

老年慢性丙型肝炎患者的特点及抗病毒治疗进展

李朋 黄建荣

浙江大学医学院附属第一医院感染科, 310003 杭州

通信作者: 黄建荣, Email: hzhuangchina@zju.edu.cn

【摘要】 老年患者是丙型肝炎治疗管理中需要特别关注的群体, 其 HCV 暴露时间长, 肝脏本身病变和肝外并发症进展风险高。随着直接抗病毒药物(DAA)的问世, 慢性丙型肝炎治疗疗效明显提高, 老年患者也能获得 >90% 的病毒学治愈率, 且用药安全。但老年患者往往基础疾病多伴随用药复杂, 由此产生的药物相互作用(DDI)更增加了治疗管理的挑战性。本文重点综述了 DAA 治疗前老年患者全面评估的要求, 包括肝肾功能、合并用药以及潜在的 DDI, 在此基础上制定合适的治疗方案。治疗期间需要密切监测可能出现的不良事件和 DDI 以便采取积极干预措施。

【关键词】 肝炎, 丙型, 慢性; 老年患者; 直接抗病毒药物; 药物相互作用

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.03.013

Characteristics of chronic hepatitis C in the elderly and the progress of antiviral therapy

Li Peng, Huang Jianrong

Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China

Corresponding author: Huang Jianrong, Email: hzhuangchina@zju.edu.cn

【Abstract】 Elderly patients have become a special concern in the management of hepatitis C. Their HCV exposure time is long and the risk of liver disease and extrahepatic complications is high. With the advent of direct antiviral drugs (DAA), the treatment of chronic hepatitis C has been significantly improved, and the cure rate of virology can be more than 90% in the elderly patients, with a high safety. However, elderly patients often have more underlying diseases and the drug use will be more complicated, resulting in drug interaction (DDI) and increasing the challenge of treatment management. This article reviews the requirements for comprehensive evaluation of elderly patients before DAA treatment, including liver and kidney function, combined drug use and potential DDI. The monitoring of adverse events and DDI, and the countermeasures are also discussed in the article.

【Key words】 Hepatitis C, chronic; Elderly patients; Direct-acting antiviral; Drug-drug interaction

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.03.013

近年来,随着全口服直接抗病毒药物(Direct-acting antiviral, DAA)的临床应用,慢性丙型肝炎(CHC)患者的治疗较之前已彻底改变, >95% 的 CHC 患者经短期 DAA 全口服治疗后可达到病毒学治愈,而老年患者也能获得 >90% 的病毒学治愈率^[1]。据模型估计,2014 至 2030 年大多数国家 HCV 总感染率下降,但 HCV 相关的并发症和病死

率将随 HCV 感染人群的老龄化而升高^[2]。相比年轻患者,老年患者合并心脏病、糖尿病及高血压等基础病较多,耐受性差,抗病毒治疗受到限制,这仍是临床上棘手的问题。老年患者的健康风险较年轻人显著增加,越来越多的医疗资源被用于治疗 HCV 相关肝脏疾病,包括肝硬化、肝细胞癌(HCC)、肝移植等。这不仅增加了患者经济负担,也给照顾这些患者的临床医师和医疗保健系统带来了挑战^[3-6]。因此,老年 HCV 感染者带来的公共卫生问题不容忽视。本文将针对老年 CHC 人群的疾病特点和治疗进展进行综述。

引用格式:李朋,黄建荣. 老年慢性丙型肝炎患者的特点及抗病毒治疗进展[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(3): 220-228.

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.03.013.

1 老年人群 HCV 感染的流行病学

过去,中国被认为是 HCV 感染的高流行地区,根据 1992 年进行的全国流行病学调查显示,血液或血制品输注是 HCV 主要的感染途径,自 1993 年以来对献血人员进行强制性 HCV 筛查和强化安全注射及有创操作等切断血液传播途径后,HCV 感染率急剧下降,从 1992 年的 3.2% 降至 2006 年的 0.43%,但之前感染的人群目前正逐步步入老龄阶段^[7]。

2006 年我国血清流行病学调查显示,1~59 岁人群抗-HCV 阳性率为 0.43%,50~59 岁人群为 0.77%^[8]。2013 年全球流行病学研究表明,抗-HCV 阳性率随年龄增长而升高,在 55~64 岁组达到高峰(2.7%~9.8%)^[9]。中国基于医院大数据的研究显示,在手术科室和非手术科室中,≥65 岁人群抗-HCV 阳性率分别为 0.88% 和 0.9%,均高于住院患者的抗-HCV 阳性率(0.85%)^[10]。我国一项 2004 至 2014 年 HCV 感染率的研究显示,在各年龄组中,≥60 岁的老年组中观察到了更高的 HCV 感染的发病报告率(Reporting incidence, RI),除 5~9、10~14 和 15~19 岁年龄组外,所有年龄组的 RI 从 2004 至 2014 年均有所增加,尽管 HCV 新发感染已转向年轻人为主,但目前 HCV 感染仍在老年人中较为普遍。此外,该研究还发现,男性 HCV 感染的 RI 高于女性,但差异并无统计学意义($P > 0.05$)^[11]。

2 老年人群 HCV 感染的特点

2.1 老年人群 HCV 感染的自然病程特点

HCV 感染者中约 55%~85% 可发展为慢性肝炎,20%~30% 的慢性感染者可发展为晚期纤维化和肝硬化。在肝硬化患者中,每年约 2%~5% 可发展为失代偿期肝硬化或 HCC^[6,12]。研究证实,HCV 感染持续时间长可导致老年 HCV 感染者健康风险增加,而且感染时间越长,进展至肝硬化和 HCC 的风险越高^[13]。同时,年龄和感染持续时间一样,在丙型肝炎进程中起到重要作用^[14-16]。美国一项纳入了超过 16 万例 CHC 患者的回顾性队列研究显示,即使已经校正了包括糖尿病、肥胖等代谢因素的影响,≥65 岁 CHC 患者发生肝硬化、HCC 和各种原因导致死亡的风险分别为 20~49 岁的 1.14、2.44 和 2.09 倍^[17]。另外,感染的年龄是影响丙型肝炎纤维化进展的主要因素^[14-15]。HCV 相关肝硬化进展速率随年龄增长而呈指数增加,而且老年患者中肝纤维化程度逐年持续加速恶化^[18]。据报道,>31 岁的 CHC 患者在

