

· 热点分析 ·

直接抗病毒药物治疗丙型肝炎合并透析患者的临床应用



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

梁文焰, 马爱霞*

【摘要】 丙型肝炎病毒(HCV)感染在慢性肾功能不全患者中较常见,尤其是在进行透析的患者中,HCV感染较普通患者的风险极大增加,同时还会导致肝细胞癌及肝硬化的发病率明显升高。近年来直接抗病毒药物(DAAs)在慢性丙型肝炎的治疗中取得了较好的疗效及安全性,本文通过总结DAAs在丙型肝炎合并透析患者中的应用进展,发现对于基因1~6型HCV合并透析患者,推荐使用G/P方案;由于索磷布韦(SOF)经肾脏代谢,在重度肾损害人群中的血药浓度较高,因此SOF组合方案并不推荐用于丙型肝炎合并透析患者的治疗。

【关键词】 丙型肝炎;丙型肝炎病毒;直接抗病毒药物;透析;综述

【中图分类号】 R 512.63 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.337

梁文焰, 马爱霞. 直接抗病毒药物治疗丙型肝炎合并透析患者的临床应研究新进展[J]. 中国全科医学, 2020, 23(29): 3661-3666. [www.chinagp.net]

LIANG W Y, MA A X. Clinical application of direct-acting antivirals in hepatitis C patients [J]. Chinese General Practice, 2020, 23(29): 3661-3666.

Clinical Application of Direct-acting Antivirals in Hepatitis C Patients LIANG Wenyan, MA Aixia*

School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

*Corresponding author: MA Aixia, Professor, Doctoral supervisor; E-mail: ma86128@sina.com

【Abstract】 Hepatitis C virus (HCV) infection is common in patients with chronic renal insufficiency. In those with dialysis, the risk of HCV infection is even higher. Besides, the risks of HCV-related hepatocellular carcinoma and cirrhosis are also significantly increased. In recent years, direct-acting antivirals have achieved good efficacy and safety in the treatment of chronic hepatitis C. This paper aims to summarize the application progress of DAAs in patients with hepatitis C on dialysis, concludes that G/P regimen is recommended for patients with HCV on dialysis of genotype 1-6 and SOF is not recommended for patients with hepatitis C on dialysis because of the high blood concentration of SOF in people with severe renal impairment due to renal metabolism.

【Key words】 Hepatitis C; Hepatitis C virus; Direct-acting antivirals; Dialysis; Review

与肾功能正常的患者相比,维持性血液透析患者感染丙型肝炎病毒(HCV)的风险极大增加,同时还会导致肝细胞癌及肝硬化的发病率明显升高^[1]。透析预后与实践模式研究(Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study, DOPPS)显示,透析患者抗HCV阳性率约为7.5% (n=5 762)。同时,该研究还表明HCV感染将对透析患者的生存质量产生极大影响:抗HCV阳性/抗HCV阴性患者对于全因死亡及肝相关死亡的相对危险度分别为1.12 [95%CI (1.05, 1.20)]和5.90 [95%CI (3.67, 9.50)]^[2]。

研究表明,聚乙二醇干扰素(PEG-IFN)联用利巴

韦林(RBV)治疗正在进行血液透析患者的持续病毒学应答率(SVR)仅为42%^[3]。对于透析患者而言,常由于干扰素及RBV的不良反应而过早地停止治疗。近年来直接抗病毒药物(DAAs)的出现提高了丙型肝炎治疗的疗效及安全性,治愈率可达到90%以上^[4]。

DAAs根据作用部位可分为非结构蛋白NS3/4A蛋白酶抑制剂、NS5A复制复合物蛋白抑制剂以及NS5B聚合酶抑制剂3大类。特拉匹韦(TVR)和波普瑞韦(BOC)是最早用于治疗丙型肝炎的NS3/4A蛋白酶抑制剂,由于其疗效差、不良反应大,且需要同时联用PEG-IFN及RBV,已于2014年在美国下市。目前新一代的NS3/4A抑制剂有阿舒瑞韦(ASV)、西美瑞韦(SMV)、帕利瑞韦(PTV)、格卡瑞韦(GLE)及格拉瑞韦(GZR)。较TVR和BOC而言,其疗效更高且不良反应轻微,药物间的相互作用也更少;较为重要的

211198 江苏省南京市,中国药科大学国际医药商学院
*通信作者:马爱霞,教授,博士研究生导师;
E-mail: ma86128@sina.com
数字出版日期:2020-04-10

