

抗HCV直接抗病毒药与其他药物的相互作用

张莹 冷雪君 颜学兵

【摘要】 随着慢性丙型肝炎患者特殊人群的出现, 干扰素联合利巴韦林的治疗方案已不再适用于该类人群, 直接抗病毒药物的出现给慢性丙型肝炎患者带来了益处。本文主要对2015年欧洲肝病研究学会的抗丙型肝炎病毒推荐治疗指南中提及的直接抗病毒药与其他药物之间的相互作用进行编译与分析, 以期指导临床使用该类药物。

【关键词】 肝炎病毒, 丙型; 直接抗病毒药物; 蛋白酶抑制剂; 聚合酶抑制剂

Interaction between anti-HCV direct anti-viral agents and other drugs Zhang Ying, Leng Xuejun, Yan Xuebing. Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China

Corresponding author: Yan Xuebing, Email: yxbxuzhou@126.com

【Abstract】 With the emergence of patients with chronic hepatitis C (CHC) in special groups, the treatment options of interferon and ribavirin is no longer suitable, and direct anti-viral agents (DAAs) bring the benefits for the patients with CHC. This article aims to compile and analyze the interactions between anti-HCV DAAs and other drugs which mentioned in EASL, in order to guide the application of DAAs in clinic.

【Key words】 Hepatitis C virus; Direct anti-viral agents; Protease inhibitors; Polymerase inhibitors

直接抗病毒药 (direct anti-viral agents, DAAs) 上市之前, 抗丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 的标准治疗方案是长效干扰素 (pegylated interferon, Peg-IFN) 联合利巴韦林 (ribavirin, RBV), 即PR方案^[1-3], 联合治疗24周或48周^[4]。对有干扰素 (interferon, IFN) 使用绝对禁忌证的慢性丙型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) 患者而言, 应考虑以DAAs为基础的治疗方案^[5]。目前国内部分CHC患者可通过其他途径自行购买到抗-HCV的DAAs, 但DAAs的临床应用在国内外尚存在一定争议。继2014年欧洲肝病学会 (The European Association for the Study of the Liver, EASL) 先后提出的两个指南^[6-7]及2015年美国肝病学会指南^[8]后, 2015年EASL再次更新了

丙型肝炎 (hepatitis C, HC) 的治疗指南^[9]。此文主要将已经上市的DAAs进行简介, 并对2015年EASL推荐的抗HCV治疗指南中提及的DAAs与其他药物之间的相互作用进行编译和分析, 旨在指导DAAs的临床应用。

一、已批准上市 (国外) 的DAAs药物

(一) 单一形式上市的常用DAAs

1. 针对NS3/4A靶点的蛋白酶抑制剂 (protease inhibitors, PI) ^[10-13], 第一代PI已不常用^[14-15]。代表药物为西咪匹韦 (simeprevir, SMV) 胶囊, 150 mg/粒, 每日晨1粒, 用量为150 mg/d, 与血浆蛋白 (> 99.9%) 紧密结合, 特别是白蛋白, 主要通过胆汁排泄。轻、中、重度肾功能损害的HC患者不需调整使用剂量。肌酐清除率 (creatinine clearance, Cr) < 30 ml/min或终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD) 的CHC患者 (包括透析患者), 无推荐使用剂量。SMV蛋白结合率高, 透析不可清除。

2. 针对NS5A靶点的蛋白抑制剂^[10-13], 代表药物为达卡他韦 (daclatasvir, DCV) 片剂, 30 mg/片或60 mg/片, 每日晨1片。用量为60 mg/d, 减少剂量时

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.02.001

基金项目: 国家自然科学基金 (No. 81371867), 江苏省医学科技专项-新型临床诊疗技术攻关 (No. BL2014033) 江苏省“科教兴卫”医学重点人才培养基金 (No. RC2011117); 江苏省“六大人才高峰”项目 (No. 2011-WS-068)

作者单位: 221002 徐州市, 徐州医学院附属医院感染性疾病科

通信作者: 颜学兵, Email: yxbxuzhou@126.com

为30 mg/d。约90%以原型从粪便排泄,10%从尿液中排泄。轻、中、重度肝功能损害而无HCV感染的患者,DCV药物总浓度低于肝功能损害的CHC患者体内浓度。由此可见,肝功能损害对DCV的游离浓度无显著影响,即轻、中、重度肝功能损害的CHC患者无需调整使用剂量。肾功能损害患者亦无需调整DCV剂量。

