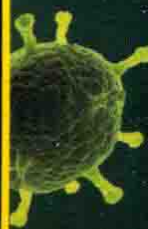
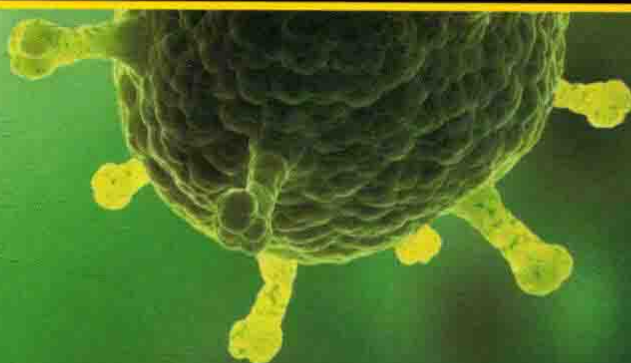




中联肝健康促进中心

丙型肝炎 直接抗病毒药物 临床使用手册

王 琴 魏 来 © 编著



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

丙型肝炎 直接抗病毒药物 临床使用手册

王 琴 魏 来 编著



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

丙型肝炎直接抗病毒药物临床使用手册 / 王琴, 魏来编著. —北京: 科学技术文献出版社, 2018. 7 (2018. 9重印)

ISBN 978-7-5189-4631-0

I. ①丙… II. ①王… ②魏… III. ①丙型肝炎—抗病毒药—手册 IV. ①R512.6-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 151216 号

丙型肝炎直接抗病毒药物临床使用手册

策划编辑: 袁婴婴 责任编辑: 巨娟梅 袁婴婴 责任校对: 文浩 责任出版: 张志平

出 版 者	科学技术文献出版社
地 址	北京市复兴路15号 邮编 100038
编 务 部	(010) 58882938, 58882087 (传真)
发 行 部	(010) 58882868, 58882870 (传真)
邮 购 部	(010) 58882873
官 方 网 址	www.stdp.com.cn
发 行 者	科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者	北京地大彩印有限公司
版 次	2018年7月第1版 2018年9月第2次印刷
开 本	787×1092 1/32
字 数	56千
印 张	2.875 彩插6面
书 号	ISBN 978-7-5189-4631-0
定 价	38.00元



版权所有 违法必究

购买本社图书, 凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换

作者简介

王琴，医学博士在读。主要研究方向为慢性丙型肝炎合并疾病、慢性丙型肝炎药物相互作用，以及肝硬化病因学。

参与制定和编写《中国直接抗病毒药物的潜在药物相互作用专家共识》，发表文章4篇。



魏来，医学博士，教授，主任医师。北京大学肝病研究所所长，北京大学人民医院肝病科主任，世界卫生组织病毒性肝炎防治策略和技术咨询委员会委员、亚太地区肝脏学会秘书长。主要研究方向为丙型肝炎、非酒精性脂肪性肝病。



前言

慢性丙型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) 是由丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染所引起的, 以肝脏为主要受累器官的传染病。慢性丙型肝炎呈全球性流行, 不同性别、年龄、种族人群均对 HCV 易感。感染后 20 年, 2% ~ 30% 感染者将发生肝硬化, 一旦发展为肝硬化, 肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的年发生率为 2% ~ 4%。肝硬化和 HCC 是慢性丙型肝炎患者的主要死因。肝硬化失代偿的年发生率为 3% ~ 4%。一旦发生肝硬化, 10 年生存率约为 80%, 如出现失代偿, 10 年的生存率仅为 25%。HCC 在诊断后的第 1 年, 死亡的可能性为 33%。据世界卫生组织 2015 年估计, 目前全球约有 7100 万人为慢性 HCV 感染者, 每年约有 40 万人死于 HCV 感染所导致的肝硬化或肝癌。荟萃分析显示, 我国 HCV 现症感染者约 979 万。

HCV 有 6 个基因型。HCV 1b 和 2a 基因型在我国较为常见, 其中以 1b 型为主 (56.8%), 其次为 2 型 (24.1%) 和 3 型 (9.1%), 罕见基因 4 型和 5 型报告, 6 型相对较少 (6.3%)。在我国西部和南部地区, 基因 1 型比例低于全国平均比例, 西部地区基因 2 型和 3 型比例高于全国平均比例, 南部 (包括香港和澳门地区)



