

Clinical Study on Direct Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C

Baoming Li*, Shixiong Yao, Liying Han, Shuzhen Shi, Jixiu Li

Department of Infectious Diseases, Jiugang Hospital, Jiayuguan Gansu

Email: lhm5680@163.com

Received: Nov. 15th, 2018; accepted: Nov. 30th, 2018; published: Dec. 7th, 2018

Abstract

Objective: To explore the efficacy and safety of direct antiviral therapy for chronic hepatitis C. **Methods:** 24 patients with chronic hepatitis C and post-hepatitis C cirrhosis in our clinic and hospital from October 2015 to June 2017 were selected. Basing on HCV genotyping and presence of cirrhosis, the patients were given one of the following regimens. Regimen 1: sofosbuvir + ledipasvir (SL); Regimen 2: sofosbuvir + daclatasvir (SD); Regimen 3: sofosbuvir + ledipasvir + ribavirin (SLR); and Regimen 4: sofosbuvir + daclatasvir + ribavirin (SDR). Patients with chronic hepatitis C but without cirrhosis were treated for 12 weeks, while those with cirrhosis were treated for 24 weeks. Changes in HCV-RNA (highly sensitive detection), liver and kidney function, the 4 major blood coagulation indexes, and blood routines were monitored at 1, 2, 4, 12, and 24 weeks after the beginning of treatment and 12 and 24 weeks after drug withdrawal. **Results:** After 1 week of treatment, 17 patients underwent high-sensitivity HCV-RNA detection, and showed a virological response rate of 53%. After 2 weeks of treatment, 23 patients underwent highly sensitive HCV-RNA detection, and showed a virological response rate of 91%. After 4 weeks of treatment, all 50 patients underwent highly sensitive HCV-RNA detection, and the virological response rate was 100%. After 12 weeks and 24 weeks of treatment (for patients with decompensated cirrhosis), the virological response rate was also 100%. At 12 and 24 weeks after drug withdrawal, virological response rate remained 100%. Regimen 2 showed equal antiviral efficacy as Regimens 3 and 4. In addition, Regimen 2 was also used for 20 patients with ungenotyped HCV, and also showed 100% virological response after 4, 12 or 24 weeks of treatment. **Conclusion:** treatment of chronic hepatitis C and hepatitis C cirrhosis directly with antiviral drugs shows good efficacy and little adverse effect, and the course of treatment is also short and shows no significant effect on coagulation function and blood routines of the patients, so it can be used as a standard treatment plan for patients with hepatitis C. The sofosbuvir + daclatasvir regimen shows satisfactory efficacy for both HCV Type 1 and 2, and may be directly used for patients who can't afford HCV genotyping.

Keywords

Hepatitis C Virus, Direct Antiviral Drugs, Chronic Hepatitis C, the Curative Effect

*通讯作者。

丙肝病毒直接抗病毒药物治疗慢性丙型肝炎临床研究

李保明*, 姚世雄, 韩丽英, 石淑珍, 李继秀

甘肃省酒钢医院感染病, 甘肃 嘉峪关

Email: lbm5680@163.com

收稿日期: 2018年11月15日; 录用日期: 2018年11月30日; 发布日期: 2018年12月7日

摘要

目的: 探讨丙肝病毒直接抗病毒药物治疗慢性丙型肝炎的疗效及安全性。方法: 选择2015年10月至2016年6月我科门诊及住院的慢性丙型肝炎及丙型肝炎后肝硬化患者24例, 根据丙肝病毒基因分型及是否有肝硬化分别给予: 方案1 (S + L): sofosbuvir (索非布韦) + ledipasvir (雷迪帕韦) (S + L); 方案2 (S + D): sofosbuvir (索非布韦) + daclatasvir (达卡他韦); 方案3 (S + L + R): S + L + RBV (利巴韦林); 方案4 (S + D + R): S + D + RBV (利巴韦林), 慢性丙型肝炎疗程12周, 丙型肝炎后肝硬化疗程24周, 观察治疗后1周、2周、4周、12周、24周及停药后12周、24周HCV-RNA (高灵敏检测)、肝肾功能、血凝4项、血常规的变化。结果: 24例患者治疗1周时17例行HCV-RNA检查, 阴转率为53%; 治疗2周时23例行HCV-RNA检查, 阴转率为91%; 治疗4周时18例行HCV-RNA检查, 阴转率为100%, 治疗2周以前已经转阴者6例未行检查, 所以治疗4周时阴转率为100%; 6例肝硬化患者中5例治疗24周时维持100%阴转率, 1例治疗12周后因经济原因自行停药, 停药12周后复查HCV-RNA仍为阴性; 停药12周有14例患者行HCV-RNA复查, 维持100%阴转率; 10例患者停药24周行HCV-RNA复查, 维持100%阴转率。结论: 丙肝病毒直接抗病毒药物治疗慢性丙型肝炎及丙型肝炎后肝硬化疗效肯定、不良反应少、疗程短, 对肝肾功能、凝血功能及血常规无明显影响, 可作为标准治疗方案用于丙型肝炎患者的治疗。治疗期间HCV-RNA检测时间点选择治疗4周、12周、24周为宜, 治疗1周、2周两个时间点可以不行HCV-RNA检测, 以期节约医疗费用。肝硬化患者联合利巴韦林治疗似乎可以实现HCV-RNA更早期的阴转。sofosbuvir (索非布韦) + daclatasvir (达卡他韦)方案对1型及2型丙型肝炎均具有理想的抗病毒疗效, 对部分经济较为困难者可不查HCV基因分型直接给予该方案治疗。丙型肝炎后肝硬化患者12周与24周治疗方案的远期疗效值得进一步研究。