NS5A 复制复合物蛋白抑制剂有雷迪帕韦 (LDV)、维帕他韦 (VEL)、奥比他韦 (OBV)、达拉他韦 (DCV)、艾尔巴韦 (EBR) 及哌仑他韦 (PIB)。这一类药物通常抗病毒谱覆盖基因 1~6 型 HCV, 并在疗效上与其他 DAAs 具有协同作用^[5]。目前在市场上通常是固定剂量组合, 如 LDV/索磷布韦 (SOF) (90 mg/400 mg)、GZR/EBR (100 mg/50 mg) 及格卡瑞韦/哌仑他韦 (G/P) (100 mg/40 mg) 等; 目前临床应用的 NS5B 聚合酶抑制剂分为核苷类及非核苷类 2 种, 我国上市的核苷类 NS5B 聚合酶抑制剂为 SOF, 非核苷类 NS5B 聚合酶抑制剂为达塞布韦 (DAS), 通常单独使用或与 NS5A 复制复合物蛋白抑制剂联合使用。

关于 DAAs 治疗丙型肝炎合并透析患者的疗效及安全性得到了大量研究证据的支持, 随着 DAAs 的广泛应用及临床资料的积累, 丙型肝炎合并透析患者使用 DAAs 治疗不仅较为安全有效, 还能提高患者的生存质量。因此, 本文通过对国内外已发表的 DAAs 应用于丙型肝炎合并透析患者疗效及安全性的文献进行综述, 以期临床决策提供参考。

1 OBV/PTV/利托那韦 (ritonavir, r) ±DAS 方案在丙型肝炎合并透析患者中的应用 (3D 疗法)

美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准了 2 种 DAAs 联合疗法治疗丙型肝炎合并 4~5 期慢性肾脏病 (CKD) 患者。3D 疗法便是其中一种。Viekira Pak 是 HCV NS5A 复制复合物蛋白抑制剂 OBV 与 NS3/4A 蛋白酶抑制剂 PTV 及药动学增强剂 r 共同配制的复方片剂, 外加非核苷类 NS5B 聚合酶抑制剂 DAS 片剂的组合包装, 主要用于治疗基因 1 型 HCV。美国的一项 III 期临床试验结果表明, Viekira Pak 治疗基因 1a 型和 1b 型 HCV 停药后 12 周的持续病毒学应答 (SVR12) 率可分别达到 96% 和 100%^[6-7]。不联用 DAS 方案则专门用于基因 4 型 HCV 的治疗, 有研究表明 OBV/PTV/r 方案联用或不联用 RBV 的 SVR12 率可达到 91% 以上, 甚至达到 100%^[8]。

DAAs 应用于丙型肝炎合并透析患者治疗方面已积累了大量证据资料, 对于无肝硬化合并透析患者, 一项名为 RUBY-I^[9] 的单臂、多中心研究调查了 3D 疗法用于 20 例基因 1 型初治、无肝硬化合并 4~5 期 CKD 患者的疗效与安全性, 其中 70% 为透析患者; 基因 1a 型患者 (n=13) 同时联用 RBV, 基因 1b 型患者 (n=7) 则不联用, 结果显示患者的 SVR12 率为 90%, 不良事件 (AE) 以轻到中度为主, 无患者因为 AE 而停止治疗。此外, 联用 RBV 者 AE 发生率 (100%) 高于不联用 RBV 者 (86%)。4 例患者 (20%) 出现了严重不良事件 (SAE), 但均与治疗无关。9 例患者停用了 RBV, 其中 4 例需要采用红细胞生成素进行治疗, 无患者需要

输血; 一项基于美国小样本患者队列的 RUBY-II 研究^[10] 对 OBV/PTV/r ± DAS 方案的临床疗效进行了探讨, 研究共纳入初治、无肝硬化丙型肝炎合并 4~5 期 CKD 患者 18 例, 结果显示患者的 SVR12 率为 94.4%, 出现最多的 AE (>20%) 为无力及腹泻。

