

## ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE VIRALE C (Revista literaturii)

Tatiana Muravca – medic rezident,  
Victor Pântea – dr. hab. în med., prof. univ.,  
Gheorghe Plăcintă – dr. în med., conf. univ.,  
Lilia Cojuhari – dr. în med., conf. univ.,  
Valentin Cebotarescu – dr. în med., conf. univ.,  
Tatiana Cucu – medic rezident,  
IP USMF "Nicolae Testemițanu", Catedra Boli infecțioase FECMF  
[tanyamuravca@gmail.com](mailto:tanyamuravca@gmail.com) tel.069631545

### Rezumat

În acest reviu este prezentată actualitatea și terapia de viitor a hepatitei virale C cronice, care constituie la moment o problemă mondială majoră de sănătate, cauzând ciroză hepatică, insuficiență hepatică și carcinom hepatocelular. La momentul actual terapia de bază se bazează pe utilizarea interferonilor pegilați, ribavirinei și inhibitorilor de protează, dar reieșind din procentul mic al răspunsului virusologic susținut în cadrul tratamentului hepatitei virale C cronice genotipul 1, lumea științifică a elaborat noi medicamente, țintă fiind proteazele NS3, NS4 și NS5.

**Cuvinte-cheie:** hepatita virală C cronică, tratament

### Summary. Updates in the treatment of chronic viral hepatitis C (Literature review)

This review presents the updates and future therapy of chronic viral hepatitis C, which is currently a major global health problem, causing cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma. Currently, the main therapy is based on the use of pegylated interferon, ribavirin and protease inhibitors, but, given the small percentage of sustained virologic response in the treatment of chronic hepatitis C genotype 1, new drugs were developed, targeting the NS3, NS4 and NS5 proteases.

**Key words:** chronic viral hepatitis C, treatment

### Резюме. Новости в лечении хронического вирусного гепатита C (Обзор литературы)

В этом обзоре представлены новости и будущее лечение хронического вирусного гепатита C, который является, в настоящее время, одной из основных проблем глобального здравоохранения, вызывая цирроз печени, печеночную недостаточность и гепатоцеллюлярную карциному. В настоящее время, терапия основана на использовании пегилированного интерферона, рибавирина и ингибиторов протеазы, но, учитывая небольшой процент устойчивого вирусологического ответа при лечении хронического гепатита C 1 генотипа, были разработаны новые препараты, целью которых являются протеазы NS3, NS4 и NS5.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит C, лечение

**Introducere.** Hepatitele virale reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, datorită răspândirii globale, endemicității, morbidității și mortalității crescute, cât și a ratei înalte de invaliditate consecutiv cronicizării infecției. Infecția hepatică cronică cu

virusul hepatic C (VHC) este definită ca persistența ARN VHC în sânge pentru cel puțin 6 luni, iar în formele agresive cauzează în 5-10% cazuri ciroză hepatică și carcinom hepatocelular [1,2].

VHC constituie un virus ARN monocatenar, li-

niar, de „sens pozitiv”, care afectează aproximativ 170-200 milioane de oameni de pe globul pământesc (3% din populația lumii) [3,4]. Virusul are o structură complexă, cu o capacitate înaltă de multiplicare și apariție a mutațiilor cu dezvoltarea unei heterogenității genetice. Studiile referitoare la cinetica VHC a stabilit că pe zi se produc  $4 \times 10^{10}$ - $1 \times 10^{13}$  de virioni, riscul dezvoltării mutațiilor fiind extrem de ridicat [5,6].

Prevalența VHC și distribuția genotipului variază în dependență de zonele geografice. Până în prezent cel puțin 6 genotipuri (GT) și mai mult de 120 subtipuri ale virusului au fost identificate, iar altele sunt în proces de cercetare. GT 1a/1b/2a/2b/3a au o distribuție globală și sunt printre cele mai răspândite dintre toate GT VHC [1,7]. GT VHC-1b, este cel mai răspândit genotip în toată lumea și domină în Asia, Pacific, Japonia, Coreea de Sud și Taiwanul de Sud. De asemenea GT-1 este cel mai comun în Statele Unite ale Americii și de pe glob, alcătuind circa 60% din infecțiile globale [8,9]. GT VHC-2a/2b are o distribuție globală, dar în particular în Japonia, Coreea de Sud și Taiwan [1,10]. GT VHC-3 prevalează în multe țări din Asia, pe când GT-4 este predominant în Africa de Nord și Estul Mijlociu, iar GT-5 este limitat Africii de Sud [1,11]. GT VHC 6-11 au fost detectate recent în Asia de Sud-Est. GT 7-11 sunt variante ale VHC-3 (GT-10a) și VHC-6a (GT-7/8/9/11), reclassificate ca subtipuri ale GT 3 și 6 [1,10].

Evoluția infecției cu VHC poate cauza hepatita cronică virală C (HCVC), și respectiv ciroză hepatică C, care constituie 25-30% din totalul cirozelor la nivel global [12,13]. În rezultat se poate dezvolta insuficiență hepatică și carcinom hepatocelular [14,15]. Din pacienții cronic infectați cu VHC, 40-75% sunt afectați concomitent sau în rezultatul tratamentului de boli reumatice, metabolice, hematologice sau vasculare [12]. Anual, mai mult de 350 000 de persoane decedază de boala ficatului asociată VHC [3].

Terapia pacienților cu HCVC este dificilă și depinde de factori ce țin de caracterul virusului și gazda umană. Din factorii virali fac parte GT VHC, încărcătura virală de bază și răspunsul virusologic la tratament, iar cei ce țin de gazdă sunt vârsta, sexul, rasa, deprinderile vicioase, obezitatea, gradul de fibroză hepatică și polimorfismul genei *IL28B* [12,16].

GT VHC joacă un rol important în prezicerea răspunsului la tratamentul standard. Obținerea unui răspuns virusologic susținut (RVS) satisfăcător al pacienților infectați cu GT VHC-1/4/5/6 este mai rău decât la pacienții cu GT-2/3 [12]. Un rol major îl are și interrelația dintre GT VHC și grupa de preparate antivirale directe, fenomen care se încearcă a fi confirmat în studii științifice în derulare [12]. Astfel s-a constatat că GT-1/4 răspund mai greu la terapia cu PegIFN- $\alpha$  și Ribavirină, decât GT-2/3, iar descoperirea grupei de preparate antivirale directe (în special

inhibitorii de protează (IP)) este practic ideală în tratamentul GT-1 [8,17].