和西部地区，基因 3 型和 6 型比例高于全国平均比例。

根据 HCV 感染途径和发病机制的特点，慢性 HCV 感染者可表现为肝硬化、慢性肾脏疾病合并 HCV 感染、人类免疫缺陷病毒（HIV）和 HCV 共感染、结核和 HCV 共感染等特殊人群。HCV 感染还会有冷球蛋白血症、抑郁、糖尿病、干燥综合征、扁平苔癣、类风湿性关节炎等肝外表现。

慢性 HCV 感染者随着年龄增长，还会伴有高血压、缺血性心脏病、胃 / 十二指肠溃疡、高脂血症、慢性乙型肝炎、冠心病、睡眠障碍、心律失常、透析或肾功能衰竭、甲状腺疾病和精神类疾病。因此，可能合并使用多种药物。肝移植和肾移植的患者还会使用免疫抑制剂。

世界卫生组织在 2016 年提出，到 2030 年要达到清除病毒性肝炎的公共卫生威胁，为此，90% 的感染者应得到诊断，80% 获得诊断的患者应得到治疗。

慢性丙型肝炎的传统标准抗病毒治疗方案是干扰素（interferon, IFN）- α / 聚乙二醇干扰素 - α （pegylated interferon- α , PEG-IFN- α ）联合利巴韦林（Ribavirin, RBV），其治疗效果因 HCV 的基因型而异，亚洲患者经此方案可获得 65% ~ 90% 的持续病毒学应答（sustained virologic response, SVR）率。但干扰素 - α 治疗不良反应大，禁忌证多，且给药途径不方便，难以有效清除 HCV 感染。一直以来，慢性丙型肝炎临床治疗难以取得突破性进展。

直接抗病毒药物（direct-acting antiviral agents, DAAs）的出现和应用打破了慢性丙型肝炎治疗的局面，使得慢性丙型肝炎临床治愈成为现实。DAAs 具有持续病毒学应答率高、疗程短、不良反应发生率低等优点，给广大 HCV 感染者，特别是 IFN- α

直接抗病毒药物概述

直接抗病毒药物 (direct-acting antiviral agents, DAAs)，通过靶向抑制丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 复制周期中非结构蛋白 (non-structural protein, NS)，包括 HCV 蛋白酶和 HCV RNA 依赖的 RNA 聚合酶 (RNA dependent RNA polymerase, RdRp)，发挥抗病毒作用，达到清除 HCV 的目的。

1. 丙型肝炎病毒复制周期

HCV 归类于黄病毒属，有包膜（由脂质双层构成），糖蛋白 E1 和 E2 通过 C 端疏水键锚定在包膜上。包膜内是核衣壳及包裹的病毒基因组。HCV 的复制周期可分为三个阶段：①侵入肝实质细胞；② HCV 基因翻译和复制；③病毒颗粒组装和释放。

(1) 侵入肝实质细胞

HCV 颗粒首先与肝细胞结合，富集在细胞表面，通常与糖蛋白和载脂蛋白 E 有关。吸附之后，病毒相继与其他高亲和力受体结合，引发细胞内吞、特异的信号传导或病毒包膜糖蛋白构象改变。一些病毒通过直接与细胞质膜融合而侵入细胞，或通过内吞作用进入细胞。



(2) HCV 基因翻译、复制和蛋白加工

病毒进入细胞后，经过核衣壳释放基因组才能开始翻译和复制。HCV 基因组翻译产生一个多聚蛋白，经过蛋白酶剪切后生成 10 种病毒蛋白，包括结构蛋白和非结构蛋白。

NS3 蛋白在 HCV 感染和复制中扮演了十分重要的角色，其 C 端具有解旋酶活性，N 端具有丝氨酸蛋白酶活性。NS3 丝氨酸蛋白酶与非结构蛋白 NS4A 形成稳定的二聚体，是 HCV 整个 NS 加工过程中的关键酶，具有丝氨酸蛋白酶功能的 NS3/4A 复合体通过催化 NS3-NS4A、NS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B 裂解，将 HCV 多聚蛋白裂解为多个功能蛋白。因此 NS3-NS4A 蛋白酶是 HCV 复制起始的关键酶，也因此成为抗 HCV 药物研发的主要靶点之一。实际上，是 DAAs 药物研发最早使用的靶点。