关键词

丙肝病毒, 直接抗病毒药物, 慢性丙型肝炎, 疗效

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来, 丙型肝炎直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAA)的研究开发已进入快速发展阶段, 不断有新药获准上市。DAA 的出现对于丙型肝炎的治疗具有划时代的意义。DAA 又称 HCV 特异性

靶向抗病毒治疗药物, 这些药物特异性作用于 HCV 复制周期。根据药物作用部位, 可分为 NS3/4A 蛋白酶抑制剂、NS5A 复制复合物蛋白抑制剂、NS5B 核苷类与非核苷类聚合酶抑制剂等。

近期研究发现, DAAs 的疗效是毋庸置疑的, 能够使大多数的患者实现临床治愈, 特别是对于存在肝硬化、干扰素治疗禁忌和肝移植的患者, 无干扰素治疗方案具有疗程短、副反应少的明显优势, 有完全取代 PR 治疗的可能, 因此 WHO 指南、美国及欧洲丙肝治疗指南均推荐将 DAAs 作为标准治疗方案用于丙型肝炎患者[1][2]。

本研究的目的是评价丙肝病毒直接抗病毒药物临床应用的疗效及安全性, 并致力于探讨治疗过程中 HCV-RNA 高灵敏检测的适宜时间点以及寻求泛基因型治疗方案。本研究的意义在于为进一步规范丙肝病毒直接抗病毒药物的临床应用提供更多的理论依据。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

24 例患者均为我院 2015 年 10 月~2016 年 6 月我科门诊及住院确诊的慢性丙型肝炎及丙型肝炎后肝硬化患者, 诊断符合 2015 年中华医学会肝病学会及中华医学会感染病学分会联合修订的《丙型肝炎防治指南》[3]中关于慢性乙型肝炎的诊断标准。所有患者排除合并 HBV、HIV 感染以及合并自身免疫性肝病、药物性肝损伤、酒精性肝炎、寄生虫性肝病、遗传代谢性肝病和甲状腺功能异常者等情形。24 例患者中, 男性 11 例, 女性 13 例, 年龄 42~66 岁, 平均年龄 52.6 ± 14.3 , 其中慢性丙型肝炎 18 例, 代偿期肝硬化 3 例, 失代偿期肝硬化 3 例, 1 例代偿期肝硬化合并肾功能不全。24 例患者依据丙肝病毒基因分型及临床诊断(是否为肝硬化)分别给予: 方案 1 (S + L)、方案 2 (S + D)、方案 3 (S + L + R)及方案 4 (S + D + R) 4 个不同的方案治疗。四组患者一般资料见表 1。

Table 1. General data of the four groups were compared ($\bar{x} \pm s$)

表 1. 四组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	诊断		基因型			ALT (u/L)	RNA (iu/ML)
		肝炎	肝硬化	1b	1a	2a		
方案 1 组	3	3	0	2		1	$63.6 \pm 36.2^{\Delta}$	$4.8 \pm 3.1^{\Delta}$
方案 2 组	11	9	2	3	1	7	$69.2 \pm 32.5^{\Delta}$	$4.2 \pm 3.6^{\Delta}$
方案 3 组	1		1	1			$83.0 \pm 0.00^{\Delta}$	$5.0 \pm 0.0^{\Delta}$
方案 4 组	9	6	3	2		7	$58.4 \pm 35.5^{\Delta}$	$4.5 \pm 2.1^{\Delta}$