30 年内发展为肝硬化的风险是 <20 岁患者的 12.29 倍(95% CI 3.06~49.40)^[19]。21~30 岁感染 HCV 的个体发展为肝硬化的中位时间为 33 年,而 40 岁以后则只需 16 年^[13]。另一项研究表明,初始感染年龄 ≥50 岁的患者,进展为 HCC 的平均时间为 15 年,而对于初始感染年龄 <50 岁的患者,则需要 32 年。并且感染发生在 50 岁之后的患者较 50 岁之前的患者肝纤维化进展速度明显加快^[20]。Poynard 等^[15]分析指出,肝纤维化的进展速度与感染年龄直接相关,在单变量分析中,20 岁以前感染的患者中仅 2% 会在 20 年内发生肝硬化,但在 50 岁以后的感染者中则达 63%。

年龄与肝纤维化和肝硬化的相关性在大规模欧洲队列和亚裔人群中得到进一步证实。法国一项针对 37 920 例(其中 6 865 例 ≥65 岁,包括 65~80 岁 6 161 例,>80 岁 704 例)CHC 患者的回顾性研究发现,感染年龄越高,肝活检时纤维化程度越严重($P < 0.001$),即使经感染持续时间校正后依然如此。另外,无论肝纤维化血清标志物检测还是肝活检,年龄(≥65 岁)与肝纤维化程度显著相关。≥65 岁组肝纤维化评分 ≥F2 的患者比例显著高于 <65 岁组(73% 比 35%, $P < 0.001$);>80 岁组患者的肝硬化比例高于 65~80 岁组(58% 比 37%, $P < 0.001$),<65 岁组患者更低(14%)^[21]。针对 143 例亚洲移民进行的研究中,肝脏活检显示,11% 的亚洲人在 26~40 岁出现肝硬化,33% 在 41~60 岁出现,而 >60 岁的人群中 78% 存在肝硬化^[22]。多队列自然病史模型研究发现,HCV 相关肝硬化及其并发症的主要受累者为 60 岁以上人群^[13]。年龄 >60 岁被认为是 HCC 发生的独立风险因素之一^[23]。

2.2 老年人群疾病相关特点

老年 CHC 患者往往合并基础疾病。研究发现,47.1% 的非 HCV 感染者和 70.5% 的慢性 HCV 感染者合并至少 1 种基础疾病,且老年患者较年轻患者更容易合并多种基础疾病,包括食管、胃和十二指肠疾病最常见(41.7%),其次是高血压疾病(31.4%)和代谢紊乱(28.2%)等^[24]。

此外,老年患者还容易出现肝功能损害,年龄相关的特异性变化包括肝实质体积缩小、线粒体数量减少、血流灌注下降、脂质堆积以及纤维化等^[25]。除肝脏本身病变外,HCV 感染还可引起多种免疫失调相关的全身性或器官特异性病变,如肾小球肾炎、糖尿病或甲状腺炎等。另外,HCV 感染可导致持续的系统性炎症,而后者与肝外结局相关,包括肝外恶

性肿瘤^[12,26-27]、心血管代谢综合征以及神经认知障碍等,这在老年人群中更加明显^[6]。

老年人群中还观察到更高的肾小球滤过率(eGFR)估计值下降风险。在 > 65 岁的老年人群中,eGFR 1 年下降幅度为 0.8 ~ 1.4 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻²^[28]。因此,为避免干扰药物代谢以及毒性反应增加,需要根据患者的肝肾功能而制定恰当的给药方案,选择无禁忌指征的药物并根据需要及时进行调整。

2.3 老年人群合并用药及 DDI 老年 HCV 感染者合并症多,合并用药也更多。来自日本的研究数据显示,60 岁以上的慢性 HCV 感染人群中同时使用 ≥ 7 种药物治疗的比例 > 10%^[24]。一项来自真实世界的队列研究发现,合并用药的老年 HCV 感染者数量较年轻患者明显更多(79% 比 51%, $P < 0.0001$),与 < 65 岁患者相比, ≥ 65 岁患者发生 DDI 的比例明显更高(54% 比 28%, $P < 0.0001$),在 65 ~ 74 岁与 ≥ 75 岁的患者之间,DDI 的发生率无统计学意义(55% 比 51%, $P > 0.05$)^[29]。

如上所述,老年人群由于大量的基础疾病和伴随用药以及肝肾功能下降,用药选择相对困难,由此产生的 DDI 加剧了治疗管理的挑战性。

3 老年人群 HCV 感染的抗病毒治疗进展

3.1 聚乙二醇化干扰素 (PegIFN) 联合利巴韦林 (RBV) 治疗 (PR 时代) 老年人群 HCV 感染的治疗困境 在 DAA 时代之前,我国以 PegIFN 联合 RBV 为 CHC 患者的标准抗病毒治疗方案。然而,该方案的持续病毒学应答 (SVR) 率不够理想,且在老年患者中更低。PROPHESYS 研究显示,接受 PegIFN 联合 RBV 治疗的基因型 1 亚组中 > 65 岁 CHC 患者 SVR 率与 ≤ 65 岁相比显著降低(29.8% 比 43.0%, $P = 0.0002$),而复发率显著升高(43.1% 比 26.7%, $P = 0.0002$)^[30]。这可能由于老年患者常因血细胞减少、流感样症状以及中枢神经系统效应而频繁中断治疗和/或减少剂量,因而应答较差^[6]。2015 年中国丙型肝炎管理指南也指出 ≥ 70 岁是 IFN 治疗的相对禁忌证^[31]。

3.2 DAA 在老年 HCV 感染患者中的有效性与安全性 自 2011 年第一代 DAA 上市以来,从最初的联合 IFN 或 RBV,到目前的全口服制剂,其对于老年 HCV 感染者的治愈率 > 90%。无 IFN 全口服 DAA 方案已被欧美与亚太指南推荐作为 HCV 感染的一线治疗方案^[32-34]。截至 2018 年 12 月,已在中

