

抗丙型肝炎病毒药索非布韦的临床研究进展

陈丹^{1*}, 汤姝岚² [1. 台州恩泽医疗中心(集团)恩泽医院药剂科, 浙江台州 318000; 2. 杭州市余杭区第二人民医院药剂科, 杭州 311121]

中图分类号 R978.7; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)16-2284-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.16.40

摘要 目的: 综述抗丙型肝炎病毒(HCV)药索非布韦的临床研究进展。方法: 以“Sofosbuvir”“索非布韦”“索氟布韦”“丙型肝炎”和“NS5B聚合酶抑制剂”等为关键词, 组合检索2010年1月至2015年2月PubMed、万方、维普、中国知网等数据库, 对索非布韦的临床药理(作用机制、药动学、药物相互作用、耐药性)、适用特殊人群、临床试验及安全性评价等内容进行综述。结果: 共检索到相关文献76条, 其中有效文献20条。作用机制方面, 索非布韦通过与HCV的RNA核昔酸竞争HCV特异性NS5B聚合酶活化位点而发挥抗病毒作用, 给药剂量为400 mg/d时对病毒的抑制作用最佳。临床应用方面, 索非布韦适用于HCV初治患者和既往干扰素治疗失败的患者, 不同HCV基因型感染可采用不同的给药方案; 索非布韦对HCV感染合并肝硬化、肝脏移植和人类免疫缺陷病毒感染患者也有效, 且给药时无需调整剂量。此外, 索非布韦的耐药性较好、药物相互作用少、不良事件发生率较低。结论: 索非布韦用于慢性HCV感染治疗, 具有病毒学应答率高、适用人群广、不良反应发生率低、给药方式简单等特点, 相信在未来会拥有良好的应用前景。

关键词 索非布韦; 丙型肝炎; NS5B聚合酶抑制剂

治疗慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染, 最常用的方案是干扰素联合利巴韦林(RBV)^[1]。但此方案尚具有一定的局限性, 主要表现为干扰素禁忌证较多(如肝脏功能失偿、自身免疫性疾病等), 以及部分患者对干扰素治疗反应性低、不能耐受其不良反应而被迫终止治疗^[2]。2013年12月6日, 美国吉利德科学公司研发的索非布韦(Sofosbuvir, SOF)被美国FDA批准用于治疗慢性HCV感染, 实现了HCV感染的无干扰素治疗, 同时实现了治疗慢性HCV感染的全口服给药方式^[3-4]。本文拟以“Sofosbuvir”“索非布韦”“索氟布韦”“丙型肝炎”和“NS5B聚合酶抑制剂”等为关键词, 组合检索2010年1月至2015年2月PubMed、万方、维普和中国知网等数据库相关文献, 对索非布韦的临床药理(作用机制、药动学、药物相互作用、耐药性)、适用特殊人群、临床试验及安全性评价等内容进行查询, 结果共查询到相关文献76条, 其中有效文献20条, 现综述如下。

1 SOF的临床药理研究

1.1 SOF的作用机制

SOF为第二代直接抗病毒药(DAAs), 化学名称为(S)-2-((S)-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-[2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基]-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢咪唑-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酸基氨基)丙酸异丙酯; 分子式为C₂₂H₂₉FN₃O₈P; 相对分子质量为529.16; 登记号为1190307-88-0^[5]。其结构式见图1。

SOF是HCV特异性核昔酸类似物NS5B聚合酶抑制剂,

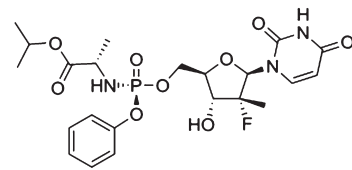


图1 SOF的化学结构式

为一前体药物, 其作用靶点是HCV特异性NS5B聚合酶活化位点。SOF在宿主肝细胞内经过2次磷酸化后活化为具有生物活性的三磷酸核昔, 其活化主要涉及羧基酯部分被人组织蛋白酶催化连续水解和磷酸酯被组氨酸三联体核昔酸结合蛋白裂解, 然后被嘧啶核昔酸的生物合成通路磷酸化。HCV RNA复制时, 活化的三磷酸核昔与普通的核昔酸竞争, 终止HCV RNA链的形成, 从而发挥抗病毒作用^[6]。

1.2 SOF的药动学

研究表明, SOF的给药剂量为400 mg/d时对病毒的抑制作用最佳, 给药时间、食物对其无影响, 空腹和饭后服用均可^[7]。SOF经胃肠道以完整形态被吸收, 给药后0.5~2 h即可达到血浆峰浓度, 且达峰时间与给药剂量无关。SOF的血浆蛋白结合率为61%~65%, 血浆中质量浓度范围为1~20 μg/ml, 且血红蛋白结合率与药物血浆浓度无关。在肝脏中, SOF通过磷酸化活化成有药理学活性的三磷酸核昔酸类似物GS-461203。SOF主要通过肾脏消除, GS-461203的去磷酸化形成

2012, 22(34): 17 677.