3. 针对NS5B靶点的聚合酶抑制剂^[10-13],代表药物有索非布韦(sofosbuvir, SOF)片剂,属于核苷酸类似物,400 mg/片,每日晨1片。达萨布韦(dasabuvir, DSV)片剂属于非核苷酸类似物,250 mg/片,早晚各1片。SOF用量为400 mg/d,约80%从肾脏排泄,15%从粪便排泄,由此可知SOF使用时需监测肾功能^[16]。对于严重肾脏损伤,即肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) < 30 ml/min/1.73 m²,或ESRD的CHC患者,尚无SOF推荐使用剂量。轻度肝功能损害的CHC患者,SOF暴露浓度并无明显变化,但在中度肝功能损害患者中其变化率增加了2.3倍。SOF在用药12~24周后明显耐受,故目前SOF + PR方案疗程为12周^[17]。DSV主要经肝脏代谢,代谢产物主要通过胆汁排泄及粪便清除,少量通过肾脏清除。

(二) 3种以固定剂量复合制剂(fixed-dose combination, FDC)形式上市的DAAs

1. SOF/雷迪帕韦(ledipasvir, LDV): SOF 400 mg/LDV 90 mg,每日晨1片。LDV主要通过胆汁排泄,经肾脏排泄约为1%。严重肝功能损害和肝功能正常CHC患者中,LDV血浆暴露浓度相似,故LDV用于肝功能损害的CHC患者无需调整剂量。轻、中度肾功能损害患者无需调整SOF/LDV剂量,伴有严重肾功能损害(GFR < 30 ml/min/1.73 m²)或者ESRD需血液透析的CHC患者,尚无推荐使用剂量。

2. 帕利瑞韦(paritaprevir, PTV)/翁比他韦(ombitasvir, OBV)/利托那韦(ritonavir, RI): 即Technivie, PTV 75 mg/OBV 12.5 mg/RI 50 mg,每日晨2片。PTV通过CYP3A4代谢,仅需给予小剂量的CYP3A抑制剂RI作为药代动力学增效剂,使用PTV时需每日监测。PTV和OBV主要通过粪便排泄。

3. PTV/OBV/DSV/RI: 即Virekira Pak。该药在Technivie基础上加用DSV,DSV在基因型(genotype, GT)1 HC患者中的使用剂量为250 mg。轻中度肝功能损害的CHC患者无需调整使用剂量。但此种组合剂量禁用于重度肝功能损害的HC患者。

目前国外被批准抗HCV的DAAs均需在进餐时

服用,且第一代PI最好与含有一定量脂类的食物同时服用,才有利于吸收。且需要根据HCV不同GT来选择药物并采取不同的治疗方案^[18]。

二、抗HCV DAAs与6大类药物间的相互影响

随着抗HCV DAAs在国外陆续上市,其在我国的应用也越来越广泛,但目前该类药物应用中尚存在一定的问题,与很多药物同时应用时存在问题,以下主要是抗HCV DAAs与6大类药物同时使用时应注意的问题。

1. HCV DAAs与人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)抗逆转录病毒药物间的相互作用: 抗HIV药物分为4大类:(1)核苷类逆转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs),仅有1个FDC: SOF/LDV与替诺福韦酯间发生相互作用,临床应用时需适当调整方案,可能由于两种核苷酸类似物不能同时应用,否则会加重肾脏损害,其他DAAs,无论是单药还是FDC几乎不与NRTIs中其他药物发生相互作用,故DAAs无论是单药还是FDC,其与NRTIs相互作用几率最小。

(2) 非核苷类逆转录酶抑制剂(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs): SOF与NNRTIs几乎不发生相互作用,含有PI及Virekira Pak的抗HCV药物不能与NNRTIs同时应用,而含有NS5A抑制剂的药物与其同时应用时需调整剂量。SOF/LDV与其发生相互作用的几率小于DCV,但与依法韦仑同时应用时需监测肾功能。故DAAs与这类药物发生相互作用的几率大小顺序为: SOF < SOF/LDV < DCV < SMV < Virekira Pak。