对于伴有肝硬化的丙型肝炎合并透析患者, 3D 疗法同样也显示了较好的疗效及安全性。LAWITZ 等^[10] 对 20 例肝硬化患者进行了研究, 结果显示 3D 疗法联用 RBV 组的 SVR12 率为 89%, 不联用 RBV 组的 SVR12 率为 100%。联用 RBV 组的 AE 发生率高于不联用 RBV 组, 是否贫血是两组最显著的差异。一项来自西班牙的多中心研究纳入了 46 例合并 4~5 期 CKD 患者 (82.4% 为 Child-Pugh A 级), 其中 34 例为透析患者, 21 例患者联用 RBV 进行治疗, 结果显示, 只有 2 例患者由于 SAE 而停止治疗, 但均与药物无关, 其余的 44 例患者均获得了 SVR12^[11]。PONZIANI 等^[12] 完成的最新研究中纳入了 10 例 HCV 合并透析患者 (70% 为 Child-Pugh A 级), 研究结果显示, SVR12 为 100%, 80% 的患者均出现了至少 1 次 AE, 1 例患者出现了中度肝功能失代偿。

上述研究结果均显示了 3D 疗法治疗丙型肝炎合并透析患者具有良好的疗效及安全性, 但对于贫血与联用 RBV 之间的关系, 仍需要开展更多的研究进行探讨。

2 DCV/ASV 方案在丙型肝炎合并透析患者中的应用

DCV/ASV 方案覆盖了 NS3/4A 及 NS5A 位点, 相关实验表明对于基因 1、4、5、6 型 HCV 均有抑制作用^[13-14], 但当前临床仅被批准应用于基因 1b 型 Child-Pugh A 级患者, 疗程为 24 周。除一项研究为韩国^[15] 外, DAAs 组合 DCV/ASV 的疗效及安全性仅在日本患者中进行了评估。

SUDA 等^[16] 对 21 例血液透析患者进行了治疗和评估, 包括 4 例代偿期肝硬化患者, 结果显示 95% 的患者获得了 SVR12, 1 例患者复发, 1 例患者因丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高和血小板计数下降停止治疗, 但该患者在停止治疗后 ALT 水平和血小板计数很快恢复, 并且实现了 SVR12。AE 发生率为 67%, 常见的有贫血、鼻咽炎及 ALT 升高, 1 例患者在治疗结束时检测出肝癌。TOYODA 等^[17] 也评估了 24 周 DCV/ASV 方案应用于 28 例透析患者的疗效及安全性, 并与 56 例肾功能正常的倾向得分匹配患者进行对比。结果显示, 透析患者血清中 HCV RNA 消失明显早于肾功能正常者 (P=0.001 7), 两组的 SVR12 率分别为 100.0% 和 94.6%, 且均无 SAE 发生。KAWAKAMI 等^[18] 对 18 例透析患者和 54 例肾功能正常的基因 1b 型患者应用 DCV/ASV 治疗 24 周的疗效及安全性进行研究, 96.2% 的肾功能正常组患者和 100% 的透析患者获得了 SVR12, 治疗过程中出现 1 例

SAE, 但与药物无关。SUDA 等^[19]在全国范围内开展了一项回顾性研究探讨 24 周 DCV/ASV 治疗基因 1 型透析患者的疗效及安全性, 其中 39 例患者有晚期肝纤维化, 13 例患者基线存在 NS5A-Y93H 变异, 12 例患者有肝癌病史, 95.9% 的患者实现了 SVR12, 4 例患者因 AE 停止治疗, 包括血清 ALT 水平升高 ($n=2$), 皮疹 ($n=1$) 和肝癌 ($n=1$)。MIYAZAKI 等^[20]对 10 例透析患者采用 DCV/ASV 方案治疗, 治疗结束后 12 周患者均实现了 SVR12, 没有患者由于 AE 而停止治疗。一项样本量为 23 例的单臂临床试验研究证实, DCV/ASV 方案用于基因 1b 型透析患者的 SVR12 率为 91.3%, 3 例患者 ALT 水平升高但最终都实现了 SVR12, 仅 1 例患者由于感染性心内膜炎和脑梗死而停止治疗^[21]。

由于目前开展的研究多数为日本人群, 而日本人群 HCV 大多为基因 1b 型, 且白介素 (IL) 28B 等位基因以 C/C 型为主, 通常对 HCV 治疗表现出良好的应答率, 因此仍有待开展大样本、多中心的临床研究进行验证。