经过 NS3/4A 蛋白酶裂解释放出的多个 NS 中，NS5A 和 NS5B 蛋白是形成复制复合体的重要元素。NS5A 具有多个磷酸化位点和多种磷酸化形式，起始 HCV 在体内的复制过程。NS5B 是一种 RdRp，包含所有已知 RNA 聚合酶的基本结构，是 HCV 复制中的核心酶。RdRp 可以直接合成 HCV RNA 模板，RNA 复制包括两步：第一步是以正链基因组 RNA 为模版，合成负链，形成复制中间产物；第二步，以产生的负链为模版产生新生基因组 RNA，用于子代病毒翻译、复制或包装。

NS5A 和 NS5B 蛋白有直接的相互作用，可能参与了 RdRp 酶活性的调控，而这种相互作用对于 HCV 的复制是必需的。所以，NS4A 和 NS5B 蛋白是 DAAs 研发的主要靶点。

(3) 病毒颗粒组装和释放

基于对黄病毒属其他成员的认识，HCV 可能借助出芽方式进

入细胞内囊泡，然后通过宿主细胞的分泌途径而释放至细胞外。

2. 直接抗病毒药物作用靶点

(1) NS3/NS4A 蛋白

HCV NS3 蛋白酶与底物结合位点位于 2 个片层的沟槽中，与其他的丝氨酸蛋白结构相比，该沟槽较浅，特征不明显，难以用于设计高亲和性、高特异性的抑制物。因此，单独使用 NS3/4A 蛋白酶抑制剂难以发挥显著的抑制病毒复制的作用，且较其他位点的 DAAs 更容易耐药，在治疗过程中需联用 NS5A 蛋白抑制剂或 NS5B 蛋白抑制剂。

(2) NS5A 蛋白

HCV NS5A 蛋白本身是 HCV 复制复合体的组成部分，同时可能参与了 NS5B RNA 聚合酶活性的调控，此外，NS5A 蛋白可与 HCV RNA 的 3' 末端结合，可能与复制复合物形成有关，并且，NS5A 蛋白也可调控 HCV IRES 引导的蛋白表达间接影响 HCV 的复制。

(3) NS5B 蛋白

NS5B 蛋白可以通过两种途径抑制 HCV NS5B 聚合酶。核苷类抑制剂作用于 NS5B 酶催化的 HCV RNA 合成，同时由于 RdRp 没有校读功能，不能自我修正误掺的核苷类似物，所以，核苷类抑制剂经聚合酶作用，经 RdRp 作用整合入新的 RNA 链后，导致 HCV 链的延伸提前终止。

非核苷类抑制剂通过与至少 4 个不同的别构酶位点相结合从而抑制 NS5B。该结合需要高亲和力，且结合位点并非 NS5B 催化位点，因此，其耐药屏障明显低于核苷类 NS5B 抑制剂。



3. 直接抗病毒药物分类

根据 DAAs 不同的 NS 作用靶位，主要分为三类：① NS3/4A 蛋白酶抑制剂；② NS5A 蛋白抑制剂；③ NS5B 聚合酶核苷类抑制剂与非核苷类抑制剂。NS3/4A 蛋白酶抑制剂是最早研发出来的 DAA 药物，早期的 NS3/4A 蛋白酶抑制剂是基因型特异性的，耐药屏障低；新近研发上市的 NS3/4A 蛋白酶抑制剂具有抑制多个基因型 HCV 的特点，耐药屏障显著提高。NS5A 抑制剂对所有基因型的 HCV 均有效，耐药屏障低至中等，并能抑制对 NS5B 抑制剂耐药的 HCV 毒株。NS5B 抑制剂与病毒聚合酶的活性位点结合，可以通过两种途径抑制 HCV NS5B 聚合酶。核苷类抑制剂作用于 NS5B 酶催化 HCV RNA 的合成，经聚合酶作用整合入新 RNA 链，并作为 RNA 链终止子的天然底物的类似物，提前终止合成。其适用于所有基因型且不易耐药，并且对 NS3/4A 蛋白酶抑制剂耐药或 NS5A 抑制剂耐药者也有效。非核苷类抑制剂通过与至少 4 个不同的别构酶位点相结合而抑制 NS5B。该结合需要高亲和力，且结合位点并非 NS5B 催化位点，其耐药屏障明显低于核苷类 NS5B 抑制剂，抑制 HCV 的活性具有基因型特异性。