国获批的全口服 DAA 方案包括基因特异型达拉他韦/阿舒瑞韦 (DCV/ASV)、奥比帕利/达塞布韦 (OBV/PTV/ritonavir + DSV, 即 PrOD 或 3D)、艾尔巴韦/格拉瑞韦 (EBR/GZR)、索磷布韦/来迪派韦 (SOF/LDV)、以及泛基因型方案达拉他韦/索磷布韦 (DCV/SOF)、索磷布韦/维帕他韦 (SOF/VEL)、格卡瑞韦/哌仑他韦 (GLE/PIB)。国产 DAA 则以泛基因型丹诺瑞韦/拉维达韦 (Danoprevir/Ravidasvir) (拉维达韦暂未获批) 为代表。

探索年龄与全口服 DAA 方案疗效的研究为数不多,部分原因在于老年人群往往排除在临床研究之外。截至目前,各个 DAA 的 III 期临床试验报告的 SVR12 率为 90% ~ 100%,且不受年龄以及是否合并肝硬化等基线特征的影响^[35-43]。而且,DAA 治疗期间包括老年人群在内的患者报告的结果 (Patient-reported outcome, PROs) 第 4 周即出现改善,伴肝硬化患者改善更显著;治疗结束后直至随访 24 周时,PROs 依然保持或继续改善^[38]。拉维达韦与丹诺瑞韦都是中国产 I 类原研新药,拉维达韦联合丹诺瑞韦在 II、III 期临床试验中都纳入了一定比例的老年患者(年龄 ≥ 65 岁),在研究中这些患者的 SVR12 率均为 100%^[44]。老年患者中相当一部分存在肾功能损伤问题,拉维达韦与丹诺瑞韦都经肝脏代谢,对肾功能无影响^[44-45]。

真实世界研究与上述 III 期临床试验结果基本一致。美国一项基于队列的回顾性研究汇总了 2014 至 2016 年开始全口服 DAA 抗 HCV 治疗的 17 487 例患者数据,各年龄组 (< 55、55 ~ 59、60 ~ 64、65 ~ 69、70 ~ 74 以及 ≥ 75 岁) 的 SVR 率均达到约 90%。相同基因型的 SVR 率无明显年龄相关性,基因 I 型患者中,各年龄组的 SVR 率相似,基因 II 型患者的 SVR 率较 I 型略低,但各年龄组间 SVR 率相似,基因 III 型患者获得的 SVR 率最低,55 ~ 59 岁组患者的 SVR 率为 69.4%, < 55 岁组患者的 SVR 率为 80.7%,尽管 ≥ 75 岁组的基因 III 型患者 SVR 率为 100%,但该组仅有 6 例患者。无论是否伴肝硬化、有无既往治疗史或基因型如何,老年 CHC 患者的 SVR 率与年轻患者之间均无统计学意义^[46]。一项来自中国的基于 SOF + RBV 在基因 3 型 CHC 患者中应用的 III 期、开放性临床研究结果显示,基因型 3a 和 3b 患者的 SVR12 率相当(100% 比 91%, $P = 0.030$),但对于经治患者,伴或不伴肝硬化的 SVR12 率分别为 73% 和 88% ($P > 0.05$, 表明有无既往治疗史及有无肝硬化对 SVR 率均有显著

影响)^[47]。另一项研究发现,DAA 联合方案在 <65 岁和 ≥65 岁亚组获得的 SVR12 率相当(94.1% 比 93.1%, $P=0.767$)。在基因型 1a、1b、2 型各亚组中,总人群和 ≥65 岁亚组获得的 SVR12 率相似(92% 比 94.3%, 100% 比 100%, 92.9% 比 85.7%)。同时,除腹痛仅见于 <65 岁患者外,治疗相关不良事件在 <65 岁和 ≥65 岁亚组无统计学意义。全部患者对治疗方案表现出良好的依从性,无 1 例因不良事件而未完成治疗^[48]。

就亚洲人群而言,DCV/ASV 作为全球第一个全口服 DAA 方案在日本上市,在日本高龄患者中累计了较多数据。Akuta 等^[49]在日本老年队列中进行了一项回顾性研究,共纳入 844 例基因 1b 型 CHC 患者,中位年龄为 69 岁(25~88 岁),其中 411 例 ≥70 岁。结果显示,总人群和 ≥70 岁亚组的 SVR12 率比较无统计学意义(87% 比 88%),无论总人群还是 ≥70 岁亚组,治疗结束 6 个月内保持 SVR 的患者肝脏硬度较基线期均降低($P<0.001$)^[49]。同年 Toyoda 等^[50]的研究中发现,≥80 岁(111 例)、70~<80 岁(144 例)、<70 岁(108 例)亚组均获得了很高的 SVR12 率(SVR24 率与之相同),分别为 96.5%、95.4%、93.9%;三组停药率无统计学意义(分别为 2.6%、1.3%、0.9%)。未发生与治疗相关的重度不良事件。轻度不良事件发生率在三个年龄组无统计学意义,仅 2 例因药物诱导的肝损伤[丙氨酸转氨酶(ALT)>300 IU/L]而中断治疗,停药后 ALT 很快恢复至正常水平,无患者因其他不良事件而停药^[50]。

3.3 DAA 治疗老年人群 HCV 感染的注意事项
尽管 DAA 使 HCV 感染者的病毒学治愈率达到了 90%,且安全性良好,但仍需注意监测 DDI,对于基础疾病多和伴随用药多的老年人群,使用 DAA 治疗前和过程中更需全面评估和密切监测 DDI。

3.3.1 DAA 与老年人常用药物之间的 DDI 药物经口服后在体内需经过吸收、分布、代谢和排泄 4 个过程。多种药物同时给予时,若具有相同或相似的代谢途径,则会产生 DDI。临床相关的 DDI 大体上包括药代动力学(PK)和药效动力学(PD)两类。以 PK 为基础的 DDI 通常发生于药物代谢或吸收阶段^[52],涉及诱导或抑制酶活性、细胞转运蛋白或药物-蛋白结合置换三大机制^[51]。

DAA 类药物除 SOF 经肾脏清除外,绝大多数经 CYP3A 代谢,主要排泄途径为胆道-肠道。绝大多数 NS3/4A 蛋白酶抑制剂,尤其是作为 CYP3A 强抑制剂的利托那韦,以及 NS5B 聚合酶抑制剂[非核苷