3 GZR/EBR 方案在丙型肝炎合并透析患者中的应用

GZR/EBR 固定剂量组合方案是美国 FDA 批准用于治疗丙型肝炎合并 4~5 期 CKD 患者的方案之一 (2016 年 1 月)^[22]。该方案的疗效及安全性在一项多中心、双盲、III 期临床试验 (C-SURFER) 中得到了证实。ROTH 等^[23]将 224 例基因 1 型患者 (76% 为透析患者) 随机分为立即治疗组 ($n=111$) 和延迟治疗组 ($n=113$), 分别采用 GZR/EBR 和安慰剂进行为期 12 周的治疗。同时另一组没有进行随机化的小组 ($n=11$) 接受相同的治疗并进行药动学检测。研究结果显示, 122 例接受 GZR/EBR 治疗的患者中 99% 获得了 SVR12, 两组间 AE 及 SAE 发生率无差异 (76% 与 84%、14.4% 与 16.8%), 无一例 SAE 与药物相关。此外, 两组肾脏相关 AE 发生率均无差异, 血清肌酐及估算肾小球滤过率 (eGFR) 均无明显变化。

除此以外, 另有多项研究证实了 GZR/EBR 方案用于丙型肝炎合并透析患者的疗效及安全性。ALRIC 等^[24]开展的一项多中心观察性研究共入组 93 例患者, 结果显示 2 例患者发生病毒学突破, 1 例患者在治疗结束后复发, SVR12 率为 96.7%, 绝大多数 AE 较轻微。FLAMM 等^[25]探究 GZR/EBR 方案用于 131 例丙型肝炎合并 4~5 期 CKD 患者的疗效的队列研究, 其中 56.5% 为透析患者, 结果显示 99% 的患者实现了 SVR12。ATSUKAWA 等^[26]对日本 37 例丙型肝炎合并 4~5 期 CKD 患者的回顾性分析显示, SVR12 率均为 100%, 无 SAE 出现。此外, 在整个治疗期间, 中位 eGFR 较基线并无明显下降。SUDA 等^[27]基于基因 1b 型丙型肝炎合并透析患者应用 GZR/EBR 方案的多中心临床研究证实, 96.7% 的患者实现了 SVR12, 治疗期间并无 SAE 发生,

最常见的 AE 为贫血。

4 G/P 方案在丙型肝炎合并透析患者中的应用

上述 3 种方案只适用于基因 1 型或基因 4 型 HCV 合并透析患者的治疗, 对于基因 2、3、5、6 型 HCV 患者, 以前并没有安全的推荐方案。G/P 方案于 2017 年 8 月在美国获批上市^[28], 是一种无需联用 RBV 的固定剂量组合方案, 主要用于基因 1~6 型 HCV 患者。III 期临床试验 (EXPEDITION-1) 结果表明, G/P 方案的 SVR12 率可达到 99%, 且无论是初治还是经治丙型肝炎患者均具有较好的安全性^[29]。

目前关于 G/P 方案应用于丙型肝炎合并透析患者的研究较少。GANE 等^[30]开展了一项多中心、开放标签 III 期临床试验评估 12 周 G/P 方案用于基因 1~6 型 HCV 合并 4~5 期 CKD 患者的疗效及安全性, 该研究入组 85 例透析患者, 结果显示 SVR12 率为 98%, 无患者在完成治疗后复发。常见的 AE 为瘙痒、无力及恶心, 24% 的患者出现了 SAE, 但均与药物无关。KUMADA 等^[31]使用 G/P 方案治疗基因 1、2 型 HCV 合并 4~5 期 CKD 患者, 其中 33% 为透析患者。结果显示, 12 例患者均获得了 SVR12, 42% 的患者出现了药物相关 AE。SUDA 等^[32]开展的多中心观察性研究对 27 例基因 2 型 HCV 合并透析患者 8~12 周 G/P 治疗方案的临床疗效及安全性进行了探讨, 结果显示, 8 周 ($n=13$) 及 12 周 ($n=14$) 治疗方案的 SVR12 率分别为 100.0% 和 92.9%, 基因 2a、2b 型的 SVR12 率分别为 93.3% 及 100.0%。AE 较轻微, 最常见的 AE 为瘙痒。

5 SOF 组合方案在丙型肝炎合并透析患者中的应用

目前治疗丙型肝炎患者的 SOF 组合方案通常有 SOF/LDV (400 mg/90 mg)、SOF/VEL (400 mg/100 mg)、SOF/SMV (400 mg/150 mg) 等。