*Încărcătura virală* este alt parametru decisiv în răspunsul la terapia antivirală. S-a raportat că pacienții cu încărcătură virală mai mică decât 600 000 IU/ml au șanse mai mari de a atinge un RVS [1,18]. Totodată în 2011 Ghidul European de prevenire și tratament al HCVC sugerează că la o încărcătură virală mai mică de 400 000-800 000 IU/ml durata tratamentului pentru GT-1/4 care obține un răspuns virusologic rapid (RVR) poate fi scurtată la 24 săptămâni, iar pentru cei cu GT-2/3 durata tratamentului poate fi scurtată până la 12-16 săptămâni [12,19]. Astfel, răspunsul virusologic la tratament este determinat utilizând așa parametri ca răspuns virusologic timpuriu (RVT) și răspuns virusologic întârziat (RVÎ), pentru a prezice eficacitatea, determina durata tratamentului, maximiza beneficiile și minimaliza recurențele.

*Polimorfismul genei IL28B*. În 2009 mai multe studii genomice au descoperit că polimorfismul unei singure nucleotide la nivelul genei *IL28B*, localizată pe cromozomul 19, este însoțită de o eficacitate mai mare în HCVC [12,20,21]. Această genă este responsabilă de sinteza IFN-13 tipul III, cu rol major în eradicarea infecției cu VHC. O serie de cercetări legate de polimorfismul genei *IL28B* au fost efectuate de Jimenez-Sousa et al. în cadrul unei meta-analize, care a evidențiat aspectele vindecării rapide a infecției VHC la persoanele cu polimorfismul acestei gene, și probabilitatea obținerii unui RVS comparând grupurile etnice și GT VHC [16].

*Steatoza hepatică și alți factori predictivi negativi în contextul tratamentului HCVC*. Valoarea steatozei hepatice ca un factor predictiv negativ asupra tratamentului HCVC a fost confirmat în 2 trialuri clinice mari. Într-un studiu care a cuprins 574 pacienți cu HCVC tratați cu terapia standard, a arătat că steatoza hepatică a redus obținerea unui RVS la pacienții cu GT-1 [12,22]. Într-un alt studiu care a cuprins 231 pacienți cu HCVC și steatoză hepatică tratați cu terapia standard, steatoza a influențat negativ RVS la pacienții cu GT non-3 [12,22,23].

Alți factori care determină eficacitatea tratamentului HCVC includ ciroza hepatică [12,24], vârsta  $\geq 40$  de ani [12,25], rezistența la insulină [12,26,27] și sindromul metabolic [12,28,29]. La pacienții cu factori de risc, durata tratamentului sau doza terapeutică este necesar de revăzut.

Studiile recente sunt focusate asupra obținerii unei combinații optime de tratament, cu scopul obținerii unei eficacități înalte a tratamentului, duratei mai scurte, administrare accesibilă și o complianță terapeutică de succes.

În anii 2000 PegIFN- $\alpha$  combinat cu Ribavirina a devenit standardul de tratament (ST) al HCVC, dar care are un RVS dependent de GT virusului. Astfel du-

rata terapiei cu ST constituie 24 săptămâni pentru GT-2/3 (cu o rată a RVS de 70-80%), și de 48 săptămâni pentru cei cu GT-1 (cu o rată a RVS de 40-50%) [8,15]. Din cele 6 GT, GT-1cel mai greu de tratat cu ST [3].

În 2011 lansarea a 2 preparate de prima generație din IP boceprevir și telaprevir și ulterior a celor de generația a doua, a constituit un pas major în tratamentul pacienților infectați cu VHC GT-1. Din alte grupe de preparate fac parte inhibitorii nucleotidici/non-nucleotidici ai complexului NS5B, inhibitorii NS5A, care sunt la etape de cercetare și concretizare a tacticii terapeutice.

**PegIFN- $\alpha$**  administrat o dată în zi crește rata RVS, iar asocierea PegIFN- $\alpha$  și Ribavirinei este cea mai răspândită tactică de tratament-ST al HCVC în ultima decadă, cu o rată a RVS între 75-85% la pacienții cu GT-2/3 și 40-50% la pacienții cu GT-1 [30].

Multe studii clinice au comparat RVS la pacienții ce au primit diferite doze de PegIFN- $\alpha$  (PegIFN- $\alpha$ -2a și PegIFN- $\alpha$ -2b) și durată diferită de tratament. Rezultatele au arătat că pacienții care au primit o doză standard de 180  $\mu$ g de PegIFN- $\alpha$ -2a au avut un RVS mai mare decât cei tratați cu doze calculate după masa corporală de 1,5  $\mu$ g/kg [12,31,32,33]. Studiul IDEAL, care a inclus 3070 pacienți cu HCVC, a arătat că rata RVS a pacienților cu GT-1 tratați cu diferite doze de PegIFN- $\alpha$ -2b (1,0 sau 1,5  $\mu$ g/kg) nu a fost diferită de cei tratați cu PegIFN- $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g [12,34]. La pacienții cu GT-2/3 cei care au primit o doză standard de PegIFN- $\alpha$ -2b (1,5  $\mu$ g/kg), au primit un RVS mai înalt decât cei ce au primit doze mai mici [12,35]. Totodată pacienții ce au primit o doză mai mare de ribavirină (1000-1400 mg/d) asociată tratamentului cu PegIFN- $\alpha$  au obținut un RVS mai mare față de cei ce au primit o doză mai mică de (800 mg/d) [12,36].

**Albumina serică umană fuzionată cu IFN- $\alpha$ .** Albinterferon este o fuziune proteică genetică, utilizată în tratamentul contemporan al HCVC, datorită timpului de înjumătățire mai mare, care permite administrarea preparatului o dată la 2-4 săptămâni. Studiile recente au demonstrat că la asocierea albinterferonului cu ribavirina în tratamentul HCVC, se obține un RVS echivalent cu cel obținut la asocierea PegIFN- $\alpha$  și ribavirinei, iar incidența reacțiilor adverse au fost practic aceleași [12,37,38]. Totuși la o durată de tratament mai mare de 6 luni, cu albinterferon apare un risc mai mare de reducere a funcției pulmonare.