(酸)类似物]均易与其他药物发生 DDI^[52]。欧洲一项大型横断面研究分析了不同 DAA 方案的潜在 DDI 风险与合并用药禁忌。研究发现,DDI 相关风险总体上随年龄而增长,且因 DAA 方案而异。3D 方案潜在的合并用药禁忌的患者比例最高,考虑是由于该方案同时含有已发生 DDI 的 NS3/4A、NS5B 聚合酶抑制剂以及利托那韦;SOF/LDV 和 DCV/SOF 方案则比例最低^[53]。

DAA 治疗的所有患者均面临 DDI 问题,尤其是老年群体。如前文所述,HCV 感染老年患者中存在合并用药现象。日本基于医疗索赔数据库显示^[24],慢性 HCV 感染人群中前 3 位合并用药为质子泵抑制剂(14.0%)、钙通道阻滞剂(12.5%)以及血管紧张素 II 受体拮抗剂(9.0%),其他还包括制酸剂、他汀类、抗溃疡类、袢利尿剂等。在计划使用 DAA 之前,以及 DAA 治疗期间或其他同时给药开始之前,有必要全面评估 DDI 风险。举例来说,几乎全部 DAA 与华法林同时用药时,都可能导致华法林国际标准化比值(INR)波动,故治疗过程中以及结束后随访期间应密切监测 INR 值。抗心律失常药物胺碘酮与含 SOF 的 DAA 方案合并用药时,可导致严重心动过缓,临床用药时需慎重。表 1 和表 2 列出了老年患者中心血管系统、消化系统常见药物与 DAA 之间的 DDI^[29,54-61]。

3.3.2 老年患者的肝肾功能对 DAA 选择的影响
除了上述常见的伴随用药对 HCV 治疗的影响之外,老年患者的肝肾功能也是治疗时需要评估的因素。轻度肝损害无需调整 DAA 剂量^[5,32-34]。中或重度肝损害患者应禁用含蛋白酶抑制剂的方案(GLE/PIB、SOF/VEL/VOX、PTV/r/OBV ± DSV、EBR/GZR、DCV/ASV)^[5,32-34]。对于伴失代偿性肝硬化患者,可选择以 SOF 为基础的方案 ± LDV 或 DCV 或 VEL 治疗 12~24 周^[5,32-34]。预期 SVR 率为 70%~90%^[5,32-34]。轻或中度肾损害患者无需调整 DAA 剂量^[5,32-34]。对于重度肾损害以及接受透析的终末期肾病(ESRD)患者,鉴于以 SOF 为基础的方案安全性与有效性数据尚不成熟,故应慎用,除非无其他方案可选;若为全基因型,可选 GLE/PIB 治疗 8 或 12 周;若为基因型 1a 或初治基因型 4,可选 EBR/GZR 治疗 12 周;对于基因型 1b,可选 EBR/GZR 或 3D 方案治疗 12 周或 DCV/ASV 治疗 24 周(后者开始前应检测耐药相关突变)^[5,32-34]。肝肾损害对 DAA PK 参数的影响见表 3。

表 1 慢性丙型肝炎老年患者人群中常用心血管系统药物与直接抗病毒药物(DAA)的药物相互作用(DDI)^[29,54-61]

DAA 方案	代谢途径	主要排泄途径	禁忌合用药物	谨慎合用药物与剂量调整以及监测等
DCV/ASV	CYP3A	胆道-粪便	吉非罗齐(可导致 ASV 病毒学应答失败) 维拉帕米、地尔硫卓(ASV 浓度升高,可能增加肝脏相关不良事件的可能性和严重程度)	抗心律失常药物:治疗窗狭窄的 CYP2D6 敏感底物(如氟卡尼或普罗帕酮)合用 ASV 时,建议进行密切临床监测。应考虑减少 CYP2D6 敏感底物剂量。地高辛和其他治疗窗狭窄的 P-gp 底物:最初应处方用最低剂量的地高辛,并监测血清地高辛浓度,采用剂量递增方法给药以获得理想的临床效果。达比加群或其他肠 P-gp 底物(治疗窗窄):开始应用时,建议进行密切监测。阿托伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、瑞舒伐他汀;DCV 与瑞舒伐他汀、其他 OATP 1B1/OATP 1B3 或 BCRP 底物合用时应谨慎;建议对 OATP 底物的理想治疗结局和副作用都进行密切临床监测
DCV/SOF	SOF: Cat A、 CES1 和 HINT1 DCV: CYP3A	SOF: 肾 DCV: 胆道- 粪便	无	胺碘酮:对于无替代抗心律失常药选择的患者,如果胺碘酮合用 DCV + SOV,建议密切监测。地高辛和其他治疗窗狭窄的 P-gp 底物与 DCV 合用时应谨慎。最初应处方用最低剂量的地高辛。并监测血清地高辛浓度,采用剂量递增方法给药以获得理想的临床效果。维生素 K 拮抗剂:SOV 与维生素 K 拮抗剂合用时,建议对 INR 进行密切监测。达比加群或其他肠 P-gp 底物(治疗窗窄):开始应用时,建议进行密切监测。阿托伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、瑞舒伐他汀;DCV 与瑞舒伐他汀、其他 OATP 1B1/OATP 1B3 或 BCRP 底物合用时应谨慎
OBV/PTV/ Ritonavir + DSV	OBV: 经酰胺 水解,随后经 氧化代谢 PTV/ Ritonavir; CYP3A DSV: CYP2C8	胆道-粪便	洛伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀(CYP3A4/OATP1B 被抑制) 阿夫唑嗪、胺碘酮、决奈达隆、奎尼丁、雷诺嗪、替格瑞洛(利托那韦抑制 CYP3A4) 吉非罗齐(抑制 CYP2C8,可能增加 DSV 的血浆浓度;抑制 OATP1B1,可能增加 PTV 血浆浓度)	地高辛:建议监测血清浓度,地高辛剂量降低 30%~50%(联合 DSV)。华法林:与所有维生素 K 拮抗剂合用时建议密切监测。INR 达比加群:可能增加达比加群的血浆浓度,需慎用。普伐他汀:剂量降低 50%。瑞舒伐他汀:日剂量应 ≤ 5 mg(联合 DSV); ≤ 10 mg(不联合 DSV)。氟伐他汀、匹伐他汀:不建议与氟伐他汀、匹伐他汀联用,如治疗期间需要接受他汀类药物,可能需要改为较低剂量的普伐他汀或瑞舒伐他汀。氨氯地平:减量至少 50%,监测患者的临床疗效。地尔硫卓、维拉帕米:慎用,建议减低钙离子通道阻滞剂剂量,并进行临床监测。硝苯地平:建议减低钙离子通道阻滞剂剂量,并进行临床监测。缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦:与血管紧张素受体抑制剂联用时,建议进行临床监测并降低血管紧张素受体抑制剂的给药剂量。呋塞米:密切临床监测,可能最高需要将呋塞米剂量降低 50%
EBR/GZR	CYP3A	胆道-粪便	无	阿托伐他汀:日剂量应 ≤ 20 mg。瑞舒伐他汀:日剂量应 ≤ 10 mg。氟伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀:日剂量应 ≤ 20 mg
SOF/LDV	SOF: Cat A、 CES1 和 HINT1 LDV: 未知	SOF: 肾 LDV: 胆道- 粪便	瑞舒伐他汀(可导致肌病风险升高,如横纹肌溶解)	胺碘酮:仅在无其他替代药物的情况下使用。合用时建议进行密切监测。地高辛:可能增加地高辛浓度,联用时务必小心,建议监测地高辛的治疗浓度。达比加群:建议进行临床监测,以查找出血和贫血的迹象。凝血试验有助于确定因达比加群暴露量增加而导致出血风险升高的患者。维生素 K 抑制剂:合用时建议对 INR 进行密切监测
SOF/VEL	SOF: CES1 和 HINT1 VEL: CYP2B6、 CYP2C8、 CYP3A4	SOF: 肾 VEL: 胆道- 粪便	无	胺碘酮:仅在无其他替代药物的情况下使用。联用时建议进行密切监测。地高辛:SOV/VEL 与地高辛合用可能会增加地高辛浓度。联用时务必小心,并建议监测地高辛的治疗浓度。维生素 K 拮抗剂:使用所有维生素 K 拮抗剂时建议密切监测 INR。达比加群:联用时建议进行临床监测,以查找出血和贫血迹象。凝血检测有助于确定因达比加群暴露量增加而导致出血风险升高的患者。
GLE/PIB	GLE: CYP3A PIB: 无	胆道-粪便	阿托伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀(可增加肌病风险,包括横纹肌溶解)	地高辛:开始用药前测量地高辛血清浓度。如需降低地高辛浓度,可减量 50%或调整给药频率,并持续监测。达比加群:对于 CrCl 30~50 mL/min 的患者,减量至 75 mg, 2 d/次;对于 CrCl < 30 mL/min 的患者,避免联用。普伐他汀:减量 50% 瑞舒伐他汀:每日剂量 ≤ 10 mg。氟伐他汀或匹伐他汀:使用批准的最低剂量;若需要较高剂量,根据风险/获益评估使用必要的最低剂量