(3) 抗HIV的PI: 与SOF或SOF/LDV无药物间相互作用,与DCV可发生相互作用,同样是DCV与其发生相互作用的几率大于SOF/LDV;与PI的SMV不可同时使用,与Virekira Pak即使含有PI但发生的几率低于单用SMV。SOF/LDV与抗HIV的PI同时应用时需密切注意监测肾功能。故DAAs与此类药物发生相互作用的几率顺序为: SOF < SOF/LDV < DCV < Virekira Pak < SMV。

(4) 入侵或整合酶抑制剂: 主要为埃替格韦/可必司他与DAAs发生相互作用。但与SOF/LDV同时应用时需监测肾功能,与SOF无药物间相互作用,即无需调整治疗方案。

综上,DAAs与抗HIV药物发生相互作用的几

率,从抗HCV DAAs药物分类来看,单药应用: SMV > DCV > SOF; FDC应用: Virekira Pak > SOF/LDV; 抗HIV药物分类: PI > NNRTIs > 入侵或整合酶抑制剂 > NRTIs。抗HCV DAAs中的PI不能与抗HIV的PI同时应用,与多数NNRTIs也不能同时应用,单药SOF与不同类药物之间可同时应用。DAAs与抗HIV药物发生相互作用的几率, SOF < SOF/LDV < DCV < Virekira Pak < SMV。单药SOF与抗HIV不同药物同时应用时未特别提出注意监测肾功能,但SOF/LDV与抗HIV不同类药物同时应用时需监测肾功能,发生肾功能损害的顺序: PI > NNRTIs > 入侵或整合酶抑制剂 > NRTIs,故目前SOF + DCV适用于CHC所有基因型患者的治疗,需要注意治疗过程中是否发生肾功能改变,且抗HCV DAAs与抗HIV治疗药物同时应用时均应根据患者肝功能调整用药剂量,详见表1。

2. HCV DAAs与非法毒品的相互作用: SMV、Virekira Pak可与非法毒品发生相互作用,应用时需适当调整方案,且Virekira Pak发生相互作用的几率高于单纯的SMV。所有抗HCV DAAs与非法毒品间同时应用时均需根据肝功能调整用药剂量,但多数的抗HCV DAAs无现成的不同剂量的制剂(除DCV有现成的两个可供选择的剂量外)。DCV、SOF、SOF/LDV与非法毒品同时应用时未发生相互作用,即同时应用时无需调整使用剂量,详见表2。

3. HCV DAAs与降脂药物间相互作用: SMV、DCV可与多数降血脂药物发生相互作用,如可与所有他汀类药物发生相互作用,但与贝特类药物均不发生作用; SOF与降脂药物间无相互作用,DAAs单用时与他汀类发生相互作用的几率低于SOF/LDV和Virekira Pak,有些DAAs甚至不能与降血脂药物同时应用,如SOF/LDV不可与瑞舒伐他汀同时使用, Virekira Pak不可与阿贝伐他汀、吉非罗齐、洛伐他汀或辛伐他汀同时应用。氯贝丁酸衍生物类的降脂药物(如苯扎贝特、非诺贝特、吉非罗齐)与SMV、DCV、SOF、SOF/LDV同时应用时无相互作用,但与Virekira Pak同时应用时可产生相互作用,特别是与吉非罗齐,两者不可同时应用,详见表3。

4. HCV DAAs与中枢神经系统药物相互作用: 中枢神经系统的药物分为抗抑郁和抗精神病(躁狂)药物两大类,抗精神病药物与抗HCV DAAs发生相互作用的几率高于抗抑郁药物,主要为PI第二代SMV,而SOF、SOF/LDV、DCV与中枢神经系统