**PegIFN- $\alpha$ -1a** face parte din clasa III de interferoni și are receptori diferiți față de alte grupe de interferoni. Receptorii pentru PegIFN- $\alpha$  sunt distribuiți preponderent în ficat, ceea ce explica rata reacțiilor adverse mai mică decât în cazul PegIFN- $\alpha$ , exclusiv la pacienții cu GT-1/4 (chiar dacă sunt cirotici) [3,40]. În ultimii ani s-a confirmat că PegIFN- $\alpha$ -1a are acțiune asupra VHC fiind însoțit de o rată mai mică a reacțiilor adverse [12,39]. PegIFN- $\alpha$  este tolerat mai bine

de către pacienți, fiind însoțit de reacții musculoscheletale mai diminuate și neutropenie mai rară [8]. Rezultatele unui studiu a demonstrat că efectele curative atât cu PegIFN- $\alpha$  și ribavirină, cât și cu PegIFN- $\alpha$ -1a și ribavirină, au fost similare, dar încărcătura virală la pacienții tratați cu PegIFN- $\alpha$ -1a a scăzut mai rapid, iar efectele adverse au fost mai reduse [12,41]. Preparatul poate devine o alternativă a tratamentului HVC în combinație cu agenții antivirali cu acțiune directă.

**IPNS3.** În organismul uman, VHC este transformat de către ribozomii celulelor umane într-un polipeptid viral lung de aproximativ 3000 aminoacizi. Acest polipeptid este clivat de către proteaza virală NS3/4A în proteine nonstructurale ca NS3, NS4A, NS4B. Aceste proteine nonstructurale transformă replicarea virală într-un fenomen complex, care contribuie la replicare virală înaltă. Medicamentele din această grupă inhibă replicarea virală prin neutralizarea locusului activ catalitic al proteazei virale NS3/4A. Preparatele au o barieră de rezistență mai joasă, astfel încât în cazul GT-1a este necesar doar o singură mutație la nivelul R155 K pentru a genera rezistența la preparate din această clasă. Totodată GT-1b necesită mutații la 2 nivele pentru a genera rezistența [8,42,43].

**IP NS3 – prima generație (Telaprevir și Boceprevir).** Terapia triplă cu Boceprevir sau Telaprevir în combinație cu PegIFN și Ribavirină cresc rata RVS cu 30% la pacienții cu HVC [3]. Preparatele au o acțiune antivirală înaltă preponderent asupra VHC GT-1/2 [17,30], dar au o barieră de rezistență joasă, ceea ce determină administrarea lor doar în regim de triplă terapie.

**Telaprevir** este primul medicament antiviral cu acțiune directă aprobat, cu o doză de tratament de 750 mg, combinat cu PegIFN- $\alpha$  și Ribavirină, pe o durată de tratament de 48 săptămâni, pentru pacienții cu HCVC GT-1. Dezavantajul acestei terapii este necesitatea ingestiei unei cantități mari de alimente grase, cu dezvoltarea obezității. 6 studii clinice randomizate au comparat tripla terapie cu Telaprevir cu ST al infecției cu VHC GT-1 [12,44,45]. Rezultatele au arătat că terapia cu Telaprevir a obținut un RVS mai înalt decât în cazul ST [12,46]. Conform altor 3 trialuri clinice randomizate, administrarea Telaprevir timp de 12 săptămâni, în combinație cu PegIFN- $\alpha$ -2a și Ribavirină timp de 48 săptămâni a fost efectiv în tratamentul pacienților cu GT-1, anterior netratați sau tratați cu alte scheme de tratament. Rata RVS obținută de tripla terapie cu Telaprevir a fost mai înaltă decât în cazul administrării ST, fenomen demonstrat și în cel mai complex studiu ADVANCE, RVS constituind 75% vs 44% [47]. Efectele secundare cele mai des întâlnite sunt anemia, eritemul facial, greață, hemo-roizii și pruritul [47]. Deoarece terapia cu Telaprevir poate conduce la apariția mutațiilor rezistente în timp scurt, terapia de lungă durată trebuie evitată.

**Boceprevir** este un alt inhibitor de protează NS3, aprobat în același timp cu Telaprevirul. Doza recomandată pentru tratament este de 800 mg, combinat cu ST, pe o durată de tratament de 48 săptămâni, pentru pacienții cu HCVC GT-1 netratați anterior sau cu eșec la tratamentul anterior. Spre deosebire de Telaprevir, terapia cu Boceprevir se începe la a 4 săptămână de tratament cu ST, Ribavirina fiind considerată a spori acțiunea Boceprevirului [12]. Studiile au demonstrat o creștere a RVS cu 16-37% la pacienții tratați cu tripla terapie cu Boceprevir, netratați anterior, pe când la pacienții cu eșec la tratamentul anterior s-a atestat o creștere a RVS mai mare până la 59-66% [12,48]. Reacțiile adverse principale ale preparatului sunt fatigabilitate, nausee, anemie, cefalee, xerostomie, granulocitopenie și trombocitopenie [30,49]. Tratamentul de lungă durată poate induce apariția de mutații ale virusului, de aceea este recomandat de evitat tratamentul de lungă durată cu Boceprevir.

La inițierea tratamentului cu preparate din această grupă, este necesară monitorizarea imediată a ARN-ului VHC cantitativ. Totodată este necesar de ținut cont de rata mai înaltă a reacțiilor adverse, interacțiunilor medicamentoase și dificultățile ce apar în complianța la tratament a pacienților. În rezultatul tratamentului, monitorizat de o serie de studii (SPRINT-2, ADVANCE, ILLUMINATE), rata RVS a fost joasă în cazul pacienților din subgrupurile GT-1 și a celor cu ciroză, iar tratamentul nu are nici un beneficiu la pacienții care nu tolerează ST și care sunt infectați cu un alt GT al VHC decât 1 [30].

**IP NS3 – generația a doua (simeprevir, faldaprevir, danoprevir, vaniprevir, ATB-450 (ritonavir), sovalprevir, asunaprevir).** Spre deosebire de preparatele de prima generație, care au o barieră de rezistență mai joasă, preparatele de generația 2 au o barieră de rezistență mai înaltă, o activitate mai bună împotriva mai multor GT, cu excepția GT-3, având și un regim de dozare mai flexibil, toleranță și siguranță superioară [3,51]. În combinație cu ST preparatele de generația a doua ating o rată a RVS mai înaltă decât cele de generația 1. Aceste tactici noi de tratament au un program de administrare mai convenabil (1 sau 2 ori pe zi) din aceasta rezultând o farmacocinetică mai bună și respectiv o complianță mai bună a pacientului. Activitatea pangenotipică oferă opțiuni terapeutice noi la un număr mai mare de pacienți, în particular cei infectați cu GT-4 [3,52].