自 2011 年 5 月 NS3/4A 蛋白酶抑制剂博赛普韦 (Boceprevir) 和特拉普韦 (Telaprevir) 上市以来，DAAs 的研发得到迅速发展，全球多家制药公司陆续研发出不同种类的 DAAs，并在美国、欧盟和部分亚太国家或地区上市。NS3/4A 蛋白酶抑制包括：博赛普韦、特拉普韦、西美瑞韦 (Simeprevir)、阿舒瑞韦 (Asunaprevir)、帕立瑞韦 (Paritaprevir)、格拉瑞韦 (Grazoprevir)、伏西瑞韦 (Voxilaprevir)、格卡瑞韦 (Glecaprevir) 和达诺瑞韦 (Danoprevir)；NS5A 蛋白抑制剂包括：达拉他韦 (Daclatasvir)、奥比他韦

(Ombitasvir)、雷迪帕韦 (Ledipasvir)、艾尔巴韦 (Elbasvir)、维帕他韦 (Velpatasvir) 和哌仑他韦 (Pibrentasvir)；NS5B 核苷类抑制剂有索磷布韦 (Sofosbuvir)，非核苷类抑制剂有达塞布韦 (Dasabuvir)。具体见图 1。其中阿舒瑞韦、达拉他韦、索磷布韦、奥比帕利 (奥比他韦 / 帕立瑞韦 / 利托那韦, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, O/P/r)、达塞布韦、维帕他韦、格拉瑞韦、艾尔巴韦和达诺瑞韦已经在我国上市。而博赛普韦和特拉普韦由于不良反应较多，服药不方便，且治疗时需联用干扰素或利巴韦林，已被市场淘汰。西美瑞韦目前没有药物在中国供应，所以，本手册将不予详细介绍。