[20] Yu X, Yang X, Horte S, *et al.* A pH and thermosensitive choline phosphate-based delivery platform targeted to the acidic tumor microenvironment[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(1): 278.

[21] 杨文涛, 杨磊, 姜伟化, 等. 盐酸西那卡塞固体分散体片的制备及溶出度评价[J]. *中国药理学杂志*, 2014, 12(2): 53.

* 药师。研究方向: 医院药学。电话: 0576-89218614。E-mail: cd@enzemed.com

[22] Liu X, Wang S, Chai L, *et al.* A two-step strategy to design high bioavailable controlled-release nimodipine tablets: the push-pull osmotic pump in combination with the micronization/soild dispersion techniques[J]. *Int J Pharm*, 2014, 461(1/2): 529.

[23] 雷方, 王俊伟, 郭建博, 等. 他克莫司半固体骨架缓释胶囊的制备[J]. *中国药理学杂志*, 2013, 11(3): 52.

(收稿日期: 2014-09-16 修回日期: 2015-03-03)

(编辑: 杨小军)

主要代谢产物GS-331007,其在尿液中的回收率达到78%。

1.3 SOF的药物相互作用

SOF是肠道糖蛋白(P-gp)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的底物^[8]。对P-gp具有强效诱导作用的药物可能会降低SOF的血浆浓度,使其治疗作用减弱;P-gp或BCRP抑制剂则可能使SOF的血浆浓度升高,因此均不应与SOF合用。而SOF并非P-gp和BCRP抑制剂,因此不会影响依赖P-gp和BCRP代谢的药物的血药浓度。与SOF有显著相互作用的药物^[9]见表1。

表1 与SOF有显著相互作用的药物

药品类别	药品名称	对SOF血药浓度的影响	临床评论
抗惊厥药	卡马西平	SOF↓	SOF与卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥或奥卡西平同时给药可能降低SOF的血药浓度,建议不同时用药
	苯妥英钠	SOF↓	
	苯巴比妥	SOF↓	
	奥卡西平	SOF↓	
抗分枝杆菌药	利福布丁	SOF↓	SOF与利福布丁或利福喷丁同时给药可能降低SOF的血药浓度,建议不同时用药;利福平为P-gp强效诱导剂,建议SOF不与其合用
	利福平	SOF↓	
	利福喷丁	SOF↓	
中药补充剂	圣约翰草	SOF↓	圣约翰草为P-gp强效诱导剂,建议SOF不与其合用
蛋白酶抑制剂	替拉那韦	SOF↓	SOF与替拉那韦、利托那韦同时给药可能降低SOF的血药浓度,建议不同时用药
	利托那韦	SOF↓	

另外,研究结果还显示,SOF与环孢霉素、达芦那韦、利托那韦、依非韦伦、恩曲他滨、美沙酮、拉替拉韦、利匹韦林、他克莫司及富马酸替诺福韦酯均无相互作用^[9]。故SOF与其中任一药物合用时,均无需调整剂量。

1.4 SOF的耐药性

根据吉利德科学公司发布的研究报告称,HCV对SOF的敏感性与NS5B上的序列S282T有关,表现为HCV的序列S282T被取代后其复制能力降低,对SOF的敏感性也降低^[9]。一项II期临床ELECTRON试验,对SOF治疗HCV感染的复发患者进行深度测序分析,发现接受SOF单药治疗的复发患者,其S282T序列发生突变;而接受SOF联合RBV或第2种DAAs的复发患者,其S282T序列未发生突变^[10]。上述研究结果表明,SOF的耐药性不仅与HCV S282T突变有关,也与SOF单独给药有关。

2 SOF适用的特殊人群

2.1 HCV感染合并肝硬化患者

Lawitz E等^[11]针对SOF治疗HCV基因2、3型感染有、无合并肝硬化进行了试验,47例感染者纳入试验,其中26例患者HCV感染合并肝硬化,21例患者单纯HCV感染,均接受SOF、聚乙二醇干扰素(Peg-IFN)和RBV联合治疗12周。试验结果显示,HCV感染有、无合并肝硬化的患者均为83%。因此建议HCV基因2、3型感染合并肝硬化患者可采取相同的治疗方案和用药剂量。

