

直接抗病毒药物对丙型肝炎治疗效果的影响因素

王松涛

【摘要】 现如今丙型肝炎是临床上较为常见也是比较严重的一种肝炎表现,为有效促进患者的治疗效果,就需要提升对患者持续抗病毒的应答,但是治疗过程中一些患者存在不应答表现或者应答后复发的表现,因此研究其影响因素也是临床的一个重点工作。本文针对于此,研究直接抗病毒药物对丙型肝炎治疗效果的影响因素,并希望所得结果可以为相关研究领域提供科学的依据。

【关键词】 直接抗病毒药物;丙型肝炎;影响因素

DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2020.19.109

就目前而言全球慢性丙型肝炎感染的患者已经>8000万人次,而且有临床研究认为导致丙型肝炎感染死亡的病例已>70万。患者存在持续性病毒感染就会导致肝脏出现炎症表现和纤维化,使患者最终发展成为肝硬化和肝癌等严重的症状。丙型肝炎患者治疗时进行抗病毒是一种有效的治疗方案,可以彻底性帮助患者进行病毒的清除,能够减轻肝脏所出现的损伤,防止患者的病情朝着肝硬化和肝癌的方向发展,这对于提升生存质量和远期生存率发挥了重要的作用。而最近几年临床上对于直接抗病毒药物的应用也在不断的提升,直接抗病毒药物能够有效改善丙型肝炎患者的治疗质量,而丙型肝炎患者持续病毒应答率是反应直接抗病毒药物治疗效果的一个关键。所以在这种研究背景下分析直接抗病毒药物对丙型肝炎的治疗效果和影响因素就显得尤为重要,现将主要情况进行如下综述。

1 直接抗病毒药物对丙型肝炎治疗效果简述

在对丙型肝炎患者进行治疗时包含直接抗病毒药物的治疗方案已经成为欧美和日本等相关国家在治疗慢性丙型肝炎时所使用的标准治疗方案,而我国对于这种药物的应用也较为重视。在传统意义上对丙型肝炎进行治疗的过程中常常应用利巴韦林联合聚乙二醇干扰素以标准模式进行慢性丙型肝炎治疗,在治疗的过程中基线疗效预测因素涉及众多,包括有丙型肝炎基因型、宿主 1L28B 基因型、基线丙型肝炎 RNA 水平、患者肝脏的纤维化和硬化程度、患者的抗病毒治疗时长等^[1]。所以在对患者制定治疗方案的过程中对上述因素需加以综合性的考虑。在治疗时,患者的病毒学应答状况被应用来进行最终疗效确定的指导,所以患者实现持续病毒学应答的过程中可能性低的患者则需终止治疗。虽然直接抗病毒药物在治疗过程中具有较为广泛的效果,但是也存在一部分患者治疗过程中出现应答不佳或者治疗后复发等多种表现,也因为多种因素容易导致患者抗病毒治疗失败,所以对于导致患者抗病毒治疗失败的原因进行相关的总结也是本文研究的一个目的。

2 因病毒因素导致直接抗病毒药物对丙型肝炎治疗效果不佳

丙型肝炎病毒是一种 RNA 病毒,而 RNA 所依赖的聚合酶不具备较高的保真度,因此在进行病毒复制的过程中会常常出现错误的状况,再加上这种病毒具有较高的复制率,因此在治疗过程中基线治疗药物一般都存在耐药性,再加上很多患者在药物使用过程中会出现短期耐药表现高于其他的病毒表现,容易导致治疗的过程中面临众多问题干扰。在一些以直接抗病毒药物为基础治疗的治疗过程中,特别是在进行直接抗病毒药物单药治疗时一般存在机械耐药的变异存在,这会使患者的基因耐药屏障较低的蛋白酶存在抑制,而导致临床治疗效果出现影响^[2]。

在治疗的过程中存在着两种或两种以上药物联合应用的表现,有一部分患者因为机械内要变异的存在容易导致治疗失败。所以有相关临床学者在进行调查的过程中表示,患者在接受抗病毒药物治疗的过程当中,基线区存在某些变异会导致患者的整体治疗效果降低,而且在治疗过程中仅 39% 存在变异的患者获得了治疗成效,对于没有变异的患者相对而言较低。