上述所有 DAAs 都需要与其他类型的 DAA 联合使用，不可单独用于 HCV 抗病毒治疗。

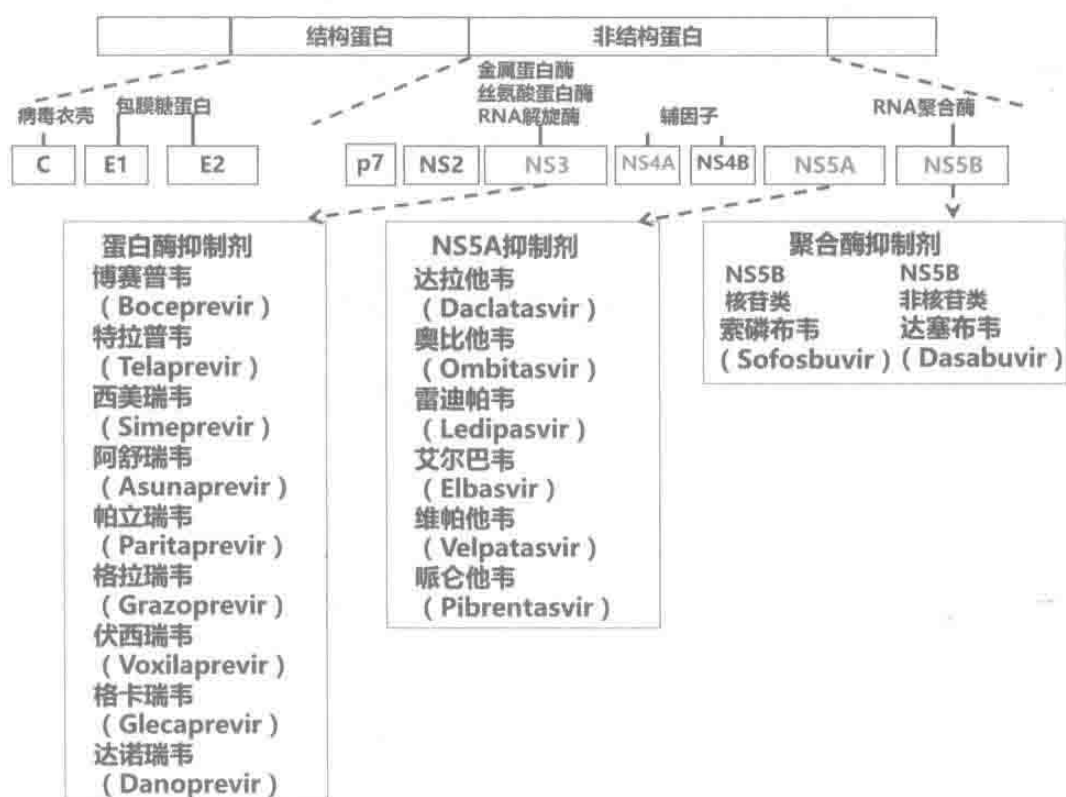


图 1 不同类型直接抗病毒药物

直接抗病毒药物代谢特点

1. 阿舒瑞韦 (Asunaprevir)

阿舒瑞韦属第二代 NS3 /4A 蛋白酶抑制剂。药代动力学: 2 ~ 4 小时达最高药物浓度, 平均半衰期为 15 ~ 20 小时, 平均清除时间为 302 ~ 491 小时。HCV 患者的药代动力学和正常人的药代动力学相似。但由于阿舒瑞韦在肝内代谢, 主要经过粪便排泄, 其药物曲线下面积 (area under curve, AUC) 在肝功能受损患者中可能会增加。研究表明, 轻度肝功能损伤 (Child-Pugh A 级) 肝硬化患者的药物浓度较正常受试者增加 42%, 但中度肝功能损伤 (Child-Pugh B 级) 和重度肝功能损伤 (Child-Pugh C 级) 的失代偿肝硬化患者的最高药物浓度分别是正常受试者的 5 倍和 23 倍, 而比较肾功能正常和透析患者的最高药物浓度和药时曲线下面积并无明显差别。

阿舒瑞韦通过有机阴离子转运多肽 (organic anion transporting polypeptide, OATP) 转运进入肝脏, 并经过细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 亚组 CYP3A4 介导的氧化代谢, 同时阿舒瑞韦是中效 CYP2D6 抑制剂, 弱效 CYP3A 诱导剂, 以及 OATP1B1/3、P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 抑制剂。

2. 达拉他韦 (Daclatasvir)

达拉他韦是一种 NS5A 抑制剂。口服达拉他韦后, HCV 感染者中达到最高药物浓度时间为 2 小时, 半衰期为 12 ~ 15 小时。较肝功能正常的患者, 达拉他韦在 Child-Pugh A 级患者中最高药物浓度和药时 AUC 分别下降 46% 和 43%; Child-Pugh B 级患者中分别下降 45% 和 38%; Child-Pugh C 级的患者分别下降 55% 和 36%。终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD), 即肌酐清除率 < 15ml/min 患者的药代动力学研究结果显示, 达拉他韦在 ESRD 患者中 AUC 增加 27%, 由于其血浆蛋白结合率很高, 血液透析难以清除达拉他韦。

88% 的达拉他韦通过粪便排泄, 6.6% 经过尿液排泄。在肝内经过 CYP3A4 代谢并经过转运体 P-gp 和有机阳离子转运体 1 (organic cation transporter 1, OCT1) 转运, 同时也是 CYP3A4 的轻度抑制剂及乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP)、OATP1B1、OCT1 和 P-gp 抑制剂。

3. 索磷布韦 (Sofosbuvir)

索磷布韦是一种 NS5B 聚合酶抑制剂。口服索磷布韦后 0.2 ~ 2 小时达到最高药物浓度。索磷布韦经磷酸化可转化为活化的三磷酸盐 (GS-461203), 掺入新生成的 RNA 链并终止链的延伸。其活性代谢物去磷酸化成为非活性成分 GS-331007。GS-331007 的达峰时间为 2 ~ 4 小时。空腹或高脂饮食不会影响索磷布韦的吸收。索磷布韦和 GS-331007 的半衰期分别为 0.4 小时和 27 小时。与肝功能正常者相比, Child-Pugh B 级和 Child-Pugh