DESNOYER 等^[33]开展了一项观察性研究探索 SOF 方案治疗丙型肝炎合并透析患者的疗效及安全性, 结果显示 83% 的患者获得了 SVR12, 无 SAE 发生。NAZARIO 等^[34]对 17 例透析及 eGFR<30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 的患者应用 SOF/SMV 进行治疗, 所有患者获得了 SVR12, 患者总体耐受良好且无患者由于 AE 而停止治疗, AE 均为轻度, 只有 1 例患者需要输血。SAXENA 等^[35]对 1 789 例合并 4~5 期 CKD 患者接受 SOF 为基础的治疗方案的疗效及安全性进行研究, 其中包含 5 例透析患者, 最终 5 例透析患者均获得了 SVR12。SINGH 等^[36]以 8 例丙型肝炎合并透析患者为研究对象, 回顾性分析了 SOF/SMV 及 SOF/LDV 方案的疗效及安全性, 除 1 例患者失访外其余 7 例患者均获得了 SVR12, 总体来说患者耐受良好, 无患者因为 AE 停止治疗。CHOUDHARY 等^[37]对 10 例透析患者的研究表明, SOF/PR 及 SOF/DCV 方案的 SVR12 率为 80%,

7例患者需要输血,1例患者由于血小板减少而停药,仅4例患者出现乏力。SURENDRA等^[38]纳入21例无肝硬化、初治基因1型HCV合并透析患者,结果显示SOF/LDV方案的SVR12率为100%,除2例患者出现头痛和头晕外,无其他AE发生。

此外,部分研究对半量SOF方案的疗效及安全性进行了研究。仇丽霞等^[39]对39例中国丙型肝炎合并透析患者给予半量SOF及DCV进行治疗,疗程24周。结果显示,停药后12周SVR12率为100%,无因AE停药或减量患者。一项研究对象同为中国丙型肝炎合并透析患者的研究也采用半量SOF及DCV进行治疗,结果显示SVR12率为100%,无SAE发生,最常见的AE为恶心及无力^[40]。GOEL等^[41]进行的观察性研究结果表明,半量SOF联用DCV治疗eGFR<30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹患者的SVR12率为90%,其中基因3型及基因1、4型HCV中无肝硬化和肝硬化患者的SVR12率分别为83%、100%、94%、100%。TANEJA等^[42]共纳入65例eGFR<30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹患者,83%的患者正在进行透析治疗,结果显示65例患者均实现了SVR12,所有患者对半量SOF/DCV耐受良好,无患者出现任何SAE,轻微AE有恶心5例、失眠和头痛4例及瘙痒1例。

然而,由于SOF的主要代谢产物GS-331007经肝脏水解,大部分经肾脏排泄,在重度肾损害人群中的血药浓度较高。有研究表明,常规剂量的SOF用于1~3期CKD患者是安全有效的,但终末期肾病及透析患者使用SOF后会导致血清中的GS-331007水平增加4倍以上^[43]。目前对于终末期肾病及透析患者的安全剂量尚未明确,终末期肾病及透析患者如需使用SOF方案,应谨慎使用且严密监测。

6 小结

综上所述,DAA治疗丙型肝炎合并透析患者显示出了良好的疗效及安全性。对于基因1、4型HCV合并透析患者,推荐使用GZR/EBR及G/P方案,同时DCV/ASV方案及3D疗法可作为基因1型HCV合并透析患者的替代疗法;对于基因1~6型HCV合并透析患者,推荐使用G/P方案;由于SOF经肾脏代谢,在重度肾损害人群中的血药浓度较高,因此SOF组合方案并不推荐用于丙型肝炎合并透析患者的治疗。目前,中国关于这方面的临床资料极为有限,对于我国患者而言,未来仍需大量基础研究及临床数据进一步评估DAA用于丙型肝炎合并透析患者的疗效及安全性。

作者贡献:梁文焯进行文章的构思与设计,研究的实施与可行性分析,资料收集、整理,撰写论文;马爱霞进行论文的修订,负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责,监督管理。

本文文献检索策略:

