数(69例);1表示索非布韦+来迪派韦;2表示索非布韦+达拉他韦;3表示索非布韦+西美瑞韦;4表示索非布韦+利巴韦林;5表示索非布韦+来迪派韦+利巴韦林;6表示索非布韦+西美瑞韦+利巴韦林;7表示索非布韦+达拉他韦+利巴韦林;8表示索非布韦+维帕他韦;9表示索非布韦;10表示索非布韦+维帕他韦+伏西瑞韦



### 3 讨论

#### 3.1 临床特点

本文对69例以索磷布韦为基础的DAA治疗丙肝致不良反应的病例报道进行汇总和分析。结果发现,ADR发生主要集中在50~70岁(44例,63.77%),患者男女比例为1.65:1,男性患者明显多于女性患者,可能与男性获得HCV的危险因素较多相关<sup>[6-8]</sup>,与文献报道一致<sup>[9]</sup>。本研究发现患者在用药后0~12周均可出现ADR,《丙型肝炎防治指南(2019版)》<sup>[2]</sup>推荐DAA用药疗程常为8~12周,所以在用药的整个周期内需密切关注患者出现的所有异常情况。而发生于停药后的ADR主要涉及肝胆和皮肤系统疾病,提示临床医师应密切关注停药后出现的相关症状。

#### 3.2 ADR累及系统/器官和临床表现

本研究中的ADR累及多个系统/器官,主要集中在肝胆系统疾病,临床表现为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)再激活,涉及多个治疗方案。2016年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)发布了黑框警告,提示接受或完成HCV抗病毒治疗但未接受HBV抗病毒治疗的患者,可能会发生HBV再激活<sup>[10]</sup>。HBV激活的机制可能与HCV产生的干扰素相关,在使用DAA进行治疗时干扰素水平迅速下降,HBV在这期间快速复制并表现为乙型肝炎(乙肝)的再激活<sup>[11]</sup>。本文报道的病例大部分发生于药品上市早期黑框警告前,合并感染者在使用DAA同时并未合用抗病毒药物控制HBV,《慢性乙型肝炎防治指南(2019版)》<sup>[12]</sup>、《丙型肝炎防治指南(2019版)》<sup>[2]</sup>推荐乙肝表面抗原阳性时合用核苷(酸)类似物预防HBV再激活。本研究发现,部分患者使用SOF+LDV、SOF+LDV+RBV、SOF+SMV+RBV治疗方案后出现疱疹病毒再激活,可能由于干扰素水平下降,解除了对疱疹病毒的抑制<sup>[13]</sup>,也可能随着HCV迅速下降,对疱疹病毒具有防御性的干扰素激活基因下调,造成防御失效<sup>[14]</sup>。

本研究中发现,2例使用SOF+DCV治疗后迅速发生心脏过缓相关的病例,考虑为SOF与胺碘酮的相互作用引起。胺碘酮与SOF产生ADR的具体机制尚未完全明确,Back等<sup>[15]</sup>提出一个假设,认为可能是由

于胺碘酮抑制P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp),从而促进P-gp底物SOF的吸收使血药浓度增加,同时在胺碘酮的作用下,SOF能破坏P-gp保护机制进入心肌细胞。2015年FDA对相关ADR提出了严重的警示<sup>[16]</sup>,SOF药品说明书<sup>[17]</sup>已加注警告标示,2018年发布的《丙型肝炎直接抗病毒药物应用中的药物相互作用管理专家共识》<sup>[18]</sup>中也给予了避免合用的意见。本研究报道的病例发生于上市初期,患者在停药后恢复正常且无并发症。同时发现Nirei等<sup>[19]</sup>报道过2例未使用胺碘酮类药物,但出现心动过速的案例,提示使用SOF+LDV可能会增加心脏相关ADR的风险。因此临床使用中应密切关注患者心血管相关ADR。

#### 3.3 治疗措施及转归

本研究发现给予药物对症治疗或停用、减量、换用DAA药物的方法处理ADR后,好转52例(75.36%),死亡2例(2.90%)。

肝胆系统疾病是本研究中最常见的ADR累及系统,HBV的再激活和肝功能异常是常见临床表现,在继续使用DAA的同时加用恩替卡韦或替诺福韦能有效控制ADR,与现有的《慢性乙型肝炎防治指南(2019版)》<sup>[12]</sup>推荐一致。本研究发现,未停用DAA加用抗HBV治疗药物的措施相较其他治疗措施好转的病例较高且并未出现死亡病例,建议临床发现ADR应持续使用DAA并对症治疗。

Dyson等<sup>[20]</sup>报道了1例使用SOF+LDV+RBV造成死亡的案例。患者为老年男性合并人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染,诊断为丙肝肝硬化失代偿期,治疗15 d时患者出现肝衰竭表现,立即停药并对症治疗后患者病情持续恶化,死于继发感染。对于丙肝肝硬化失代偿期患者,《丙型肝炎防治指南(2019版)》<sup>[2]</sup>中推荐的治疗方案均包含SOF,并提示使用DAA期间发生ADR的风险极高,同时指南指出HCV重叠HIV感染时可发展为肝衰竭,因此当出现肝衰竭时,难以区分是疾病的进展还是药物因素的影响。肝硬化失代偿期患者应用DAA时,应进行密切的监测,预防发生严重的ADR。Helmers等<sup>[21]</sup>报道1例61岁男性肝移植术后的患者,接受SOF+SMV治疗后出现严重的肺损伤伴呼吸衰竭,立即停用药物并进行相应治疗,9 d后患者死亡,病理结果提示药物性肺损伤,考虑SOF+SMV所致。目前