而最近这几年,因为直接抗病毒药物的广泛使用也使得因为耐药而导致治疗失败的患者例数在不断的增多,当前临床在治疗的过程当中并不具备商品化的耐药基因测试试剂盒,所以有三类患者在治疗的过程中,推荐进行基线耐药相关变异检测:①既往存在应用 NS5A 抑制剂的抗病毒治疗方案治疗失败的 1 型基因患者,无论何种亚型在进行肝硬化或者其他需要进行紧急再治疗的过程当中,在进行治疗之前需要进行 NS3、NS5A 区的检测,根据检验所得的结果,推荐下一步治疗的方案。在检验过程当中如果没有发现 NS5A 区,那么在进行治疗的过程当中就需要注意 LDV/FOF 等进行 24 周的治疗,如果检测到了 NS5A 存在丙型肝炎病毒基因,而没有发现 NS3 丙型肝炎病毒基因,丙型肝炎病毒基因 SIM+SOF 联合应用 RBV 药物进行持续 24 周的治疗。如果同时检验到两种病毒基因,到目前来说,还没有标准的推荐治疗方案;②在应用

Elbasvir/Grazoprevir对基因1型患者进行治疗的过程中,基线存在NS5A丙型肝炎病毒基因显著降低的患者,如果患者基线存在NS5A那么需要考虑适当延长治疗时间到16周;③对于基因3型患者,应该在考虑应用SOF/Velpatasvir或者DCV/SOF治疗以前,也需要进行NS5A丙型肝炎病毒的检验,并根据测试结果来确定是否需要直接抗病毒药物的使用^[3]。

临床在应用标准治疗方案(PR)对慢性丙型肝炎患者治疗的过程中,患者的基因型属于抗病毒治疗效果的主要预测因素,临床有大量的试验研究认为2型和3型患者比其他型基因患者对抗病毒治疗具有更好的应答效果。而且到目前来说,临床上存在以各种直接抗病毒药物为基础的联合抗病毒治疗方案在不断应用,各个临床研究认为3型基因丙型肝炎患者普遍对直接抗病毒药物的应答不好,而且很多临床试验研究也认为,直接抗病毒药物口服治疗方案联合或者不联合利巴韦林对基因1型慢性丙型肝炎患者或者肝硬化进行12周或超过24周的治疗,患者治疗的持续病毒学应答率都>90%^[4]。

对患者应用IFN进行治疗的过程当中,患者病毒的载量高低会对于患者抗病毒治疗的效果产生绝对性的影响,对直接抗病毒药物抗病毒效果的影响进行分析时,发现很多临床研究结果存在差异。第1代蛋白酶抑制剂Telaprevir和boceprevir在对患者进行治疗的过程中,患者血清当中的丙型肝炎病毒的RNA水平高低对患者的持续病毒学应答率具有重要的预测表现,而且机械治疗的过程当中水平较低的丙型肝炎病毒RNA是患者获取持续病毒学应答率的有效因素,在治疗过程中疗程的长短和治疗过程当中是否中止都会受到这一因素的影响。而且有一项法国的研究表明,对患者治疗的过程中联合应用SOF和RBV治疗基因3型患者,所获得的SVR12的患者在进行第4周治疗的过程中,患者的丙型肝炎RNA水平会明显的低于复发患者,所有患者治疗2周血清当中的丙型肝炎病毒水平不超过45IU的患者只有33%获得了持续病毒学12。而在应用以SOF为基础的其他抗病毒治疗方案,治疗过程当中患者早期的丙型肝炎病毒的RNA水平对患者的复发并没有发挥效果。