注:DCV. 达拉他韦;ASV. 阿舒瑞韦;SOF. 索磷布韦;OBV/PTV/Ritonavir + DSV. 奥比帕利/达塞布韦;EBR. 艾尔巴韦;GZR. 格拉瑞韦;LDV. 来迪派韦;VEL. 维帕他韦;GLE. 格卡瑞韦;PIB. 哌仑他韦;CES1. 羧酸酯酶 1;HINT1. 组氨酸三体核苷酸结合蛋白 1;CYP3A. 细胞色素 P3A;CrCl. 肌酐清除率;INR. 国际标准化比值

表 2 慢性丙型肝炎老年患者中常用消化系统药物与直接抗病毒药物(DAA)的药物相互作用(DDI) [29,54-61]

	代谢途径	主要排泄途径	禁忌合用药物	谨慎合用药物与剂量调整以及监测等
DCV/ASV	CYP3A	胆道-粪便	无	无
DCV/SOF	SOF: 组织蛋白酶 A, CES1 和 HINT1 DCV: CYP3A	SOF: 肾 DCV: 胆道-粪便	无	无
OBV/PTV/ ritonavir + DSV	OBV: 经酰胺水解, 随后经氧化代谢 PTV/Ritonavir; CYP3A DSV; CYP2C8	胆道-粪便	西沙比利(利托那韦抑制 CYP3A4)	奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑: 利托那韦诱导 CYP2C19, 如有临床指征, 可给予较高剂量的 PPI, 无需调整本品剂量。
EBR/GZR	CYP3A	胆道-粪便	无	无
SOF/LDV	SOF: Cat A, CES1 和 HINT1 LDV: 未知	SOF: 肾 LDV: 胆道-粪便	无	LDV 的溶解度随 PH 值升高而降低。使胃内 PH 值升高的药品预期会降低 LDV 浓度。氢氧化铝、氢氧化镁、碳酸钙: 与 SOF/LDV 间隔 4 h 给药。法莫替丁、西米替丁、尼扎替丁、雷尼替丁; H2 受体拮抗剂可以与 SOF/LDV 同时或错开给药, 但剂量需 ≤ 法莫替丁 40 mg, 2 次/d 相当的剂量。奥美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑、埃索美拉唑: 与奥美拉唑 20 mg 剂量相当的 PPI 可与 SOF/LDV 同时给药。但在服用 SOF/LDV 之前不得服用 PPI
SOF/VEL	SOF: CES1 和 HINT1 VEL: CYP2B6、CYP2C8、CYP3A4	SOF: 肾 VEL: 胆道-粪便	无	VEL 的溶解度随 PH 值升高而降低。预计使胃内 PH 值升高的药品会使 VEL 的浓度降低。氢氧化铝、氢氧化镁、碳酸钙: 与 SOF/VEL 间隔 4 h 给药。法莫替丁、西米替丁、尼扎替丁、雷尼替丁; H2 受体拮抗剂可以与 SOF/VEL 同时或错开给药, 但剂量需 ≤ 法莫替丁 40 mg, 2 次/d 相当的剂量。奥美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑、埃索美拉唑: 不建议与 PPI 联用。如果认为有必要联用, 则应随食物服用 SOF/VEL, 且应在给予 PPI(最大剂量相当于奥美拉唑 20 mg)之前 4 h 服用
GLE/PIB	GLE: CYP3 APIB: 无	胆道-粪便	无	无