**Faldaprevir** este un inhibitor al NS3/4A de generația a doua. Studiile clinice au comparat eficacitatea ST cu tripla terapie cu Faldaprevir la pacienții cu HCVC GT-1. Rata RVS la pacienții care au primit tripla terapie cu Faldaprevir 240 mg timp de 24 săptămâni, la care preparatul care a fost inclus pe parcursul curei de tratament, a constituit 84%, pe când la grupul de pacienți la care Faldaprevirul a fost inclus în fazele timpurii

ale tratamentului RVS a fost de 72%; în comparație cu alt grup (care au primit ST) la care RVS a fost de 56% [12,53]. În studiul STARTVerso pacienții care au primit timp de 12 săptămâni 120 mg sau 140 mg de Faldaprevir au obținut o rată a RVS de 80%, cu o rată de răspuns mai mare la GT-1b/CC cu polimorfismul genei IL28B [8,54]. Reacțiile adverse ale preparatului au fost fatigabilitate, prurit, erupții, anemie, grețuri, fotosensibilitate, hiperbilirubinemie indirectă în 5% cazuri [8,12]. Incidența reacțiilor adverse este în corelație cu doza terapeutică de tratament.

**Simeprevir** este un IP NS3/4A macrociclic de generația a doua, care își exercită acțiunea asupra GT-1/2/4/5/6, dar nu este activ împotriva GT-3 [8]. Preparatul are un timp de înjumătățire de 40 ore ceea ce permite administrarea lui o dată în zi [8,55]. Într-un studiu aflat la etapa a II de cercetare pacienții ce au primit tripla terapie cu Simeprevir (75-150 mg) timp de 12 sau 24 săptămâni, apoi continuând cu ST 24 sau 48 săptămâni au obținut o rată a RVS mai mare față de cei ce au primit doar ST (74,7-86,1% vs 64,9%). În majoritatea cazurilor durata de tratament poate fi de 24 săptămâni [12,56]. În alt studiu QUEST-2, aflat la faza a III de cercetare s-a administrat tripla terapie cu Simeprevir 150 mg pe zi timp de 12 săptămâni, urmat de PegIFN- $\alpha$  și Ribavirină timp de 12 sau 36 săptămâni, la pacienți cu GT-1 [8,57]. Grupul de pacienți ce au primit Simeprevir au avut o rată a RVS de 81%, rata RVS fiind mai mare la cei cu polimorfismul genei IL28B, constituind 96%, iar cei cu fibroză hepatică incipientă rata RVS-85%. Studiul ASPIRE a demonstrat că Simeprevir are o eficacitate înaltă și este bine tolerat de majoritatea pacienților inițial fără răspuns sau răspuns parțial la tratamentul anterior. Reacții adverse ale preparatului au fost eritem și hiperbilirubinemie indirectă în 23 vs 11% cazuri [8,12].

**Danoprevir** este un alt IP NS3/4A de generația a doua, utilizat în tratamentul HCVC GT-1 netratată sau tratată anterior, care are în perspectivă eliminarea terapiei bazată pe interferoni. Conform altor surse preparatul este util și la pacienții cu GT-4/8 [8]. Într-un studiu care a comparat eficacitatea triplei terapiei cu Danoprevir 600 mg cu ST, s-a obținut o rată a RVS de 85% vs 42% [12,50]. Alte studii au cercetat eficacitatea Danoprevirului 100 mg în combinație cu Ritonavir administrat zilnic, în care s-a obținut îmbunătățirea farmacocineticii și siguranței preparatului [8]. În trialul clinic DAUPHINE Danoprevir combinat cu Ritonavir și ST timp de 12 sau 24 săptămâni, a obținut un RVS de 77% vs 86%, la pacienții netratați anterior și fără ciroza hepatică. Efectele adverse cele mai frecvente au fost anemia, neutropenia și eritemul.

Unele preparate din această grupă ca asunaprevir, vaniprevir, narlaprevir sunt la diferite etape de cercetare [8] și se preconizează a fi introduse ca terapie de bază a HCVC.

**Inhibitorii NS5A.** Proteina NS5A, funcția căreia nu este pe deplin cunoscută, reprezintă o fosfoproteină membranară cu rol în replicarea și formarea particulelor infecțioase virale. Ea nu deține un rol enzimatic, și structural este alcătuită din 3 domenii cu funcții strict determinate în replicarea virală, fixarea ciclofilinei A și asamblarea particulelor virale [3,58]. Preparatele din această grupă au o activitate pangenotipică, dar au o barieră de rezistență genetică scăzută.

**Daclatasvir** este un inhibitor al complexului de replicare NS5A, care se află în proces de evaluare într-o serie combinații cu alte preparate și pare a avea rezultate compromițătoare [30,59]. Preparatul este dozat zilnic, dar care administrat la pacienții cu GT-1 poate dezvolta rezistență de la prima doză a preparatului [3]. Mecanismul de acțiune al preparatului constă în inhibarea complexului funcțional de replicare prin fixarea la capătul N-terminal al NS5A.

În terapia cu PegIFN- $\alpha$  și Ribavirină, Daclatasvir a demonstrat un potențial antiviral înalt la pacienții cu GT-1/4 netratați anterior [3, 60]. Studiile au fost efectuate și la pacienții non-cirofici și în cercetările științifice fără utilizarea interferonului [8,61,62]. Studiile referitor la tratamentul pacienților cu GT-2/3 sunt în curs de cercetare [3,63,64]. Daclatasvir este în curs de cercetare în combinații cu alte preparate. Un studiu aflat în faza a II de cercetare a comparat eficacitatea combinației Daclatasvirului și Asunaprevirului cu/fără PegIFN- $\alpha$  și Ribavirină, pe o durată de 24 săptămâni, la pacienții cu GT-1 fără răspuns la tratamentul anterior. Rezultatele au arătat că RVS a fost de 36% la sfârșitul săptămânii a 14-a de tratament cu dubla terapie, iar în cazul folosirii tuturor celor 4 preparate RVS a constituit 100% și 90% la a 12-a respectiv a 24-a săptămână de tratament [8,12,65].

În alte trialuri clinice terapia dublă sau triplă cu Daclatasvir și Sofosbuvir (inhibitor al polimerazei (IP) NS5B) cu /fără Ribavirină timp de 24 săptămâni, a obținut un RVS de 93-100% la pacienții cu GT-1 și de 83-100% la pacienții cu GT-2/3 [3,66].

Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost cefaleea, diareea, greața, durerile abdominale, iar la asocierea cu preparatele din grupa IP NS5B s-a atestat un caz de deces și altul de cardiotoxicitate severă [8,67]. Dintre preparatele care fac parte din această grupă sunt ABT-267 și Ledipasvir, iar de generația a doua MK-8742, ACH-3120 [12]. Unele au rezultate promițătoare și urmează a fi incluse în terapia antivirală, cele din generația a doua fiind în curs de cercetare.