2.2 HCV感染合并肝脏移植患者

Curry MP等^[12]针对SOF联合RBV治疗方案是否能够有效阻止肝脏移植后HCV复发进行了一项开放性试验,试验对象是HCV感染合并肝脏癌症患者。61例肝脏移植手术患者在肝移植前接受SOF联合RBV治疗48周,治疗后46例HCV-RNA水平<25 U/ml的患者进行肝脏移植手术,结果发现30例产生了移植病毒学反应。由此表明,SOF联合RBV治疗HCV感染合并肝脏移植,能有效阻止肝脏移植手术后HCV复发。同时建议,SOF的给药剂量不变。

2.3 HCV合并人类免疫缺陷病毒感染患者

Molina JM等^[13]针对SOF联合RBV治疗HCV1、2、3、4型

合并人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患者的安全性和有效性进行了评价。将275例感染者纳入试验,接受为期24周的SOF联合RBV治疗。试验结果显示,SOF联合RBV治疗HCV基因1、2、3、4型合并HIV感染患者其24周持续病毒学应答率(SVR24)分别为85%、88%、89%、84%。由此表明,SOF联合RBV对HCV基因1、2、3、4型合并HIV感染患者有效。另外,该治疗方案耐受性好,因不良反应而终止治疗的比例较低(2%)。

3 临床试验

SOF 400 mg/d的治疗方案能使HCV感染初治患者者获得快速的病毒学应答,且对所有基因型均具有抗病毒活性^[14]。但SOF对HCV不同基因型的专项治疗方案,以及对合并肝硬化、不同种族和既往治疗无应答HCV感染者的安全性和有效性,仍需扩大受试人群进行进一步研究。下面介绍4个关键的III期临床试验。

3.1 POSITRON 试验

该试验是由Jacobson IM等^[15]针对无法进行干扰素治疗的HCV基因2、3型感染初治患者进行的一项随机、空白对照的III期临床试验。将278例感染者随机分为治疗组与安慰剂组,治疗组患者进行为期12周的SOF联合RBV治疗。试验结果显示,治疗组患者的12周持续病毒学应答率(SVR12)为78%,表明SOF联合RBV对不耐受干扰素治疗的HCV基因2、3型感染初治患者有效。另外,对治疗组中的HCV基因2型与3型感染者的SVR12进行比较,发现HCV基因2型感染者的SVR12(93%)要明显高于HCV基因3型感染者(61%)。试验中患者常见的不良反应为疲倦、恶心、头痛、失眠、瘙痒和贫血。

3.2 FISSION 试验

该试验是由Lawitz E等^[16]针对HCV基因2、3型感染初治患者进行的一项随机开放试验。499例感染者中,256例接受为期12周的SOF联合RBV治疗(治疗组),243例接受为期24周的Peg-IFN联合RBV治疗(对照组),评价两种治疗方案的疗效。结果发现,治疗组的SVR12和对照组的SVR24均为67%。HCV基因2型感染者,治疗组和对照组的SVR12和SVR24分别为97%、78%;HCV基因3型感染者,治疗组和对照组的SVR12和SVR24分别为56%、63%;HCV感染合并肝硬化患者,治疗组和对照组的SVR12和SVR24分别为47%、38%。与Peg-IFN联合RBV治疗方案相比,SOF联合RBV可有效缩短治疗时间。另外,试验还发现黑种人和含有IL28BCT/TT基因的HCV患者,SOF联合RBV治疗方案也能产生持续病毒学应答。试验中常见的不良反应为流感样症状、发热、沮丧等,对照组中还观察到部分患者有淋巴细胞、血小板、白细胞减少,且不良反应发生率治疗组(约5%)比对照组(约15%)低。

3.3 FUSION 试验

该试验是由Jacobson IM等^[15]针对既往干扰素治疗无应答的HCV基因2、3型感染者进行的一项随机、双盲试验。201例感染者纳入试验,其中103例给予SOF联合RBV治疗12周,随后再给予安慰剂治疗4周;另外98例给予SOF联合RBV治疗16周。12周治疗组与16周治疗组患者的SVR12分别为50%、73%,有统计学意义($P<0.01$)。HCV基因2型感染患者,12周治疗组和16周治疗组的SVR12和16周持续病毒学应答率(SVR16)分别为86%、94%;HCV基因3型感染患者,12周治疗组和16周治疗组的SVR12和SVR16分别为30%、62%,治疗时间由12周延长至16周,其持续病毒学应答率具有明显的变化。所以研究人员还需通过延长治疗时间至24周的试验来