C 级患者的索磷布韦 AUC 分别提高 126% 和 143%，GS-331007 AUC 分别提高 18% 和 9%。在肝硬化（包括代偿和失代偿）和非肝硬化患者中 AUC 无明显差别。与肾功能正常者相比，轻度肾功能损伤 [$\text{eGFR } 50 \sim 80 \text{ ml (min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]、中度肾功能损伤 [$\text{eGFR } 30 \sim 50 \text{ ml (min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] 和重度肾功能损伤 [$\text{eGFR} < 30 \text{ ml (min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] 患者的索磷布韦 AUC 分别提高 61%、107% 和 171%，GS-331007 AUC 分别提高 55%、88% 和 451%。

索磷布韦代谢不依赖于 CYP450 酶系统，而是经 P-gp 和 BCRP 转运，对药物转运体 P-gp、BCRP、OATP1B1/3、OCT1 和胆盐分泌蛋白（BSEP）既无抑制作用也不具有诱导作用。GS-331007 经肾脏排泄。

4. 奥比帕利（Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir）

奥比帕利是由 NS3/4A 蛋白酶抑制剂帕利瑞韦（75mg）、NS5A 抑制剂奥比他韦（12.5mg）和 CYP3A 抑制剂利托那韦（50mg）组成的固定复合制剂。这三种药物在正常人体内的达峰时间分别为 5 小时、4 ~ 5 小时和 4 ~ 5 小时；半衰期分别为 21 ~ 25 小时、5.5 小时和 4 小时；与肝功能正常者相比，Child-Pugh A 级患者中三种药物的 AUC 分别降低 8%、29% 和 34%，Child-Pugh B 级患者中帕利瑞韦 AUC 升高 62%，而奥比他韦和利托那韦则降低 30%，Child-Pugh C 级患者中帕利瑞韦和利托那韦 AUC 分别升高 945% 和 13%，而奥比他韦降低 54%。与肾功能正常者比，轻度和中度肾功能损伤 [$\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml (min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] 患者中利托那韦 AUC 分别升高 40% 和 76%，帕利瑞韦和奥比他韦无改变；重度肾功能损伤 [$\text{eGFR} < 30 \text{ ml (min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] 患者中，

利托那韦和帕利瑞韦 AUC 分布升高 108% 和 25%，奥比他韦仍无变化。

帕利瑞韦和利托那韦主要在肝脏中进行代谢，是 CYP3A4 底物，而奥比他韦主要经过酰胺水解代谢。体外实验证明，三者均是 P-gp 转运体的抑制剂，但和地高辛合用时其药物浓度并无明显升高。此外，帕利瑞韦还是 OATP1B1、BCRP 的底物及 OATP1B1/3、OATP2B1、BCRP 和 P-gp 的抑制剂，奥比他韦是 CYP3A4、BCRP 和 P-gp 的抑制剂，利托那韦是 CYP3A4 的强效抑制剂，BCRP 和 OATP2B1 的抑制剂。

5. 达塞布韦 (Dasabuvir)

达塞布韦是非核苷类 RdRp 抑制剂，与 NS5B 聚合酶抑制剂的非催化位点结合，常与奥比帕利联用治疗基因 1 型和 4 型 HCV 感染者。达塞布韦主要由 CYP2C8 代谢，少量经过 CYP3A4 代谢，可抑制尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶 (uridine glucuronosyl transferase, UGT) 1A1 和 BCRP。根据体外实验，达塞布韦是 P-gp 的抑制剂，但与 P-gp 底物地高辛合用时并不能改变地高辛浓度。同时，达塞布韦也是 P-gp 和 BCRP 的底物，但抑制这两个转运体对达塞布韦药物浓度并无影响。

6. 索磷布韦 / 雷迪帕韦 (Sofosbuvir/Ledipasvir)

索磷布韦 / 雷迪帕韦是 NS5A 抑制剂雷迪帕韦 (90mg) 和 NS5B 抑制剂索磷布韦 (400mg) 组成的固定复合制剂。口服索磷布韦 / 雷迪帕韦后 4 ~ 4.5 小时雷迪帕韦达到最高药物浓度，而索磷布韦只需 0.8 ~ 1 小时，GS-331007 需要 3.5 ~ 4 小时。雷



迪帕韦的吸收需要酸性的环境，其溶解度随着 pH 的升高而降低，故与抗酸剂、H₂ 受体阻断剂或质子泵抑制剂同时使用可降低雷迪帕韦浓度。空腹状态下，索磷布韦 / 雷迪帕韦的半衰期中位时间为 47 小时。