检索资料来源于PubMed、EMBase、The Cochrane Library、中国知网、维普网和万方数据知识服务平台等数据库,检索时间截至2019-04-15。采用自由词与主题词相结合的方式进行搜索。英文检索词包括sofosbuvir、simeprevir、grazoprevir、elbasvir、ombitasvir、paritaprevir、ritonavir、dasabuvir、daclatasvir、glecaprevir、pibrentasvir、direct-acting antivirals、dialysis等;中文检索词包括直接抗病毒药物(DAAs)、丙型肝炎、透析等。文献纳入标准:(1)研究对象:丙型肝炎合并透析患者(>18岁),不含肾移植患者;(2)干预措施:采用DAAs进行治疗;(3)研究类型:没有限制,包括随机对照试验(RCT)、非RCT、队列研究、病例对照研究、系列病例报道等,排除海报、会议摘要、述评等文章;(4)治疗结局:停药后12周的持续病毒学应答(SVR12)率、不良事件(AE)及严重不良事件(SAE)发生率。初检文献1181篇,经逐层筛选,最终纳入43篇文献。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] NAKAYAMA E, AKIBA T, MARUMO F, et al. Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy [J]. J Am Soc Nephrol, 2000, 11 (10): 1896-1902.
- [2] GOODKIN D A, BIEBER B, JADOUL M, et al. Mortality, hospitalization, and quality of life among patients with hepatitis C infection on hemodialysis [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12 (2): 287-297. DOI: 10.2215/CJN.07940716.
- [3] ESPINOSA M, HERNÁNDEZ J, ARENAS M D, et al. Pegylated interferon (alone or with ribavirin) for chronic hepatitis C in haemodialysis population [J]. Kidney Blood Press Res, 2015, 40 (3): 258-265. DOI: 10.1159/000368501.
- [4] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016 [J]. J Hepatol, 2017, 66 (1): 153-194. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.09.001.
- [5] MACDONALD A, HARRIS M. Hepatitis C virus NS5A: tales of a promiscuous protein [J]. J Gen Virol, 2004, 85 (Pt 9): 2485-2502. DOI: 10.1099/vir.0.80204-0.
- [6] RUSTGI V, WEDEMEYER H, POCKROS P, et al. Sustained virologic response rate of 96% in HCV genotype 1a-infected patients treated with ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir with ribavirin [J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110: S862.
- [7] FELD J J, MORENO C, TRINH R, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks [J]. J Hepatol, 2016, 64 (2): 301-307. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.005.
- [8] HÉZODE C, ASSELAH T, REDDY K R, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naive and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis

- C virus infection (PEARL-1): a randomised, open-label trial [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9986): 2502-2509.
- [9] POKKROS P J, REDDY K R, MANTRY P S, et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150 (7): 1590-1598. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.078.
- [10] LAWITZ E, GANE E, COHEN E, et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection and advanced kidney disease [J]. *Kidney Int Rep*, 2019, 4 (2): 257-266. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.10.003.
- [11] MUÑOZ-GÓMEZ R, RINCÓN D, AHUMADA A, et al. Therapy with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir is effective and safe for the treatment of genotypes 1 and 4 hepatitis C virus (HCV) infection in patients with severe renal impairment: a multicentre experience [J]. *J Viral Hepat*, 2017, 24 (6): 464-471.
- [12] PONZIANI F R, SICILIANO M, LIONETTI R, et al. Effectiveness of paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir in hemodialysis patients with hepatitis C virus infection and advanced liver fibrosis: case reports [J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 70 (2): 297-300. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.01.037.
- [13] MCPHEE F, SHEAFFER A K, FRIBORG J, et al. Preclinical profile and characterization of the hepatitis C virus NS3 protease inhibitor asunaprevir (BMS-650032) [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56 (10): 5387-5396. DOI: 10.1128/AAC.01186-12.
- [14] 潘芝弟, 林军, 杨丽鸳, 等. 丙型肝炎病毒非结构蛋白5A抑制剂的进展 [J]. *世界临床药物*, 2015, 36 (8): 562-568. DOI: 10.13683/j.wph.2015.08.013.
- [15] LEE B S, SONG M J, KWON J H, et al. Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir in patients with hepatitis C virus genotype 1b infection on hemodialysis [J]. *Gut Liver*, 2019, 13 (2): 191-196. DOI: 10.5009/gnl18240.
- [16] SUDA G, KUDO M, NAGASAKA A, et al. Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C [J]. *J Gastroenterol*, 2016, 51 (7): 733-740. DOI: 10.1007/s00535-016-1162-8.
- [17] TOYODA H, KUMADA T, TADA T, et al. Erratum to: safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy (daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients on hemodialysis [J]. *J Gastroenterol*, 2016, 51 (7): 750. DOI: 10.1007/s00535-016-1192-2.
- [18] KAWAKAMI Y, IMAMURA M, IKEDA H, et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of daclatasvir plus asunaprevir in dialysis patients with chronic hepatitis C: pilot study [J]. *J Viral Hepat*, 2016, 23 (11): 850-856. DOI: 10.1111/jvh.12553.
- [19] SUDA G, FURUSYO N, TOYODA H, et al. Daclatasvir and asunaprevir in hemodialysis patients with hepatitis C virus infection: a nationwide retrospective study in Japan [J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53 (1): 119-128. DOI: 10.1007/s00535-017-1353-y.
- [20] MIYAZAKI R, MIYAGI K. Effect and safety of daclatasvir-asunaprevir combination therapy for chronic hepatitis C virus genotype 1b-infected patients on hemodialysis [J]. *Ther Apher Dial*, 2016, 20 (5): 462-467.
- [21] OTSUKA T, KAWAGUCHI Y, MIZUTA T, et al. Asunaprevir and daclatasvir in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus genotype 1b infection [J]. *JGH Open*, 2017, 1 (4): 148-152. DOI: 10.1002/jgh3.12026.
- [22] FDA. FDA approves Zepatier for treatment of chronic hepatitis C genotypes 1 and 4 [EB/OL]. [2019-07-20]. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2016>.
- [23] ROTH D, NELSON D R, BRUCHFELD A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study [J]. *Lancet*, 2015, 386 (10003): 1537-1545. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15) 00349-9.
- [24] ALRIC L, OLLIVIER-HOURMAND I, BÉRARD E, et al. Grazoprevir plus elbasvir in HCV genotype-1 or -4 infected patients with stage 4/5 severe chronic kidney disease is safe and effective [J]. *Kidney Int*, 2018, 94 (1): 206-213. DOI: 10.1016/j.kint.2018.02.019.
- [25] FLAMM S L, BACON B, CURRY M P, et al. Real-world use of elbasvir-grazoprevir in patients with chronic hepatitis C: retrospective analyses from the TRIO network [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47 (11): 1511-1522.
- [26] ATSUKAWA M, TSUBOTA A, TOYODA H, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir for Japanese patients with genotype 1b chronic hepatitis C complicated by chronic kidney disease, including those undergoing hemodialysis: a post hoc analysis of a multicenter study [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34 (2): 364-369. DOI: 10.1111/jgh.14447.
- [27] SUDA G, KUROSAKI M, ITAKURA J, et al. Safety and efficacy of elbasvir and grazoprevir in Japanese hemodialysis patients with genotype 1b hepatitis C virus infection [J]. *J Gastroenterol*, 2019, 54 (1): 78-86. DOI: 10.1007/s00535-018-1495-6.
- [28] FDA. FDA approves Mavyret for Hepatitis C [EB/OL]. [2019-07-20]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-mavyret-hepatitis-c>.
- [29] FORNS X, LEE S S, VALDES J, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17 (10): 1062-1068. DOI: 10.1016/S1473-3099 (17) 30496-6.
- [30] GANE E, LAWITZ E, PUGATCH D, et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (15): 1448-1455. DOI: 10.1056/NEJMoa1704053.
- [31] KUMADA H, WATANABE T, SUZUKI F, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in HCV-infected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment, or genotype 3 infection [J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53 (4): 566-575. DOI: 10.1007/s00535-017-1396-0.