**IP NS5B.** Enzima NS5B este o ARN-polimerază ARN-dependență componentă a complexului de replicare virală a VHC, catalizând sinteza lanțurilor pozitive și negative ale ARN-ului. Structura și funcțiile centrelor catalitice ale polimerazei sunt individuale fiecărui GT [8].

Există două clase de IP NS5B- inhibitori nucleo-

zidici/nucleotidici (IN) și non-nucleozidici (INN) ai polimerazei NS5B [30].

IN imită componentele naturale ale polimerazei, se fixează de centrele active ale NS5B și, încorporându-se în ARN-ul viral duc la sinteza unui lanț ARN aberant [30]. Cu toate că funcționalitatea polimerazei depinde de GT virusului, IN par a avea acțiune pangenotipică, având cea mai înaltă barieră de rezistență printre toți agenții antivirali direcți de până acum [3,68].

INN se leagă de polimeraza virală în afara centrelor catalitice, cauzând schimbarea conformației și ineficiența enzimei. În particular INN se fixează de unul din cele 4 centre alosterice de la suprafața polimerazei virale, după care își exprimă acțiunea. Preparatele INN au un spectru de acțiune mai limitat, mai specific acționând asupra GT-1. Totodată posedă și o barieră de rezistență mai joasă, iar studiile preliminare demonstrează o rată înaltă a recidivelor și creșterea încărcăturii virale [3,69].

**Sofosbuvir** este un analog uridinic din clasa IN care este dozat o dată în zi, cu eficacitate împotriva GT-1/2/3/4/5/6. Conform altor surse preparatul este eficient la toți pacienții infectați cu VHC, în afară de GT-1 [12,70].

Preparatul este sigur și eficient având o rată a RVS de 100% la pacienții cu GT-2/3 combinat cu Ribavirina timp de 12 săptămâni [30,71]. În cazul tratamentului pacienților cu GT-1 rata RVS a fost de doar 11%, majoritatea suferind recidive [3]. Tripla terapie cu PegIFN- $\alpha$  și Ribavirină pentru GT-1/2/3/4/6 netratați anterior a obținut o rată a RVS de 88-100%, la 12 săptămâni de tratament [3,72]. Prolungirea duratei de tratament nu duce la îmbunătățirea efectului, dar se află încă în curs de evaluare [12,70]. Deoarece preparatul are o barieră de rezistență înaltă și nu dezvoltă recidive, el poate fi utilizat ca terapie de salvare în eșec terapeutic. Preparatul este utilizat în combinație cu preparatele din grupul IP sau IP NS5A cu/fără Ribavirină, reacțiile adverse mai frecvente fiind cefaleea, fatigabilitatea, greața și insomnia [8].

**Mericitabina** este un IN, analog al citidinei cu activitate împotriva GT-1/2/3 [8]. Tripla terapie cu PegIFN- $\alpha$  și Ribavirină este sigură și bine tolerată. La o durată de tratament de 24 săptămâni a pacienților cu GT-1/4, RVS a fost mai înalt decât în cazul terapiei standard [12,73]. Totodată tripla terapie cu PegIFN- $\alpha$  și Ribavirină, a demonstrat o activitate antivirală mai mică la pacienții cu GT-1, în comparație cu tripla terapie cu IP [3,74]. Acțiunea antivirală cel mai bine este exprimată asupra GT-2/3/4 [3].

INN au o barieră de rezistență mult mai joasă decât IN, ceea ce induce o limitare în tratamentul tuturor GT virale. În studii clinice aflate la I sau a II etapă de cercetare a arătat că BI 207127 și VX-222 combinat cu PegIFN- $\alpha$ , duc la îmbunătățirea RVS la bolnavii cu GT-1, dar cu recidivă la finisarea tratamentului

[12,75]. Preparatele sunt active împotriva GT-1, cu o activitate mai înaltă asupra GT-1a decât asupra GT-1b. Comparând asocierea INN cu PegIFN- $\alpha$  și Ribavirină și a INN cu IP sau inhibitori de NS5A, s-a constatat o activitate antivirală mai joasă în cazul primei asocieri decât în cazul celei de a doua [3].

**Alte grupe de preparate.** Cyclophylin inhibitorii (Ciclofilinele) reprezintă o familie de izomeraze proprii gazdei implicate în procesele celulare de sinteză, transportare și secreție a proteinelor, funcția mitocondrială și răspunsul imun [3]. Ciclofilinele joacă un rol important în ciclul de viață al VHC, fiind un reglator al replicării virale. Există mai multe tipuri de ciclofiline, printre care A, B și C. Importanța ciclofilinelor în replicarea VHC a fost confirmată prin activitatea împotriva VHC a ciclosporinei A. În hepatocite, ciclofilina A și B formează un complex cu proteinele virale NS5A, NS5B și NS2, care mediază replicarea VHC. Astfel ele acționează ca modulator pozitiv al replicării VHC [3,76].

Alisporivir este un inhibitor al ciclofilinei A, analog al ciclosporinei, cu rol imunopresiv și acțiune antivirală pangenetipică [12]. Preparatul are o barieră de rezistență înaltă. Poate fi utilizat în monoterapie sau combinat cu PegIFN- $\alpha$  și Ribavirină [8]. În unele studii, care au evaluat terapia fără interferon la GT-2/3 al virusului, pacienții tratați doar cu Alisporivir cu/fără Ribavirină, RVS a variat de la 82% la 91%. Aceste rezultate demonstrează posibilitatea utilizării schemelor de tratament fără interferon, cu rezultate pozitive [77]. Totuși această combinație pare a fi periculoasă, în aprilie 2012 fiind descrise 3 cazuri de pancreatită acută, una din ele fiind fatală [3]. Preparatele din această grupă pot fi folosite și în combinație cu agenții antivirali cu acțiune directă, care facilitează o terapie mai scurtă și mai simplă. SCY-635 (Scynexis) și NIM-811 sunt inhibitori al ciclofilinelor în curs de cercetare [3].

Vitamina B<sub>12</sub> acționează ca un inhibitor al replicării VHC. Un studiu a evaluat efectele vitaminei B<sub>12</sub> asupra RVS la un grup de pacienți care au primit terapia standard, cu/fără vitamina B<sub>12</sub>. În final pacienții care au primit B<sub>12</sub> au avut o rată a RVS mai înaltă [12, 19].