在非 HCV 感染者及 Child-Pugh B 级和 C 级患者中应用单剂和多剂雷迪帕韦，药代动力学研究结果均表示对雷迪帕韦的最高药物浓度和 AUC 无明显影响。轻、中度肾损伤 [$\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml} (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] 患者中雷迪帕韦药物浓度和 AUC 较肾功能正常者无明显差异，但在重度肾损伤 [$\text{eGFR} < 30 \text{ ml} (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] 患者和需要接受血液透析治疗的 ESRD 中尚无该药的安全性和有效性评估。

雷迪帕韦的代谢机制尚不明确，但其代谢不依赖于 CYP450 酶，超过 98% 通过粪便以原型排出，其余少量通过肾脏排出。雷迪帕韦不是 CYP450 和葡萄糖醛酸基转移酶的抑制剂或诱导剂，是 P-gp 转运蛋白和 BCRP 的底物和抑制剂，与 P-gp 或 BCRP 诱导剂联用可降低雷迪帕韦的浓度。索磷布韦代谢特点见前述。

7. 艾尔巴韦 / 格拉瑞韦 (Elbasvir/Grazoprevir)

艾尔巴韦 / 格拉瑞韦是第二代 NS3 /4A 蛋白酶抑制剂格拉瑞韦 (100mg) 和第二代 NS5A 抑制剂艾尔巴韦 (50mg) 组成的固定复合制剂。服用艾尔巴韦 / 格拉瑞韦后，艾尔巴韦在 HCV 感染者体内的药代动力学与正常人相似，而格拉瑞韦在 HCV 感染者的 AUC 约为正常人的 2 倍。艾尔巴韦达到最高药物浓度的中位时间是 3 小时，格拉瑞韦是 2 小时。前者的生物利用度为 32%，后者为 27%。在 HCV 感染者体内的半衰期分别为 24 小时和 31 小

时。在血液透析患者和重度肾损伤 [$\text{eGFR} < 30\text{ml} (\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$] 患者中, 艾尔巴韦的 AUC 较肾功能正常患者分别升高 25% 和 46%, 而格拉瑞韦的 AUC 水平较肾功能正常患者分别升高 10% 和 40%。艾尔巴韦的 AUC 在正常人、Child-Pugh A 级、B 级和 C 级患者中无差别, 而格拉瑞韦在代偿期肝硬化患者中的 AUC 水平为非肝硬化患者的 1.65 倍。

两者均主要经过 CYP3A 代谢和粪便排泄, 是 CYP3A4 和 P-gp 的底物及小肠 BCRP 的抑制剂。体外实验中, 艾尔巴韦能抑制 P-gp, 但并不能提高地高辛 (P-gp 底物) 的药物浓度。格拉瑞韦还是 OATP1B1/3 的底物和 CYP3A4 的轻度抑制剂。

8. 索磷布韦 / 维帕他韦 (Sofosbuvir/Velpatasvir)

索磷布韦 / 维帕他韦是 NS5A 抑制剂维帕他韦 (100mg) 和 NS5B 抑制剂索磷布韦 (400mg) 组成的固定复合制剂。服用索磷布韦 / 维帕他韦后, 两种药物在体内的达峰时间分别为 0.5 ~ 1 小时 和 3 小时; 半衰期分别为 0.5 小时和 15 小时, 索磷布韦在体内主要代谢产物 GS-331007 的半衰期为 25 小时。维帕他韦 AUC 在肝损伤各阶段无明显变化, 三者肝硬化 (包括代偿和失代偿) 和非肝硬化患者中 AUC 无明显差别。与肾功能正常者相比, 轻度肾功能损伤 [$\text{eGFR} 50 \sim 80\text{ml} (\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]、中度肾功能损伤 [$\text{eGFR} 30 \sim 50\text{ml} (\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$] 和重度肾功能损伤 [$\text{eGFR} < 30\text{ml} (\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$] 患者的索磷布韦 AUC 分别提高 61%、107% 和 171%, GS-331007 AUC 分别提高 55%、88% 和 451%; 而肾损伤对维帕他韦 AUC 无影响。

维帕他韦主要经过胆汁 - 粪便排泄, 而 80% 的索磷布韦通过