- [32] SUDA G, HASEBE C, ABE M, et al. Safety and efficacy of glecaprevir and pibrentasvir in Japanese hemodialysis patients with genotype 2 hepatitis C virus infection [J]. *J Gastroenterol*, 2019, 54 (7): 641-649.
- [33] DESNOYER A, POSPAI D, LE M P, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C [J]. *J Hepatol*, 2016, 65 (1): 40-47. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.044.
- [34] NAZARIO H E, NDUNGU M, MODI A A. Sofosbuvir and simeprevir in hepatitis C genotype 1-patients with end-stage renal disease on haemodialysis or GFR <30 ml/min [J]. *Liver Int*, 2016, 36 (6): 798-801. DOI: 10.1111/liv.13025.
- [35] SAXENA V, KORAI SHY F M, SISE M E, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function [J]. *Liver Int*, 2016, 36 (6): 807-816. DOI: 10.1111/liv.13102.
- [36] SINGH T, GUIRGUIS J, ANTHONY S, et al. Sofosbuvir-based treatment is safe and effective in patients with chronic hepatitis C infection and end stage renal disease: a case series [J]. *Liver Int*, 2016, 36 (6): 802-806. DOI: 10.1111/liv.13078.
- [37] CHOUDHARY N S, KUMAR A, BODH V, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based regimens in chronic hepatitis C patients on dialysis [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2017, 36 (2): 113-116. DOI: 10.1007/s12664-017-0735-7.
- [38] SURENDRA M, RAJU S B, SRIDHAR N, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection in end stage renal disease patients: a prospective observational study [J]. *Hemodial*, 2018, 22 (2): 217-221. DOI: 10.1111/hdi.12604.
- [39] 仇丽霞, 胡中杰, 林伟, 等. 半量索非布韦联合达卡他韦治疗透析患者慢性丙型肝炎的疗效及安全性研究 [J]. *慢性病学杂志*, 2017, 18 (7): 727-730. DOI: 10.16440/j.cnki.1674-8166.2017.07.003.
- [40] HE Y L, YANG S J, HU C H, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-based treatment of acute hepatitis C in end-stage renal disease patients undergoing haemodialysis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47 (4): 526-532. DOI: 10.1111/apt.14429.
- [41] GOEL A, BHADARIA D S, KAUL A, et al. Daclatasvir and reduced-dose sofosbuvir: an effective and pangenotypic treatment for hepatitis C in patients with estimated glomerular filtration rate < 30 ml/min [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2019, 24 (3): 316-321. DOI: 10.1111/nep.13222.
- [42] TANEJA S, DUSEJA A, DE A, et al. Low-dose sofosbuvir is safe and effective in treating chronic hepatitis C in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease [J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63 (5): 1334-1340. DOI: 10.1007/s10620-018-4979-6.
- [43] GANE E J, ROBSON R A, BONACINI M, et al. Safety, anti-viral efficacy and pharmacokinetics (PK) of sofosbuvir (SOF) in patients with severe renal impairment [EB/OL]. [2019-07-20]. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71639644>.
- (收稿日期: 2019-08-19; 修回日期: 2020-03-16)
(本文编辑: 陈素芳)

(上接第 3654 页)

- [28] WEIR M R, KLINE I, XIE J, et al. Effect of canagliflozin on serum electrolytes in patients with type 2 diabetes in relation to estimated glomerular filtration rate (eGFR) [J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30 (9): 1759-1768. DOI: 10.1185/03007995.2014.919907.
- [29] PUCKRIN R, SALTIEL M P, REYNIER P, et al. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55 (5): 503-514. DOI: 10.1007/s00592-018-1116-0.
- [30] LIU J L, LI L, LI S Y, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 2824. DOI: 10.1038/s41598-017-02733-w.
- [31] HONIGBERG M C, VARDENY O, VADUGANATHAN M. Practical considerations for the use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13 (2): e006623. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006623.
- [32] O'MEARA E, MCDONALD M, CHAN M, et al. CCS/CHFS heart failure guidelines: clinical trial update on functional mitral regurgitation, SGLT2 inhibitors, ARNI in HFpEF, and tafamidis in amyloidosis [J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36 (2): 159-169. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.11.036.
- [33] BONNER C, KERR-CONTE J, GMYR V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion [J]. *Nat Med*, 2015, 21 (5): 512-517. DOI: 10.1038/nm.3828.
- [34] DIAZ-RAMOS A, EILBERT W, MARQUEZ D. Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor use: a case report and review of the literature [J]. *Int J Emerg Med*, 2019, 12 (1): 27.
- [35] DANDONA P, MATHIEU C, PHILLIP M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes: the DEPICT-1 52-week study [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41 (12): 2552-2559. DOI: 10.2337/dc18-1087.
- [36] TANG H L, LI D D, ZHANG J J, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and risk of adverse renal outcomes among patients with type 2 diabetes: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19 (8): 1106-1115. DOI: 10.1111/dom.12917.
- [37] HAHN K, EJAZ A A, KANBAY M, et al. Acute kidney injury from SGLT2 inhibitors: potential mechanisms [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12 (12): 711-712.
- [38] HEYMAN S N, KHAMAISI M, ROSEN S, et al. Potential hypoxic renal injury in patients with diabetes on SGLT2 inhibitors: caution regarding concomitant use of NSAIDs and iodinated contrast media [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40 (4): e40-41. DOI: 10.2337/dc16-2200.
- (收稿日期: 2020-05-29; 修回日期: 2020-05-31)
(本文编辑: 李婷婷)