În prezent, se consideră că vitamina D de asemenea are un rol antiviral, prin metabolitul ei intermediar calcitriol [12,78]. Pacienții cu HCVC GT-1/2/3 netratați anterior la care li s-a adăugat vitamina D împreună cu ST au obținut o rată a RVS mai înaltă [79]. Totuși numărul mic de studii la acest capitol, necesită evaluare și confirmare a datelor enunțate mai sus. Alte preparate care se crede a avea un efect favorabil în terapia HCVC sunt L-Carnitina, eritropoietina, zincul, probioticele etc., însă relația lor cu RVS rămâne incertă.

Silibinina este derivat flavonoid cu acțiune directă de inhibare a ARN-polimerazei virale și un blocator al replicării virale. Recent a fost demonstrat ca având

un succes major în tratamentul pacienților cu eșec la ST administrat anterior [3,80].

Vaccinurile terapeutice întârzie să arate careva rezultate pozitive. Vaccinul GI-5005 administrat cu ST, nu a crescut RVS față de pacienții ce au primit doar ST. Alte vaccinuri ca Chron Vac-C, IC41 și TG-4040 au demonstrat activitate antivirală limitată [3,81].

**Terapia de viitor.** Pentru pacienții cu GT-1 descoperirea IP de prima generație a constituit un pas major în tratamentul de succes al lor. Terapia de viitor al pacienților infectați cu GT-2/3 constă în administrarea combinațiilor scurte de agenți antivirali direcți cu/fără Ribavirină, cu excepția IP de generația a doua care nu au acțiune asupra GT-3. Oricum pentru unii pacienții ST rămâne o bună opțiune de tratament. Pentru pacienții cu GT-4 efectele terapeutice la utilizarea agenților antivirali direcți sunt neclare, totuși unele rezultate arată rezultate promițătoare la utilizarea triplei sau cvadruplei terapii cu PegIFN- $\alpha$  și Ribavirină. Utilizarea terapiei fără interferoni, incluzând IP, inhibitori NS5A și IN NS5B poate fi o opțiune bună de tratament.

#### Concluzii

1. La tratamentul standard cu interferoni pegilați și ribavirina s-a obținut o rată a RVS la GT-1/4 – 45-52%, GT-2/3 – 70-80%.
2. Determinarea IL-28B a fost unul din factorii predictivi ai RVS.
3. Reieșind din procentul mic al RVS în HCVC GT-1 lumea științifică a elaborat noi medicamente, țintă fiind proteazele NS3, NS4 și NS5.
4. Tratamentul cu IP s-a obținut o rată a RVS de 80-90-100%.

#### Bibliografie

1. Rana D., Chawla Y., Arora S.K. *Success of antiviral therapy in chronic hepatitis C infection relates to functional status of myeloid dendritic cells.* Indian J. Med. Res., 2013; 138(5):766–8.
2. Liang T.J., Rehermann B., Seeff L.B., Hoofnagle J.H. *Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C.* Ann. Intern. Med., 2000; 132:296-305.
3. Wendt A., Adhoue X., Castellani P., Oules V., Ansaldo C., Benali S., Bourlière M. *Chronic hepatitis C: future treatment.* Clinical Pharmacology: Advances and Applications, 2014; 2014:(6)1–17.
4. Lauer G.M., Walker B.D. *Hepatitis C Virus Infection.* N. Engl. J. Med., 2001; 345:41–52.
5. Schooley R.T. *The Fragile Relationship Between Hepatitis C Virus and Its Human Host.* Top. Antivir. Med., 2014; 21(5):148-151.
6. Zeuzem S., Herrmann E., Lee J.H. *Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon alpha2a.* Gastroenterology, 2001; 120(6):1438-1447.
7. Bukh J., Purcell R.H., Miller R.H. *At least 12 genotypes of hepatitis C virus predicted by sequence analysis of the putative E1 gene of isolates collected worldwide.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1993; 90:8234-8.
8. Cartwright E.J., Miller L. *Novel drugs in the mana-*