注: $P^{\Delta} > 0.05$, 统计学差异无显著性。

2.2. 治疗方法

2.2.1. 药物来源及用法

本研究所用药物 sofosbuvir (索菲布韦片)为 HCV 核苷酸类似物 NS5B 聚合酶抑制剂, ledipasvir (雷迪帕韦)为 NS5A 蛋白酶抑制剂, daclatasvir (达卡他韦片)为 NS5A 复制复合物蛋白抑制剂。sofosbuvir (索菲布韦) + ledipasvir (雷迪帕韦)复合片由孟加拉国第一制药厂生产, 用法: 1 片(ledipasvir 90 mg + sofosbuvir 400 mg), 口服, 每日 1 次; sofosbuvir (索菲布韦片)印度生产, 用法: 400 mg, 口服, 每日 1 次; daclatasvir (达卡他韦片)印度生产, 用法: 60 美国, 口服, 每日 1 次; RBV (利巴韦林片)每日 900 mg~1200 mg, 分 3 次口服; 治疗期间如果患者需要服用其它药物, 均与该研究使用药物间隔 4 小时以上。

2.2.2. 治疗方案

24 例患者依据丙肝病毒基因分型及临床诊断(是否为肝硬化)分别给予: 方案 1 (S + L)、方案 2 (S + D)、

方案3 (S + L + R)及方案4 (S + D + R) 4个不同的方案组治疗, 慢性丙型肝炎疗程为12周, 丙型肝炎后肝硬化疗程为24周。4组患者如果肝功能异常(ALT > 40 u/L), 均辅以口服抗炎保肝药物治疗。

2.3. 观察指标

观察治疗期间各项指标的累计发生情况。

2.3.1. 药品不良反应观察项目

发热、头痛、头晕、乏力、恶心、腹泻、皮肤瘙痒(皮疹)等症状。

2.3.2. 检验指标

抗病毒治疗前完善以下实验室检测: 丙型肝炎基因型; HCV-RNA 定量, 采用罗氏 COBAS Ampli-Prep/COBAS TaqMan 全自动病毒载量仪及配套试剂, 定标方法为内标法, 检出下线 15 IU/ML (采用 WHO 标准); 全血细胞计数; 国际标准化比值(INR); 肝功能指标; 肾功能; 治疗1周、2周、4周、12周、24周及疗程结束后12周、24周检测 HCV-RNA; 治疗4周、8周、12周、24周检测全血细胞计数、国际标准化比值(INR)、肝功能指标、肾功能。

2.4. 疗效评价终点

2.4.1. 主要疗效终点

在确证性临床试验中, 推荐的主要疗效终点是 SVR, 其定义为: 治疗结束后12周或24周用灵敏的试剂检测不到 HCV RNA, 不考虑预定治疗持续时间长短。

2.4.2. 次要疗效终点

1) 治疗4周获得病毒学应答(RVR)的受试者比例。2) 治疗12周获得完全病毒学应答(cEVR)的受试者比例。3) 治疗结束时获得病毒学应答(E1R)的受试者比例。4) 病毒学反弹的受试者比例。5) 病毒学复发(relapse)的受试者比例。

2.5. 统计学方法

计数资料采用卡方检验, 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 *t* 检验。

3. 结果

3.1. 四组患者治疗后病毒学应答暨 HCV-RNA 阴转(<15 iu/mL)情况

所有患者治疗期间快速病毒学应答、早期病毒学应答及治疗结束时应答率均为100%, 治疗结束后满12周和24周已行 HCV-RNA 复查者持续病毒学应答率为100%。24例患者治疗1周时17例行 HCV-RNA

Table 2. Negative conversion of HCV-RNA was observed in four groups after treatment (<15 iu/mL)

表 2. 四组患者治疗后 HCV-RNA 阴转(<15 iu/mL)

组别	例数	HCV-RNA 阴转(例/率)						
		1周	2周	4周	12周	24周	停药12周	停药24周
方案1组	3	0/3 (0.00)	2/3 (0.67)	3/3 (1.00)	3/3 (1.00)		3/3 (1.00)	3/3 (1.00)
方案2组	11	4/4 (1.00)	10/11 (0.91)	11/11 (1.00)	11/11 (1.00)	2/2 (1.00)	5/5 (1.00)	3/3 (1.00)
方案3组	1	1/1 (1.00)		1/1 (1.00)	1/1 (1.00)	1/1 (1.00)	1/1 (1.00)	1/1 (1.00)
方案4组	9	4/9 (0.44)	9/9 (1.00)	3/3 (1.00)	9/9 (1.00)	3/3 (1.00)	5/5 (1.00)	3/3 (1.00)
合计	24	9/17 (0.53)	21/23 (0.91)	18/18 (1.00)	24/24 (1.00)	6/6 (1.00)	14/14 (1.00)	10/10 (1.00)