注: DCV. 达拉他韦; ASV. 阿舒瑞韦; SOF. 索磷布韦; OBV/PTV/ritonavir. 奥比帕利; DSV. 达塞布韦; EBR. 艾尔巴韦; GZR. 格拉瑞韦; LDV. 来迪派韦; VEL. 维帕他韦; GLE. 格卡瑞韦; PIB. 哌仑他韦; CES1. 羧酸酯酶 1; HINT1. 组氨酸三核核苷酸结合蛋白 1; CYP3A. 细胞色素 P3A; PPI. 质子泵抑制剂

表 3 肝肾损害对直接抗病毒药物药代动力学参数的影响 [5,32-34]

损伤类型	SOF	LDV	VEL	VOX	DCV	3D	EBR	GZR	ASV
肝损害	轻度: 血浆暴露 (AUC) 无显著改变 中度: AUC 上升 2.3 倍	重度: AUC 与肝功能正常对照组一致	中或重度: AUC 无显著改变	中度: AUC 上升 3 倍 重度: AUC 上升 5 倍	轻度: AUC 下降 43% 中度: AUC 下降 38% 重度: AUC 下降 36%	中度: PTV AUC 上升 62%, OBV AUC 下降 30% 重度: PTV AUC 上升 9.5 倍, OBV AUC 下降 54%, DSV AUC 上升 3.3 倍	轻度: AUC 下降 40% 中度: AUC 下降 28% 重度: AUC 下降 12%	轻度: AUC 上升 70% 中度: AUC 上升 5 倍 重度: AUC 上升 12 倍	轻度: AUC 无显著改变 中度: AUC 上升 9.8 倍 重度: AUC 上升 32.1 倍
肾损害	轻度: AUC 上升 61% (GS-331007 上升 55%) 中度: AUC 上升 107% (GS-331007 上升 88%) 重度: AUC 上升 171% AUC (GS-331007 上升 451%)	重度: AUC 无显著改变	重度: AUC 上升 50%	重度: AUC 上升 71%	轻度: AUC 上升 26% 中度: AUC 上升 60% 重度: AUC 上升 80%	重度: PTV AUC 上升 45%, 利托那韦 AUC 上升 114%, DSV AUC 上升 50%	重度: AUC 上升 61%	重度: AUC 上升 86%	轻度: AUC 上升 41% 中度: AUC 上升 99% 重度: AUC 上升 137%

注: SOF. 索磷布韦; LDV. 来迪派韦; VEL. 维帕他韦; VOX. 伏西瑞韦; DCV. 达拉他韦; 3D. 奥比帕利 + 达塞布韦; EBR. 艾尔巴韦; ASV. 阿舒瑞韦; GZR. 格拉瑞韦; AUC. 药时曲线下面积。轻、中或重度肝损害: 分别对应 Child Pugh A、B、C。轻、中或重度肾损害: 分别对应肌酐清除率 (CrCl) < 90 mL/min, CrCl < 60 mL/min, CrCl < 30 mL/min

3.3.3 DAA 治疗的监测与随访 DAA 方案总体上耐受性良好^[5,34]。很少发生导致停药的重度不良反应。治疗前、第 12 或 24 周评估 ALT 水平,使用 3D 方案时监测间接胆红素水平,接受含 SOF 方案且伴肾小球滤过率降低的患者应每月复查肾功能^[5,34]。此外,使用 RBV 时应监测血红蛋白。当出现重度不良反应或 ALT > 正常值上限 10 倍时,应停止治疗^[5,34]。治疗期间,尽量避免使用或停用可能引起 DDI 的合并用药、调整剂量或转换为 DDI 可能性较小的替代药物^[34]。对于获得 SVR 的伴重度肝纤维化或肝硬化(F4)患者,应每 6 个月进行超声监测 HCC。伴肝硬化患者还应给予内镜监测。未治疗或治疗失败的 CHC 患者也应定期随访,每 1~2 年评估肝纤维化分期,出现重度纤维化或肝硬化患者必须每 6 个月监测 HCC 并将长期随访^[34]。目前各大指南均未针对老年患者提出监测意见。但临床实践中,除了遵循常规监测管理之外,建议增加老年人群的随访频次,及时发现问题并给予干预措施。

4 总结

DAA 药物开启了 HCV 治疗领域的新时代。DAA 方案在老年人以及肝肾功能不全的患者人群中均获得了前所未有的 >90% 的治愈率,且用药方便,治疗周期短,安全性良好,患者生活质量明显改善。但考虑到老年人临床情况的复杂性和特殊性,临床医师应充分认识高龄合并 HCV 感染对肝脏本身和肝外结局的影响。在开始 DAA 治疗前,需全面评估潜在的尤其严重的 DDI,并采取恰当的措施预防和管理 DDI,同时加强监测。根据个性化状况制定最佳的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突,感谢康腾特(上海)医药信息咨询有限公司提供的专业医学支持,该支持由百时美施贵宝公司赞助。

作者贡献声明 李朋:文献查询、论文撰写;黄建荣:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] Bartenschlager R, Baumert TF, Bukh J, et al. Critical challenges and emerging opportunities in hepatitis C virus research in an era of potent antiviral therapy: Considerations for scientists and funding agencies[J]. *Virus Res*, 2018, 248: 53-62. DOI: 10.1016/j.virusres.2018.02.016.

[2] Sibley A, Han KH, Abourached A, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus infections with today's treatment paradigm - volume 3 [J]. *J Viral Hepat*, 2015, 22 Suppl 4:21-41. DOI: 10.1111/jvh.12476.

[3] World Health Organization. Global hepatitis report, 2017 [EB/OL]. (2017-04) [2019-02-21]. <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.

[4] Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013; findings from the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2016, 388(10049): 1081-1088. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30579-7.

[5] World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection [EB/OL]. (2018-07) [2019-02-21]. <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en/>.

[6] Reid M, Price JC, Tien PC. Hepatitis C virus infection in the older patient [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2017, 31(4):827-838. DOI: 10.1016/j.idc.2017.07.014.

[7] Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China [J]. *Hepatology*, 2014, 60(6): 2099-2108. DOI: 10.1002/hep.27406.