药物不发生相互作用。由于Virekira Pak中含有第二代PI,故与中枢神经系统药物间发生相互作用的几率高于单药SMV,详见表4。

5. HCV DAAs与心血管药物的相互作用: SMV与心血管药物同时应用时发生相互作用的几率低于含第二代PI的Virekira Pak。SMV、Virekira Pak与心血管药物同时应用需调整剂量,使用时需监测心电图和肾功能,但Virekira Pak不可与胺碘酮、阿利克仑同时使用。与心血管药物发生相互作用的几率: SOF < SOF/LDV < DCV < SMV < Virekira Pak。由于可发生致死性心动过缓,胺碘酮不可与DCV、

表1 HCV DAAs与HIV抗逆转录病毒药物间的相互作用

药物名称	SMV	DCV	SOF	SOF/LDV	Virekira Pak
NRTIs					
阿巴卡韦	—	—	—	—	—
地达诺新	—	—	—	—	—
恩曲他滨	—	—	—	—	—
拉米夫定	—	—	—	—	—
司他夫定	—	—	—	—	—
替诺福韦酯	—	—	—	+	—
齐多夫定	—	—	—	—	—
NNRTIs					
依法韦仑	++	+	—	+	++
依曲韦林	++	+	—	—	++
奈韦拉平	++	+	—	—	++
利匹韦林	—	—	—	—	+
PI					
阿扎那韦; 阿扎那韦/RI	++	+	—	—	+
地瑞拉韦/RI; 地瑞拉韦/可比司他	++	—	—	—	+
福沙那韦	++	+	—	—	+
罗比那韦	++	—	—	—	++
沙奎那韦	++	+	—	—	++
进入/整合酶抑制剂					
德罗格韦	—	—	—	—	—
埃替格韦/可比司他	++	+	—	+	++
马拉维诺	—	—	—	+	+
雷特格韦	—	—	+	—	+

注: “—”: 无相互作用; “+”: 需要剂量调适、特定的服药时间及额外监测能产生潜在的相互作用; “++” 药物不应同时使用。
NRTIs: 核苷类逆转录酶抑制剂; NNRTIs: 非核苷类逆转录酶抑制剂;
PI: 蛋白酶抑制剂; RI: 利托那韦; SMV: 西咪匹韦; DCV: 达卡他韦;
SOF: 索非布韦; SOF/LDV: 索非布韦/雷迪帕韦; Virekira Pak: 帕利瑞韦/翁比他韦/利托那韦/达萨布韦。

其他药物间相互作用,更广泛的药物分类以及详尽的药代动力学作用数据和剂量调整,请参考网站: www.hep-druginteractions.org

SOF、SOF/LDV或Virekira Pak同时应用。 β 受体阻滞剂与DAAs间发生相互作用的几率小于其他心血管药物。与DAAs发生相互作用的几率顺序： β 受体阻滞剂 < 抗血小板抗凝剂 < 高血压和心功能衰竭药物 < 抗心律失常药 < 钙通道拮抗剂，详见表5。

6. HCV DAAs与免疫抑制剂间相互作用：

表2 HCV DAAs与非法毒品间相互作用

药物名称	SMV	DCV	SOF	SOF/LDV	Virekira Pak
苯丙胺	—	—	—	—	+
印度大麻	+	—	—	—	+
可卡因	+	—	—	—	+
海洛因	—	—	—	—	+
安定	+	—	—	—	+
γ -羟基丁酸	+	—	—	—	+
氯胺酮	+	—	—	—	+
摇头丸	—	—	—	—	+
甲基苯丙胺	—	—	—	—	+
苯环己哌啶	+	—	—	—	+
羟基安定	—	—	—	—	—

注：“—”：无相互作用；“+”：需要剂量调适、特定的服药时间及额外监测能产生潜在的相互作用；“++”药物不应同时使用。SMV：西咪匹韦；DCV：达卡他韦；SOF：索非布韦；SOF/LDV：索非布韦/雷迪帕韦；Virekira Pak：帕利瑞韦/翁比他韦/利托那韦/达萨布韦。

其他药物间相互作用，更广泛的药物分类以及详尽的药代动力学作用数据和剂量调整，请参考网站：www.hep-druginteractions.org

表3 HCV DAAs与降脂药物间相互作用

药物名称	SMV	DCV	SOF	SOF/LDV	Virekira Pak
阿托伐他汀	+	+	—	+	++
苯扎贝特	—	—	—	—	+
依泽替米贝	—	—	—	—	—
非诺贝特	—	—	—	—	—
氟伐他汀	—	+	—	+	+
吉非罗齐	—	—	—	—	++
洛伐他汀	+	+	—	+	++
匹伐他汀	+	+	—	+	+
普伐他汀	+	+	—	+	+
瑞舒伐他汀	+	+	—	++	+
辛伐他汀	+	+	—	+	++