3 因宿主因素导致直接抗病毒药物对丙型肝炎治疗效果不佳

慢性丙型肝炎患者是否会出现肝硬化和严重的肝脏纤维化,这也会对患者直接抗病毒药物的效果产生影响。临床有相关的研究认为,对患者应用直接抗病毒药物进行治疗的过程中如果患者不存在肝硬化,那么患者的持续病毒学应答率都会明显较高^[5]。而且肝硬化的严重程度会对患者的持续病毒学应答率产生影响。有临床研究人员在进行研究的过程当中发现,儿童的PughB或C级基因一型肝硬化患者经过SIM联合SOF进行为期12周的治疗以后,其SVR12明显要高于A级患者^[6]。对此进行分析可以得出这种情况出现应该是因为肝硬化患者存在门静脉压力升高的表现,进

而导致患者的门-体静脉分流和肝硬化肝脏功能降低,对抗病毒的药物在体内吸收和代谢产生了变性影响,与此同时肝硬化肝脏纤维化改变和炎症反应会对宿主的免疫功能产生影响。

在进行慢性丙型肝炎治疗的过程中,还有一些患者存在多种合并症的表现,比如患者存在合并高血压、慢性乙型肝炎病毒感染、高血压等相关的表现。临床研究表示,超过80%的慢性丙型肝炎患者在进行合并用药的过程中都会导致治疗整体效果不佳,特别是一些老年存在肝硬化表现的患者^[7]。当直接抗病毒药物和其他药物进行联合应用的时候就可能存在复杂的药物相互表现和作用,如果药物使用不当则会对直接抗病毒治疗的效果,产生直接性的影响。

4 讨论

综上所述,现如今通过直接抗病毒药物进行抗病毒治疗时,有超过90%的慢性丙型肝炎病毒感染患者可以获得SVR12,它能够进一步的防止病情发展和蔓延^[8]。伴随着直接抗病毒药物的不断使用,其影响的因素也在不断的被发掘和报道出来,其中存在一些可以预测的因素,也存在着不可预测的因素,还有一些因素单独或者共同作用于患者的机体当中,都会对整体治疗的效果产生一定影响。治疗的过程中进行积极的探究和总结,直接抗病毒药物影响的因素,能够帮助一些特殊人群的患者提供更好的治疗依据,使患者在治疗过程中针对性的进行治疗方案的选择,明确治疗的疗程,在治疗失败的时候也能够进行综合性的指导,因此具有重大的意义。

参 考 文 献

- [1] 侯艺辉,刘腾飞,赵晓青,等.不同直接抗病毒药物方案对基因1b型慢性丙型肝炎及代偿期丙型肝炎肝硬化临床结局的影响.临床肝胆病杂志,2020,36(1):84-87.
- [2] 陈友惠,王辉,冯程.DAAs治疗慢性丙型肝炎患者获得SVR后若干问题探讨.胃肠病学和肝病杂志,2019,28(12):1425-1429.
- [3] 卢捷,陈立畅,周惠娟,等.我国慢性丙型肝炎患者抗病毒治疗现状及药物选择策略分析.肝脏,2019,24(11):1230-1233.
- [4] 段志辉, Pons M. 无创预测代偿进展期慢性丙型肝炎患者口服直接抗病毒药物治疗后出现肝脏相关事件风险.临床肝胆病杂志,2019,35(11):2512.
- [5] 张耀弟,张月荣,王慧,等.聚乙二醇干扰素 α 联合利巴韦林治疗丙型肝炎失败和复发患者的临床特征及直接抗病毒药物疗效观察.临床肝胆病杂志,2019,35(11):2456-2460.
- [6] 谭文敏,赖庭文,韩锋.IL-28B基因多态性对直接抗病毒药物治疗慢性丙型肝炎患者疗效的预测价值.肝脏,2019,24(7):776-779.
- [7] 陈志伟,胡鹏,任红.值得临床关注的新挑战:丙型肝炎病毒对直接抗病毒药物的耐药.中华肝脏病杂志,2016,24(3):165-169.
- [8] 张静,刘学民,刘正稳,等.直接抗病毒药物在丙型肝炎肝移植患者围手术期抗病毒治疗中的应用.临床肝胆病杂志,2015,31(12):2084-2087.

[收稿日期:2020-04-13]