研究显示对于SOF+SMV致肺部损伤的发生机制尚不明确,此类严重的ADR需引起临床关注。

综上所述,本研究通过对SOF为基础的DAA治疗方案所致ADR进行整理和分析,有助于相关医务工作者能够更加了解以SOF为基础的DAA治疗方案的安全信息。由于本研究纳入分析的均为英文文献,大部分ADR报道来自于多个国家的多个种族,其中亚洲人群的病例数较少,可能与我国患者的真实临床情况有一定差异,存在局限性。因此需要继续收集更多国内相关ADR报道,以期能够为临床提供更加准确全面的建议,减少ADR发生,保证患者的用药安全。

### 【参考文献】

- [1] Paik J M, Golabi P, Younossi Y, et al. Changes in the global burden of chronic liver diseases from 2012 to 2017: the growing impact of NAFLD [J]. *Hepatology*, 2020, 72 (5): 1605-1616.
- [2] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学会.丙型肝炎防治指南(2019年版)[J].*中国病毒病杂志*,2020,10(1):26-46.
- [3] 杨颖,党双锁.丙型肝炎直接抗病毒药物安全性应用进展[J].*世界华人消化杂志*,2017,25(8):659-669.
- [4] European Association for the Study of the Liver.EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series<sup>\*</sup> [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(5): 1170-1218.
- [5] Chung R T, Ghany M G, Kim A Y, et al. Hepatitis C Guideline 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(10): 1477-1492.
- [6] Spearman C W, Dusheiko G M, Hellard M, et al. Hepatitis C [J]. *Lancet*, 2019, 394(10207): 1451-1466.
- [7] 屈凌霄,施阳,陈恺韵,等.上海市2014—2019年丙型肝炎综合监测分析[J].*中华流行病学杂志*,2021,42(4):626-631.
- [8] 陈楚莹,黄俊阳,陈秀云,等.2005—2019年中山市丙型肝炎流行特征分析[J].*中国健康教育*,2021,37(7):615-619.
- [9] Hayes K N, Burkard T, Weiler S, et al. Global adverse events reported for direct-acting antiviral therapies for the treatment of hepatitis C: an analysis of the World Health Organization Vigibase [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2021.Doi: 10.1097/MEG.0000000000002173.
- [10] Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA warns about the risk of hepatitis B reactivating in some patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C [EB/OL]. (2016-10-04) [2021-08-24]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-about-risk-hepatitis-b-reactivating-some-patients-treated>.
- [11] 杨甲,饶慧瑛.丙型肝炎抗病毒治疗相关的乙型肝炎再激活[J].*肝脏*,2018,23(7):568-570.
- [12] 王贵强,段钟平,王福生,等.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].*实用肝脏病杂志*,2020,23(1):9-32.
- [13] Yokoo T, Tsuchiya A, Sugitani S, et al. Herpes virus reactivation during and after direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection [J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49(4):453-454.
- [14] Meissner E G, Wu D, Osinusi A, et al. Endogenous intrahepatic IFNs and association with IFN-free HCV treatment outcome [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(8): 3352-3363.
- [15] Back D J, Burger D M. Interaction between amiodarone and sofosbuvir-based treatment for hepatitis C virus infection: potential mechanisms and lessons to be learned [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(6): 1315-1317.
- [16] Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic drug amiodarone is used with hepatitis C treatments containing sofosbuvir (harvoni) or sovaldi in combination with another direct acting antiviral drug [EB/OL]. (2016-01-16) [2021-08-24]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439484.htm>.
- [17] Food and Drug Administration. Sovaldi (sofosbuvir) information [EB/OL]. (2020-05-03) [2021-08-24]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/204671s017\\_21\\_2480s0021bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/204671s017_21_2480s0021bl.pdf).
- [18] 中国肝炎防治基金会,中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学会.丙型肝炎直接抗病毒药物应用中的药物相互作用管理专家共识[J].*临床肝胆病杂志*,2018,34(9):1855-1861.
- [19] Nirei K, Nakamura H, Matsuoka S, et al. Ventricular tachycardia as a complication of ledipasvir and sofosbuvir treatment for HCV infection [J]. *Intern Med*, 2017, 56(7): 787-790.
- [20] Dyson J K, Hutchinson J, Harrison L, et al. Liver toxicity associated with sofosbuvir, an NS5A inhibitor and ribavirin use [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(1): 234-238.
- [21] Helmers R A, Byrne T J, Wesselijs L J, et al. Serious pulmonary toxicity secondary to novel hepatitis C antiviral therapy in a liver transplant recipient [J]. *Mayo Clin Proc*, 2015, 90(9): 1294-1297.

收稿日期:2021-08-30

本文编辑:任洁