注：“—”：无相互作用；“+”：需要剂量调适、特定的服药时间及额外监测能产生潜在的相互作用；“++”药物不应同时使用。SMV：西咪匹韦；DCV：达卡他韦；SOF：索非布韦；SOF/LDV：索非布韦/雷迪帕韦；Virekira Pak：帕利瑞韦/翁比他韦/利托那韦/达萨布韦。

其他药物间相互作用，更广泛的药物分类以及详尽的药代动力学作用数据和剂量调整，请参考网站：www.hep-druginteractions.org

SMV不可与环孢霉素同时应用，SOF与免疫抑制剂同时应用时无相互作用，Virekira Pak不可与依维莫司同时应用。DAAs与免疫抑制剂间发生相互作用的顺序为：SOF < DCV < SOF/LDV < SMV < Virekira Pak，详见表6。

综上，SMV不可与抗HIV中的NNRTIs、PI、入侵或整合酶抑制剂及环孢霉素同时应用，但可与其他6大类药物同时应用，但与抗心律不齐药物（华法林、钙通道阻滞剂、HMG-CoA还原酶阻滞剂）、镇静剂、抗焦虑药同时应用时需调整使用剂量。DCV不可与胺碘酮同时使用，可与其他6大类药物同时使用，但与阿扎那韦/RI、可比司他同时应用抗逆转录病毒时，其剂量需要减少至30 mg/d；和依法韦仑同时应用，DCV剂量建议增加至90 mg/d。SOF与胺碘酮同时应用时可产生严重的心动过缓症状，故不可同时使用，但可与6大类中的其他药物

表4 HCV DAAs与中枢神经系统药物间相互作用

药物名称	SMV	DCV	SOF	SOF/LDV	Virekira Pak
抗抑郁药物					
阿米替林	—	—	—	—	+
西酞普兰	—	—	—	—	—
度洛西汀	—	—	—	—	—
依他普仑	—	—	—	—	—
氟西汀	—	—	—	—	—
帕罗西汀	—	—	—	—	—
舍曲林	—	—	—	—	+
曲唑酮	+	—	—	—	+
曲米帕明	—	—	—	—	—
文拉法辛	—	—	—	—	+
抗精神病药物					
阿米舒必利	—	—	—	—	—
阿立哌唑	+	—	—	—	+
氯丙嗪	—	—	—	—	+
氯氮平	+	—	—	—	+
美利曲辛	—	—	—	—	+
氟哌啶醇	+	—	—	—	+
奥氮平	—	—	—	—	+
奎硫平	+	—	—	—	++
利培酮	+	—	—	—	+

注：“—”：无相互作用；“+”：需要剂量调适、特定的服药时间及额外监测能产生潜在的相互作用；“++”药物不应同时使用。SMV：西咪匹韦；DCV：达卡他韦；SOF：索非布韦；SOF/LDV：索非布韦/雷迪帕韦；Virekira Pak：帕利瑞韦/翁比他韦/利托那韦/达萨布韦。

其他药物间相互作用，更广泛的药物分类以及详尽的药代动力学作用数据和剂量调整，请参考网站：www.hep-druginteractions.org

同时使用而无需调整剂量,可参考2014年及2015年指南的总结^[19-20]。

SOF/LDV不可与胺碘酮、瑞舒伐他汀同时应用,可与6大类中其他药物同时应用,但与这些组合(如阿扎那韦/RI,地瑞那滨/RI,络匹那韦/RI,埃替格韦/可比司他,地瑞那滨/可比司他,所有可以和替诺福韦酯、恩曲他滨组合的药物)应该谨慎使用,如果无法获得其他可代替药物时,则需监测肾功能。含依法韦仑的治疗方案中,替诺福韦酯的浓度也提高,应谨慎使用。Virekira Pak不可与NNRTIs、罗比那韦、沙奎那韦、德罗格韦、阿托伐他汀、吉非罗齐、洛伐他汀、辛伐他汀、奎硫平、胺碘酮、阿利克仑和依维莫司同时应用,除此之外,其余多种药物联合使用时均应谨慎,与利匹韦林应用时应监测心电图。