- gement of difficult-to-treat hepatitis C genotypes. *Hepat. Med.*, 2013; 5:53–61.
9. WHO. Global Alert and Response (GAR): hepatitis C: HCV genotypes. Geneva, Switzerland. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index2.html#HCV>. 2013.
  10. Simmonds P, Bukh J., Combet C., Deleage G., Enomoto N., Feinstone S. *Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes*. *Hepatology*, 2005; 42:962-73.
  11. Smuts H.E., Kannemeyer J. *Genotyping of hepatitis C virus in South Africa*. *J.Clin. Microbiol.*, 1995; 33:1679-81.
  12. Zhu Y., Chen S. *Antiviral treatment of hepatitis C virus infection and factors affecting efficacy*. *World J. Gastroenterol.*, 2013; 19(47):8963-8973.
  13. Shepard C.W., Finelli L., Alter M.J. *Global epidemiology of hepatitis C virus infection*. *Lancet Infect. Dis.*, 2005; 5:558-567.
  14. Abbas Z., Tayyab G.N. et al. *Consensus Interferon Plus Ribavirin for Hepatitis C Genotype 3 Patients Previously Treated With Pegylated Interferon Plus Ribavirin*. *Hepat. Mon.*, 2013; 13(12):1-8.
  15. Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L. et al. *American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C*. *Hepatology*. 2009; 49(4):1335–74.
  16. Chayama K., Hayes C.N. *Interleukin-28B polymorphisms and hepatitis C virus clearance*. *Genome Med.*, 2013; 5(1):6.
  17. Ghany M.G., Nelson D.R., Strader D.B. et al. *An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases*. *Hepatology*, 2011; 54(4):1433–1444.
  18. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C., Rustgi V.K., Shiffman M., Reindollar R. et al. *Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial*. *Lancet*, 2001; 358:958-65.
  19. Rocco A., Compare D., Coccoli P. et al. *Vitamin B12 supplementation improves rates of sustained viral response in patients chronically infected with hepatitis C virus*. *Gut.*, 2013; 62:766-73.
  20. Ge D., Fellay J., Thompson A.J., Simon J.S., Shianna K.V. et al. *Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance*. *Nature*, 2009; 461(7262):399-401.
  21. Suppiah V., Moldovan M., Ahlenstiel G., Berg T., et al. *IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy*. *Nat. Genet.*, 2009; 41(10):1100-1104.
  22. Patton H.M., Patel K., Behling C. et al. *The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients*. *J. Hepatol.*, 2004; 40(3):484-90.
  23. Westin J., Lagging M., Dhillon A.P., Norkrans G., Romero A.I., Pawlotsky J.M., Zeuzem S. et al. *Impact of hepatic steatosis on viral kinetics and treatment outcome during antiviral treatment of chronic HCV infection*. *J.Viral. Hepat.*, 2007; 14(1):29-35.
  24. Zeuzem S. *Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well?* *Ann. Intern. Med.*, 2004; 140(5):370-381.
  25. Mauss S., Hueppe D., John C., Goelz J., Heyne R. et al. *Estimating the likelihood of sustained virological response in chronic hepatitis C therapy*. *J. Viral. Hepat.*, 2011; 18(4):81-90.
  26. Conjeevaram H.S., Kleiner D.E., Everhart J.E., Hoofnagle J.H., Zacks S. et al. *Race, insulin resistance and hepatic steatosis in chronic hepatitis C*. *Hepatology*, 2007; 45(1):80-87.
  27. Tarantino G., Conca P., Sorrentino P. *Metabolic factors involved in the therapeutic response of patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis*. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006; 21(8):1266-8.
  28. Shirakawa H., Matsumoto A., Joshita S., Komatsu M., Tanaka N., Umemura T. et al. *Pretreatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients using viral and host factors*. *Hepatology*, 2008; 48(6):1753-60.
  29. Hanouneh I.A., Feldstein A.E., Lopez R. et al. *Clinical significance of metabolic syndrome in the setting of chronic hepatitis C virus infection*. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008; 6(5):584-9.
  30. Alexopoulou A., Papatheodoridis G.V. *Current progress in the treatment of chronic hepatitis C*. *World J. Gastroenterol.*, 2012; 18(42): 6060-9.
  31. Ascione A., De Luca M., Tartaglione M.T., Lampasi F., Di Costanzo G.G. et al. *Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection*. *Gastroenterology*, 2010; 138(1):116-22.
  32. Kamal S.M., Ahmed A., Mahmoud S., Nabegh L., El Gohary I. et al. *Enhanced efficacy of pegylated interferon alpha-2a over pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis genotype 4A randomized trial and quality of life analysis*. *Liver Int.*, 2011; 31(3):401-11.
  33. Rumi M.G., Aghemo A. et al. *Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C*. *Gastroenterology*, 2010; 138(1):108-15.
  34. McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L., Muir A.J. et al. *Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection*. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 361(6):580-93.
  35. Manns M., Zeuzem S., Sood A., Lurie Y., Cornberg M., Klinker H., Buggisch P., Rössle M., Hinrichsen H. et al. *Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weightbased ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C*. *J. Hepatol.*, 2011; 55(3):554-63.
  36. Jacobson I.M., Brown R.S., Freilich B. et al. *Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial*. *Hepatology*, 2007; 46(4):971-8.
  37. Nelson D.R., Benhamou Y., Chuang W.L., Lawitz E.J., Rodriguez-Torres M., Flisiak R. et al. *Albinterferon Alfa-2b was not inferior to pegylated interferon-a in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3*. *Gastroenterology*, 2010; 139(4):1267-76.

38. Zeuzem S., Sulkowski M.S., Lawitz E.J., Rustgi V.K., Rodriguez-Torres M., Bacon B.R., Grigorescu M. et al. *Albinterferon Alfa-2b was not inferior to pegylated interferon- $\alpha$  in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1*. Gastroenterology, 2010; 139(4):1257-66.
39. Muir A.J., Shiffman M.L., Zaman A., Yoffe B., de la Torre A., Flamm S., Gordon S.C. et al. *Phase 1b study of pegylated interferon lambda 1 with or without ribavirin in patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection*. Hepatology, 2010; 52(3):822-32.
40. Muir A.J., Hillson J.A., Gray T.E. et al. *Peginterferon Lambda-1a compared to peginterferon alpha-2a in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 or 4. SVR24 from EMERGE phase 2b*. Hepatology, 2012; 56(Suppl):299A.
41. Zeuzem S., Arora S., Bacon B., Box T., Charlton M., Diago M. et al. *Peginterferon Lambda-1a (Lambda) Compared to Peginterferon Alfa-2a (Alfa) in Treatment-Naïve Patients with HCV Genotypes (G) 2 or 3: First Svr24 Results from Emerge Phase IIb*. J. Hepatol., 2012; 56:S5-S6.
42. McPhee F., Friborg J., Levine S. et al. *Resistance analysis of the hepatitis C virus NS3 protease inhibitor asunaprevir*. Antimicrob. Agents Chemother., 2012; 56(7):3670-8.
43. Schaefer E.A., Chung R.T., *Anti-hepatitis C virus drugs in development*. Gastroenterology, 2012; 142(6):1340-50.
44. Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G., Di Bisceglie A.M. et al. *Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection*. N. Engl. J. Med., 2011; 364(25):2405-16.
45. Marcellin P., Forns X., Goeser T., Ferenci P., Nevens F., Carosi G., Drenth J.P., Serfaty L., De Backer K. et al. *Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C*. Gastroenterology, 2011; 140(5):459-68.
46. McHutchison J.G., Everson G.T., Gordon S.C. et al. *Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection*. N. Engl. J. Med., 2009; 360(18):1827-38.
47. Perry C.M. *Telaprevir a review of its use in the management of genotype 1 chronic hepatitis C*. Drugs, 2012; 72(5):619-41.
48. Kwo P.Y., Lawitz E.J., McCone J., Schiff E.R., Vierling J.M., Pound D., Davis M.N. et al. *Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial*. Lancet, 2010; 376(9742):705-16.
49. Sherman K.E., Flamm S.L., Afdhal N.H., Nelson D.R., Sulkowski M.S. et al. *Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection*. N. Engl. J. Med., 2011; 365:1014-24.
50. Marcellin P., Cooper C., Balart L., Larrey D., Box T., Yoshida E., Lawitz E. et al. *Randomized controlled trial of danoprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection*. Gastroenterology, 2013; 145(4):790-800.
51. Ciesek S., von Hahn T., Manns M.P. *Second-wave protease inhibitors: choosing an heir*. Clin. Liver Dis., 2011; 15(3):597-609.
52. Bronowicki J-P., Pol S., Thuluvath P. et al. *Asunaprevir, an NS3 protease inhibitor in combination with peginterferon and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection*. J. Hepatol., 2012; 56(Suppl 2):S431-S432.
53. Sulkowski M.S., Asselah T., Lalezari J., Ferenci P., Fainboim H., Leggett B. et al. *Faldaprevir combined with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic genotype 1 HCV: SILEN-C1 trial*. Hepatology, 2013; 57(6):2143-54.
54. Ferenci P., Asselah T. et al. *Faldaprevir plus pegylated interferon alfa-2A and ribavirin in chronic HCV genotype-1 treatment-naïve patients: final results from STARTVerso1, a randomised double blind placebo-controlled phase III trial*. European Association for the Study of the Liver; 2013.
55. Tanwar S., Trembling P.M., Dusheiko G.M. *TMC435 for the treatment of chronic hepatitis C*. Expert Opin. Investig. Drugs, 2012; 21(8):1193-209.
56. Fried M.W., Buti M., Dore G.J., Flisiak R., Ferenci P., Jacobson I. *Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: The randomized PILLAR study*. Hepatology, 2013; 58(6):1918-29.
57. Manns P.M., Poordad F. *Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-2 a phase III trial*. Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2013.
58. Suk-Fong Lok A. *HCV NS5A inhibitors in development*. Clin. Liver Dis., 2013; 17(1):111-21.
59. Lok A.S., Gardiner D.F., Lawitz E., Martorell C., Everson G.T., Ghalib R. et al. *Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1*. N. Engl. J. Med., 2012; 366(3):216-24.
60. Hezode C., Hirschfield G.M., Ghesquiere W. et al. *Daclatasvir an NS5A replication complex inhibitor; combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment naïve HCV genotype 1 or 4 subjects: phase 2b COMMAND-1 SVR12 results*. Hepatology, 2012; 56(Suppl):553.
61. Pol S., Ghalib R.H., Rustgi V.K. et al. *Daclatasvir for previously untreated chronic hepatitis C genotype-1 infection: a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2a trial*. Lancet Infect. Dis., 2012; 12(9):671-7.
62. Suzuki Y., Ikeda K., Suzuki F. et al. *Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options*. Journal of hepatology, 2012; 23(12):00881-00881.
63. Ratziu V., Gadano A., Pol S. et al. *Triple therapy with daclatasvir, peginterferon alfa-2a and ribavirin in HCV infected prior null and partial responders: 12 weeks results of phase 2b COMMAND-2 trial*. J. Hepatol., 2012; 56(Suppl 2):S478-S479.
64. Dore G.J., Lawitz E., Hezode C. et al. *Twelve or 16 week treatment with daclatasvir combined with peginterferon alfa and ribavirin for hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection: COMMAND GT2/3 study*. Hepatology, 2012; 56(Suppl):558A-559A.