检查,阴转率为53%;治疗2周时23例行HCV-RNA检查,阴转率为91%;治疗4周时18例行HCV-RNA检查,阴转率为100%,治疗2周以前已经转阴者6例未行检查,所以治疗4周时阴转率为100%;6例肝硬化患者中5例治疗24周时维持100%阴转率,1例治疗12周后因经济原因自行停药,停药12周后复查HCV-RNA仍为阴性;6例肝硬化患者,5例联合利巴韦林者,其HCV-RNA均在2周时阴转,1例未联合使用利巴韦林者,治疗4周时HCV-RNA阴转。结果见表2。停药12周有14例患者行HCV-RNA复查,维持100%阴转率;10例患者停药24周行HCV-RNA复查,维持100%阴转率。

3.2. 四组患者治疗期间(治疗4周、8周、12周、24周)全血细胞计数、国际标准化比值(INR)、肝功能指标及肾功能的变化情况

所有患者治疗前后全血细胞计数、国际标准化比值及肾功能未见明显变化;肝功能指标:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)及血清胆红素水平随着HCV-RNA的阴转,呈逐渐下降复常趋势。1例丙肝后肝硬化(代偿期)合并二期慢性肾功能不全(代偿期)患者,治疗期间每2周检测肾功能1次,24周疗程结束时血清尿素氮及血清肌酐水平与治疗前比较无明显变化。

3.3. 治疗期间全身不良反应发生情况

治疗期间7例患者发生不良反应,总不良反应发生率为(29.1%),其中乏力3例(12.5%),恶心3例(12.5%),腹泻1例(4%),无发热、头痛、头晕、皮肤瘙痒(皮疹)及其它不良反应发生。所发生不良反应均较轻微,未给与相应药物干预,未影响患者的治疗。

4. 讨论

根据WHO的估计,全球HCV感染率约为2.8%,约1.85亿人感染HCV,每年因HCV感染导致的死亡病例约35万例。中国2006年全国血清流行病学调查结果显示,我国1~59岁人群抗-HCV流行率为0.43%,属丙型肝炎病毒(HCV)感染低流行区,加上高危人群和高发地区的HCV感染者,约1000万例;我国HCV基因型的分布情况,HCV 1b和2a基因型较为常见,其中以1b型为主(56.8%)。我国HCV感染者IL-28B基因型以rs12979860 CC为主(84.1%),为聚乙二醇干扰素联合利巴韦林方案抗病毒治疗应答有利基因型[3]。

直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agent, DAA)可有效清除患者体内的HCV,改善或减轻疾病进程,达到治愈目的。2015年6月30日美国肝病学会发布丙型肝炎诊治指南,为临床规范合理使用DAA提供依据,同时明确丙型肝炎患者治疗前、治疗中及治疗后的监测指标,实现真正意义上的治愈。

本研究结果显示:丙肝病毒直接抗病毒药物治疗慢性丙型肝炎及丙型肝炎后肝硬化疗效肯定、不良反应少、疗程短,对肝肾功能、凝血功能及血常规无明显影响,可作为标准治疗方案用于丙型肝炎患者的治疗,尤其是有干扰素禁忌证的患者。治疗期间HCV-RNA检测时间点选择治疗4周、12周、24周为宜,治疗1周、2周两个时间点可以不行HCV-RNA检测,以期节约医疗费用。肝硬化患者联合利巴韦林治疗似乎可以实现HCV-RNA更早期的阴转。sofosbuvir(索非布韦)+daclatasvir(达卡他韦)方案对1型及2型丙型肝炎均具有理想的抗病毒疗效,对部分经济较为困难者可不查HCV基因分型,直接给予该方案治疗。丙型肝炎后肝硬化患者12周与24周治疗方案的远期疗效值得进一步研究。

参考文献

- [1] AASLD/IDSA HCV Guidance Panel (2015) Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected with Hepatitis C Virus. *Hepatology*, 31, 1961-1954.

<https://doi.org/10.1002/hep.27950>

- [2] European Association for Study of Liver (2015) EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology*, **63**, 199-236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.025>
- [3] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015 年更新版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1961-1979.

Hans 汉斯

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org