表5 HCV DAAs与心血管药物间相互作用

药物名称	SMV	DCV	SOF	SOF/ LDV	Virekira Pak
抗心律失常药					
胺碘酮	+	++	++	++	++
地高辛	+	+	—	+	+
氟卡尼	+	—	—	—	+
维那卡兰	—	—	—	—	+
抗血小板抗凝剂					
氯吡格雷	+	+	—	—	+
达比加群	+	+	—	+	+
华法林	—	—	—	—	—
β受体阻滞剂					
阿替洛尔	—	—	—	—	—
比索洛尔	+	—	—	—	+
普萘洛尔	—	—	—	—	—
钙通道拮抗剂					
氨氯地平	+	+	—	+	+
地尔硫草	+	+	—	+	+
硝苯地平	+	+	—	—	+
高血压和心功能衰竭药物					
阿利克仑	+	+	—	+	++
坎地沙坦	—	—	—	—	+
多沙唑嗪	+	—	—	—	+
依那普利	—	—	—	—	+

注:“—”:无相互作用;“+”:需要剂量调适、特定的服药时间及额外监测能产生潜在的相互作用;“++”药物不应同时使用。SMV:西咪匹韦;DCV:达卡他韦;SOF:索非布韦;SOF/LDV:索非布韦/雷迪帕韦;Virekira Pak:帕利瑞韦/翁比他韦/利托那韦/达萨布韦。

其他药物间相互作用,更广泛的药物分类以及详尽的药代动力学作用数据和剂量调整,请参考网站:www.hep-druginteractions.org

7. DAAs与其他药物间相互作用:除以上6大类药物外,DAAs与其他药物同时应用时也应注意:

单药:(1)SMV:服用SMV的患者不能同时应用以下药物:抗抽搐药(卡马西平、奥卡西平、巴比妥、苯妥英),抗菌药(红霉素、克拉霉素、泰利霉素),抗分枝杆菌药(利福平、利福布丁、利福泮汀);系统性抗真菌药(伊曲康唑、酮康唑、泊沙康唑、氟康唑、伏立康唑)、地塞米松、西沙比利、草本药物(奶蓟、贯叶连翘)等。

(2)当DCV与抗菌药物(克拉霉素、泰利霉素、红霉素)、抗真菌药(酮康唑、伊曲康唑泊沙康唑、伏立康唑)同时应用时,剂量应减少至30 mg。SOF应避免与利福平、卡马西平、苯妥英钠或者圣·约翰草等同时应用。

(3)SOF与决奈达隆同时使用时可引起心动过缓的症状,应避免同时使用。Virekira Pak不可与卡马西平、苯妥英、巴比妥、利福平、贯叶连翘、雄激素受体抑制剂、唑类抗真菌药和大环内酯类抗菌药物同时使用,其与许多药物同时使用时均需谨慎。

DAAs目前在国内尚未正式批准上市,国内抗HCV治疗的主要方案仍为PR。部分不能应用IFN或RBV的CHC患者,如肝硬化合并其他疾病的特殊人群,通过各种途径购买到DAAs。对于这些特殊人群,应用DAAs时应高度重视DAAs与其他药物间的相互作用。另外,在EASL及美国肝脏病学学会制定的指南中指出,目前早期上市的DAAs尚存在一定问题,如单一用药则易发生耐药^[21-23],同一药物对不同GT疗效不同,不能减量应用,一旦耐药后再用同类药物难以发挥作用,部分同一靶点DAAs仅能单一用药而不能与其他类药物同时应用,DAAs抗病毒治疗后病毒快转阴但并不能提示获得持续病毒学应答(sustained virological response, SVR),故使用DAAs抗HCV治疗的长期有效性及安全性尚需进一步评估。基于DAAs与其他药物间的相互作用及以上多种因素,在临床实践中应谨慎选择适合CHC患者的治疗方案。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会,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.
- [2] Larrat S, Vallet S, David-Tchouda S, et al. Naturally occurring resistance-associated variants of hepatitis C virus protease inhibitors