[8] 陈园生, 李黎, 崔富强, 等. 中国丙型肝炎血清流行病学研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2011, 32(9): 888-891. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.09.009.

Chen YS, Li L, Cui FQ, et al. A sero-epidemiological study on hepatitis C in China [J]. *Chin J Epidemiol*, 2011, 32(9):888-891. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.09.009. (in Chinese)

[9] Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection; new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence [J]. *Hepatology*, 2013, 57(4):1333-1342. DOI: 10.1002/hep.26141.

[10] 李威, 吴亚男, 奚琳琳, 等. 基于医院大数据评估丙型肝炎病毒感染率 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(6): 426-428. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.06.007.

Li W, Wu YN, Xi LL, et al. Evaluation of hepatitis C virus infection based on big data of hospital [J]. *Chin J Hepatol*, 2018, 26(6):426-428. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.06.007. (in Chinese)

[11] Liu Z, Yang Q, Shi O, et al. The epidemiology of hepatitis B and hepatitis C infections in China from 2004 to 2014: An observational population-based study [J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(12):1543-1554. DOI:10.1111/jvh.12938.

[12] Mahale P, Torres HA, Kramer JR, et al. Hepatitis C virus infection and the risk of cancer among elderly US adults: A registry-based case-control study [J]. *Cancer*, 2017, 123(7): 1202-1211. DOI: 10.1002/cncr.30559.

[13] Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, et al. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(2): 513-521. e1-6. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.067.

[14] Poynard T, Ratziu V, Benmanov Y, et al. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance [J]. *Semin Liver Dis*, 2000, 20(1):47-55. DOI: 10.1055/s-2000-9258.

[15] Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C [J]. *J*

- Hepatol, 2001, 34 (5): 730-739. DOI: 10.1016/S0168-8278(00)00097-0.
- [16] Pradat P, Voirin N, Tillmann HL, et al. Progression to cirrhosis in hepatitis C patients: an age-dependent process[J]. *Liver Int*, 2007, 27 (3): 335-339. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01430.x.
- [17] El-Serag HB, Kramer J, Duan Z, et al. Epidemiology and outcomes of hepatitis C infection in elderly US Veterans [J]. *J Viral Hepat*, 2016, 23(9): 687-696. DOI: 10.1111/jvh.12533.
- [18] Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2012, 26(4): 401-412. DOI: 10.1016/j.bpg.2012.09.009.
- [19] Minola E, Prati D, Suter F, et al. Age at infection affects the long-term outcome of transfusion-associated chronic hepatitis C [J]. *Blood*, 2002, 99 (12): 4588-4591. DOI: 10.1182/blood-2001-12-0192.
- [20] Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, et al. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C [J]. *N Engl J Med*, 1995, 332 (22): 1463-1466. DOI: 10.1056/NEJM199506013322202.
- [21] Thabut D, Le Calvez S, Thibault V, et al. Hepatitis C in 6,865 patients 65 yr or older; a severe and neglected curable disease? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101 (6): 1260-1267. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00556.x.
- [22] D'Souza R, Glynn MJ, Ushiro-Lumb I, et al. Prevalence of hepatitis C-related cirrhosis in elderly Asian patients infected in childhood [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005, 3(9): 910-917. DOI: 10.1016/S1542-3565(05)00527-6.
- [23] Bruno S, Silini E, Crosignani A, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A prospective study [J]. *Hepatology*, 1997, 25(3): 754-758. DOI: 10.1002/hep.510250344.
- [24] Ruzicka DJ, Tetsuka J, Fujimoto G, et al. Comorbidities and co-mediations in populations with and without chronic hepatitis C virus infection in Japan between 2015 and 2016 [J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 237. DOI: 10.1186/s12879-018-3148-z.
- [25] Sheedfar F, Di Biase S, Koonen D, et al. Liver diseases and aging: friends or foes? [J]. *Aging Cell*, 2013, 12(6): 950-954. DOI: 10.1111/acel.12128.
- [26] Zignego AL, Macchiad D, Monti M, et al. Infection of peripheral mononuclear blood cells by hepatitis C virus [J]. *J Hepatol*, 1992, 15(3): 382-386.
- [27] Zignego AL, Giannini C, Gagnani L. HCV and lymphoproliferation [J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 980942. DOI: 10.1155/2012/980942.
- [28] Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [J]. *Kidney Inter Suppl*, 2013, 3(1): 1-150. DOI: 10.1038/kisup.2012.73.
- [29] Vermehren J, Peiffer KH, Welsch C, et al. The efficacy and safety of direct acting antiviral treatment and clinical significance of drug-drug interactions in elderly patients with chronic hepatitis C virus infection [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44(8): 856-865. DOI: 10.1111/apt.13769.
- [30] Aronsohn A, Ancuta I, Caruntu F, et al. Impact of age on viral kinetics of peginterferon alfa-2 α /ribavirin in chronic hepatitis C: final analysis from the PROPHECY cohort [J]. *J Viral Hepat*, 2014, 21(5): 377-380. DOI: 10.1111/jvh.12179.
- [31] 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 更新版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23 (12): 906-923. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.003.
- Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for hepatitis C: a 2015 update [J]. *Chin J Hepatol*, 2015, 23(12): 906-923. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.003. (in Chinese)
- [32] AASLD-IDS A HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDS recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(10): 1477-1492. DOI: 10.1093/cid/ciy585.
- [33] Omata M, Kanda T, Wei L, et al. APASL consensus statements and recommendation on treatment of hepatitis C [J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(5): 702-726. DOI: 10.1007/s12072-016-9717-6.
- [34] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018 [J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2): 461-511. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.
- [35] Manns M, Pol S, Jacobson IM, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study [J]. *Lancet*, 2014, 384(9954): 1597-1605. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61059-X.
- [36] Sperl J, Horvath G, Halota W, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: A phase III randomized controlled trial [J]. *J Hepatol*, 2016, 65 (6): 1112-1119. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.050.
- [37] Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(6): 645-653. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)70099-X.
- [38] Younossi ZM, Stepanova M, Jacobson IM, 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. DOI: 10.1111/apt.14423.
- [39] 魏来, 成军, Luo Yan, 等. 在初治和经治丙型肝炎病毒基因 1b 型慢性感染的非肝硬化亚成年患者中评价奥比帕利联合达塞布韦治疗的有效性和安全性: 随机、双盲、安慰剂对照研究 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(5): 359-364. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.05.009.
- Wei L, Cheng J, Luo Y, et al. Efficacy and safety of paritaprevir/ritonavir/ombitasvir combined with dasabuvir in non-cirrhotic Asian adult patients with newly diagnosed and treated chronic HCV genotype 1b infection: a randomized, double-blind, placebo-