65. Everson G.T., Sims K.D., Rodriguez-Torres M. et al. *Interim analysis of an interferon (IFN)- and ribavirin (RBV)-free regimen of daclatasvir (DCV), asunaprevir (ASV), and BMS-791325 in treatment-naïve, hepatitis C virus genotype 1-infected patients*. Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2013.
66. Sulkowski M.S., Gardiner D.F., Rodriguez-Torres M. et al. *High rate of sustained virologic response with all-oral combination of daclatasvir (NS5A inhibitor) plus sofosbuvir (Nucleotide NS5B inhibitor) with or without ribavirin, in treatment-naïve patients chronically infected with HCV genotype 1, 2 or 3*. Hepatology, 2012; 56(Suppl):LB-2.
67. Sheridan C. *Calamitous HCV trial casts shadow over nucleoside drugs*. Nat. Biotechnol., 2012; 30(11):1015-6.
68. Membreno F.E., Lawitz E.J. *The HCV NS5B nucleoside and non-nucleoside inhibitors*. Clin. Liver Dis., 2011; 15(3):611-26.
69. Soriano V., Vispo E., de Mendoza C. et al. *Hepatitis C therapy with HCV NS5B polymerase inhibitors*. Expert Opin. Pharmacother., 2013; 14(9): 1161-70.
70. Kowdley K.V., Lawitz E., Crespo I., Hassanein T. et al. *Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial*. Lancet., 2013; 381: 2100-7.
71. Kwong A.D., McNair L. et al. *Recent progress in the development of selected hepatitis C virus NS3.4A protease and NS5B polymerase inhibitors*. Curr. Opin. Pharmacol., 2008; 8(5): 522-31.
72. Lawitz E., Gane E., Stedman C. et al. *PSI-7977 PROTON and ELECTRON: 100% concordance of SV4 with SVR24 in HCV GT1, GT2 and GT3*. J. Hepatol., 2012; 56(Suppl 2):S4.
73. Pockros P.J., Jensen D., Tsai N., Taylor R., Ramji A., Cooper C., Dickson R. et al. *JUMP-C: a randomized trial of mericitabine plus pegylated interferon alpha-2a/ribavirin for 24 weeks in treatment-naïve HCV genotype 1/4 patients*. Hepatology, 2013; 58(2):514-23.
74. Gane E.J., Stedman C.A., Hyland R.H. et al. *Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C*. N. Engl. J. Med., 2013; 368(1):34-44.
75. Zeuzem S., Asselah T. et al. *Faldaprevir (BI 201335), BI 207127 and ribavirin oral therapy for treatment-naïve HCV genotype 1: SOUND-C1 final results*. Antivir. Ther., 2013; 18(8):1015-9.
76. Membreno F.E., Espinales J.C., Lawitz E.J. *Cyclophilin inhibitors for hepatitis C therapy*. Clin. Liver Dis., 2013; 17(1):129-39.
77. Pawlostky J-M., Sarin S.K., Foster G. et al. *Alisporivir plus ribavirin is highly effective as interferon-free or interferon-add-on regimen in previously untreated HCV-GT2 or GT3 patients: SVR12 results from VITAL-1 phase 2b study*. J. Hepatol., 2012; 56(Suppl 2):S553.
78. Gal-Tanamy M., Bachmetov L., Ravid A., Koren R. et al. *Vitamin D: an innate antiviral agent suppressing hepatitis C virus in human hepatocytes*. Hepatology, 2011; 54(5):1570-9.
79. Nimer A., Mouch A. *Vitamin D improves viral response in hepatitis C genotype 2-3 naïve patients*. World J. Gastroenterol., 2012; 18(8):800-5.
80. Biermer M., Schlosser B., Fulop B. et al. *High-dose silibinin rescue treatment for HCV-infected patients showing suboptimal virologic response to standard combination therapy*. J. Viral. Hepat., 2012; 19(8): 547-53.
81. Wedemeyer H., Janczewska E., Wlodzimierz M. et al. *Significant improvement of complete EVR in HCVAC phase II clinical trial when adding TG4040 therapeutic vaccine to PEGIFN alfa-2A and ribavirin*. J. Hepatol., 2012; 56(Suppl 2):S552.