确定持续病毒学应答率是否随着治疗时间的延长而提高。另外,HCV感染合并肝硬化患者,12周治疗组和16周治疗组的SVR12和SVR16分别31%、66%。

3.4 NEVTRINO试验

该试验是由Lawitz E等^[16]针对HCV基因1、4、5、6型感染初治患者进行的一项单组、开放性临床试验,用于评价SOF、Peg-IFN和RBV三者联用的有效性和安全性。327例感染者纳入试验,其中HCV基因1型感染者291例,HCV基因4型感染者28例,HCV基因5型感染者1例,HCV基因6型感染者6例,均接受为期12周的SOF、Peg-IFN和RBV三联治疗。试验结果显示,HCV基因1、4、5、6型感染者的SVR12分别为89%、96%、100%、100%,表明SOF、Peg-IFN和RBV三联治疗对HCV基因1、4、5、6型感染有效。试验结果还表明,SOF治疗HCV1、4、5、6型感染不受CCIL28B基因和种族因素的影响。

另外,有研究对SOF联合Daclatasvir(HCV NS5A复制复合抑制剂)治疗HCV基因1型感染的有效性和安全性进行了评价,结果发现初治患者和蛋白酶抑制剂治疗无应答的感染者其SVR12均为98%^[17-18]。另外,SOF联合Ledipasvir联合用药对既往治疗失败的HCV基因1型感染患者有效^[19-20]。

由此可见,针对HCV不同的基因型,基于SOF的治疗方案也不同。HCV基因1、4型感染,建议SOF、Peg-IFN和RBV三联治疗12周;HCV基因2型感染,SOF联合RBV治疗12周;HCV基因3型感染,SOF联合RBV治疗24周。以SOF为基础,联合第2种DAAs的治疗方案已获得部分试验结果,但还需更多的临床试验来支持。

4 安全性评价

结合Ⅲ期临床数据可知,SOF联合RBV治疗最常见的不良反应($\geq 20\%$)为疲乏和头痛,SOF、干扰素和RBV三联治疗最常见的不良反应($\geq 20\%$)为疲乏、头痛、恶心、失眠和贫血;对比SOF联合RBV治疗组,联合干扰素组更容易出现血液异常,其血红蛋白的降低幅度更大^[15]。另外,不同治疗方案的受试者因不良事件永久终止治疗的比例也存在差异,安慰剂组、SOF联合RBV治疗12周组、SOF联合RBV治疗24周组、SOF、Peg-IFN和RBV三联治疗24周组患者的比例分别为4%、 $<1\%$ 、2%、11%^[16]。

5 结语

SOF的成功研发,是HCV感染治疗打破传统治疗方案,走向新型治疗方案的契机。基于SOF的治疗方案,有治愈率高、不良反应发生率低、给药方式简单、治疗周期较短的优点,相信在未来会拥有良好的应用前景。但是,该药上市时间尚短,还需要更多的临床研究对其长期疗效和安全性进行评估。

参考文献

[1] Ryder SD. Chronic hepatitis C-what do the new drugs offer and who should get them first? [J]. *Clin Med*, 2015, 15(2):197.

[2] Temesgen Z, Talwani R, Rizza SA. Sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection[J]. *Drugs Today*, 2014, 50(6):421.

[3] Catherine S. Sofosbuvir, a NS5B polymerase inhibitor in the treatment of hepatitis C: a review of its clinical potential[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2014, 7(3):131.

[4] Degasperis E, Aghemo A. Sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C: between current evidence and future perspectives[J]. *Hepat Med*, 2014, 6(1):25.

[5] 刘正和.全球首个抗HCV全口服新药索非布韦[J]. *山东化工*, 2014, 43(4):48.

[6] 曾婧娉,张弋.口服抗丙型肝炎病毒新药索非布韦[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(4):373.

[7] Rodrguez TM. Sofosbuvir(GS-7977), a pan-genotype, direct-acting antiviral for hepatitis C virus infection[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2013, 11(12):1 279.

[8] Cha A, Budovich A. Sofosbuvir: a new oral once-daily agent for the treatment of hepatitis C virus infection[J]. *Drug Forecast*, 2014, 39(5):345.

[9] Gilead Sciences. *Sofosbuvir*[EB/OL]. (2013-12-06)[2014-02-20].http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicinie/livr-disease/sovaldi/sovaldi_pi.pdf.

[10] Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. All-oral sofosbuvir-based 12-week regimens for the treatment of chronic HCV infection: the ELECTRON study[J]. *Hepatol*, 2013, 58(1):S7.

[11] Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis[J]. *Hepatol*, 2015, 61(3):775.

[12] Curry MP, Forns X, Chung RT, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(1):107.

[13] Molina JM, Orkin C, Iser DM, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2015, 385(9 973):1 106.

[14] Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(1):34.

[15] Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(20):1 867.

[16] Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(20):1 878.

[17] Sulkowski MS, Gardiner DF, Maribel RT, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(3):211.

[18] Dhaliwal HS, Nampoothiri RV. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV infection[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(16):1 560.

[19] Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(20):1 889.

[20] Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(16):1 483.

(收稿日期:2014-09-16 修回日期:2015-04-25)

(编辑:杨小军)