- controlled study - China data[J]. *Chin J Hepatol*, 2018, 26(5): 359-364. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.05.009. (in Chinese)
- [40] 魏来, 王贵强, Sarah KB, 等. 在初治和经治丙型肝炎病毒基因 1b 型慢性感染的代偿期肝硬化亚洲成年患者中评价奥比帕利和达塞布韦联合利巴韦林治疗的有效性和安全性[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(5): 353-358. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.05.008.
- Wei L, Wang GQ, Sarah KB, et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir combined with ribavirin in Asian adult patients with chronic HCV genotype 1b infection and compensated cirrhosis[J]. *Chin J Hepatol*, 2018, 26(5):353-358. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.05.008. (in Chinese)
- [41] Kumada H, Suzuki Y, Karino Y, et al. The combination of elbasvir and grazoprevir for the treatment of chronic HCV infection in Japanese patients: a randomized phase II/III study [J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(4):520-533. DOI: 10.1007/s00535-016-1285-y.
- [42] Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C[J]. *Aust Prescr*, 2018, 41(5):169-170. DOI: 10.18773/austprescr.2018.050.
- [43] Markham A, Keam SJ. Danoprevir: First global approval [J]. *Drugs*, 2018, 78(12):1271-1276. DOI: 10.1007/s40265-018-0960-0.
- [44] Wei L, Xu XY, Guan YJ, et al. 12 week ravidasvir plus ritonavir-boosted danoprevir and ribavirin achieves 99% SVR12 in treatment-naïve non-cirrhotic HCV GT1 patients: Subanalysis of phase 2/3 clinical trial in China[C]. Manila: *Hepatol Int*, 2019.
- [45] Kao JH, Yu ML, Chen CY, et al. Twelve-week ravidasvir plus ritonavir-boosted danoprevir and ribavirin for non-cirrhotic HCV genotype 1 patients: A phase 2 study [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(8):1507-1510. DOI:10.1111/jgh.14096.
- [46] Su F, Beste LA, Green PK, et al. Direct-acting antivirals are effective for chronic hepatitis C treatment in elderly patients: a real-world study of 17 487 patients [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 29(6):686-693. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000858.
- [47] Huang R, Rao H, Xie Q, et al. Comparison of the efficacy of sofosbuvir plus ribavirin in Chinese patients with genotype 3a or 3b HCV infection [J]. *J Med Virol*, 2019, 91(7):1313-1318. DOI: 10.1002/jmv.25454.
- [48] Sherigar JM, Gayam V, Khan A, et al. Clinical efficacy and tolerability of direct-acting antivirals in elderly patients with chronic hepatitis C[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 29(7):767-776. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000871.
- [49] Akuta N, Sezaki H, Suzuki F, et al. Favorable efficacy of daclatasvir plus asunaprevir in treatment of elderly Japanese patients infected with HCV genotype 1b aged 70 and older[J]. *J Med Virol*, 2017, 89(1):91-98. DOI: 10.1002/jmv.24592.
- [50] Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. Efficacy and tolerability of an IFN-free regimen with DCV/ASV for elderly patients infected with HCV genotype 1B[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(3):521-527. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.11.012.
- [51] Dick TB, Lindberg LS, Ramirez DD, et al. A clinician's guide to drug-drug interactions with direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C viral infection[J]. *Hepatology*, 2016, 63(2):634-643. DOI: 10.1002/hep.27920.
- [52] Soriano V, Labarga P, Barreiro P, et al. Drug interactions with new hepatitis C oral drugs[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11(3):333-341. DOI: 10.1517/17425255.2015.998997.
- [53] Christensen S, Ansolabehere X, Mouaddin NE, et al. Comorbidities, co-medication and potential drug to drug interactions in chronic hepatitis C patients (CHC): Implications for adequate HCV treatment selection-data from a large transversal study in Germany and France[C]. Boston: *Hepatology*, 2016.
- [54] Binda C, Tortora A, Garcovich M, et al. Toxicity and risks from drug-to-drug interactions of new antivirals for chronic hepatitis C [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(1 Suppl): 102-111.
- [55] Rodriguez-osorio I, Cid P, Morano L, et al. Real life experience with direct-acting antivirals agents against hepatitis C infection in elderly patients[J]. *J Clin Virol*, 2017, 88: 58-61. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.01.003.
- [56] Morikawa K, Nakamura A, Shimazaki T, et al. Safety and efficacy of elbasvir/grazoprevir for the treatment of chronic hepatitis C: current evidence[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 2749-2756. DOI: 10.2147/DDDT.S133697.
- [57] Jacobson IM, Lawitz E, Kwo PY, et al. Safety and efficacy of Elbasvir/Grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: an integrated analysis [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(6):1372-1382. e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.050.
- [58] Polepally AR, King JR, Ding B, et al. Drug-drug interactions between the anti-hepatitis C virus 3D regimen of ombitasvir, paritaprevir/ritonavir, and dasabuvir and eight commonly used medications in healthy volunteers[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(8):1003-1014. DOI: 10.1007/s40262-016-0373-8.
- [59] Garrison KL, German P, Mogalian E, et al. The drug-drug interaction potential of antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C infection [J]. *Drug Metab Dispos*, 2018, 46(8): 1212-1225. DOI: 10.1124/dmd.117.079038.
- [60] Honer Zu Siederdisen C, Maasoumy B, Marra F, et al. Drug-drug interactions with novel all oral interferon-free antiviral agents in a large real-world cohort[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(5): 561-567. DOI: 10.1093/cid/civ973.
- [61] Talavera Pons S, Boyer A, Lamblin G, et al. Managing drug-drug interactions with new direct-acting antiviral agents in chronic hepatitis C[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(2):269-293. DOI: 10.1111/bcp.13095.

(收稿日期:2019-02-21)

(本文编辑:金建华)