- in poor responders to pegylated interferon-ribavirin[J]. *J Clin Microbiol*,2015,53(7):2195-2202.
- [3] Kuntzen T, Timm J, Berical A, et al. Naturally occurring dominant resistance mutations to hepatitis C virus protease and polymerase inhibitors in treatment-naïve patients[J]. *Hepatology*,2008,48(6):1769-1778.
- [4] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection[J]. *J Hepatol*,2011,55(2):245-264.
- [5] 王艳斌, 谢雯. 《丙型肝炎防治指南(2015年更新版)》解读[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(6):729-732.
- [6] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection[J]. *J Hepatol*,2014,60(2):392-420.
- [7] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2014[J]. *J Hepatol*,2014,61(2):373-395.
- [8] HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDS recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus[J]. *Hepatology*,2015,62(3):932-954.
- [9] European Association for the Study of the Liver. Recommendations on treatment of hepatitis C 2015[J]. *J Hepatol*,2015,63(1):199-236.
- [10] Besse B, Coste-Burel M, Bourgeois N, et al. Genotyping and resistance profile of hepatitis C (HCV) genotypes 1-6 by sequencing the NS3 protease region using a single optimized sensitive method[J]. *J Virol Methods*,2012,185(1):94-100.
- [11] Asselah T, Boyer N, Saadoun D, et al. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives[J]. *Liver Int*,2016,36(Suppl 1):S47-S57.
- [12] Schneider MD, Kronenberger B, Zeuzem S, et al. Treatment of hepatitis C[J]. *Revue Médicale De Bruxelles*,2007,116(15):1792-1794.
- [13] Kanda T, Nakamoto S, Nakamura M, et al. Direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis c virus infection[J]. *Expert Opinion on Investigational Drugs*,2014,2(1):1-6.
- [14] 戴明佳, 颜学兵. 2014年IDSA及ASSLD联合发布抗HCV治疗指南解读[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(4):442-446.
- [15] 戴明佳, 方圆, 李春杨, 等. 丙型肝炎直接抗病毒药物的发展现状[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2014,41(6):412-415.
- [16] 饶慧英, 魏来. 2015年欧洲肝病学会丙型肝炎治疗推荐意见[J]. 临床肝胆杂志,2015,31(7):1008-1007.
- [17] Foster GR, Pianko S, Cooper C, et al. Sofosbuvir 1 peginterferon/ribavirin for 12 weeks vs. sofosbuvir/ribavirin for 16 or 24 weeks in genotype 3 HCV infected patients and treatment-experienced cirrhotic patients with genotype 2 HCV: the BOSTON study[C]. The 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL),2015. Vienna, Austria.
- [18] 戴明佳, 方圆, 李春杨, 等. 欧洲肝病学会最新HCV治疗指南解读及分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(1):126-129.
- [19] 戴明佳, 颜学兵, 欧美2014年版抗HCV治疗指南比较分析[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2015,42(2):76-79.
- [20] 戴明佳, 颜学兵. 2014年与2015年欧洲肝病学会抗HCV治疗指南比较[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(10):1595-1598.
- [21] Schneider MD, Sarrazin C. Antiviral therapy of hepatitis C in 2014: Do we need resistance testing?[J]. *Antivir Res*,2014,105(3):64-71.
- [22] Bartels DJ, Sullivan JC, Zhang EZ, et al. Hepatitis C virus variants with decreased sensitivity to direct-acting antivirals (DAAs) were rarely observed in DAA-naïve patients prior to treatment[J]. *J Virol*,2013,87(3):1544-1553.
- [23] Gaudieri S, Rauch A, Pfafferoth K, et al. Hepatitis C virus drug resistance and immune-driven adaptations: Relevance to new antiviral therapy[J]. *Hepatology*,2009,49(4):1069-1082.
- (收稿日期: 2016-02-11)
(本文编辑: 孙荣华)

张莹, 冷雪君, 颜学兵. 抗HCV直接抗病毒药与其他药物的相互作用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2017,11(2):105-110.