

ABRAM, Kamila, BANAŚ, Patryk, ADAMUS, Justyna, PIERZCHAŁA, Jakub Rafał, BEDNARZ, Katarzyna, SOBAŃSKA, Natalia, BANASIAK, Aleksandra Paulina, TEICHMAN, Rafał, KASPROWICZ, Jakub & HYJEK, Michał. DAA - directly acting antivirals - as a new, more efficient solution of the chronic hepatitis C treatment and theirs various application. Journal of Education, Health and Sport. 2023;13(3):200–206. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.03.029>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41811>  
<https://zenodo.org/record/7600590>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 11.01.2023. Revised: 17.01.2023. Accepted: 02.02.2023.

## DAA - directly acting antivirals - as a new, more efficient solution of the chronic hepatitis C treatment and theirs various application

### DAA - directly acting antivirals - jako nowe, bardziej efektywne rozwiązanie leczenia przewlekłego WZW C i ich różnorodne zastosowanie

Kamila Abram

SPZOZ MSWiA w Katowicach im .Sierżanta Grzegorza Załogi w Katowicach

<https://orcid.org/0000-0003-1093-706X> | [abram.kamila@gmail.com](mailto:abram.kamila@gmail.com)

Patryk Banaś

Szpital Zakonu Bonifratrów pw. Aniołów Stróżów w Katowicach

<https://orcid.org/0000-0002-6531-6941> | [pa1tryk@gmail.com](mailto:pa1tryk@gmail.com)

Justyna Adamus

Zespół Szpitali Miejskich w Chorzowie

<https://orcid.org/0000-0002-3957-5149> | [justyna.adamus@onet.eu](mailto:justyna.adamus@onet.eu)

Jakub Rafał Pierzchała

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-8833-8086> | [pierzchalakuba@gmail.com](mailto:pierzchalakuba@gmail.com)

Katarzyna Bednarz

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 1 imienia Fryderyka Chopina w Rzeszowie

<https://orcid.org/0000-0001-9577-7039> | [bedn.katarzyna@gmail.com](mailto:bedn.katarzyna@gmail.com)

Natalia Sobańska

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 1 imienia Fryderyka Chopina w Rzeszowie

<https://orcid.org/0000-0001-6384-7514> | [n.sobanska1995@gmail.com](mailto:n.sobanska1995@gmail.com)

Aleksandra Paulina Banasiak

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0001-7293-1451> | [olaabanasiak@gmail.com](mailto:olaabanasiak@gmail.com)

Rafał Teichman

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 1 imienia Fryderyka Chopina w Rzeszowie

<https://orcid.org/0000-0001-7853-4879> | [rafalteichman@gmail.com](mailto:rafalteichman@gmail.com)

Jakub Kasprowicz

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-0425-1670> | [kasprowicz1996@gmail.com](mailto:kasprowicz1996@gmail.com)

Michał Hyjek

Independent Public Clinical Hospital No.1 in Lublin

<https://orcid.org/0000-0002-6020-0165> | [m.hyjek17@gmail.com](mailto:m.hyjek17@gmail.com)

## Abstract

### Introduction

Cirrhosis is a condition in which the liver becomes fibrotic following damage to the liver and transforms the architecture of the organ into regenerative nodules. The disease is caused 30% by HCV infection, resulting in a risk of severe complications and death. Since the use of direct-acting antivirals ( DAAs) for the treatment of chronic HCV, sustained virological response (SVR) rates have begun to increase, even in treatment-resistant cases. Studies have also shown that DAAs may have applications in other viral diseases and even In the treatment of breast cancer.

### **Aim of the study**

The purpose of our study was to review scientific articles to show the efficiency and potential use of DAAs in the treatment of chronic HCV, and to identify possible directions for further research.

### **Methods and materials**

We reviewed the English literature in the PubMed, using the key words: "simeprevir" ; "sofosbuvir" ; "velpatasvir" ; "telaprevir" ; "chronic hepatitis C".

### **Results**

Studies have shown that the therapeutic regimens currently being designed with (DAAs) offer the possibility of treating almost the entire population with hepatitis C, while reducing side effects of interferon therapy such as increased AST, ALT activities, diarrhoea, vomiting, nausea and depression. They remain effective and tolerable, regardless of the stage of cirrhosis and associated serious co-morbidities. Analysis of studies shows, that DAAs also show efficacy against other disease such as breast cancer, MRSA infections, SARS-CoV-2 or flavivirus infection.

### **Conclusion**

All (DAAs) are effective in the treatment of patients with HCV, including cirrhosis. They result in significant improvements in prognosis and clinical outcomes. Promising results have been obtained in published data on the effect of DAAs against disease entities other than HCV, suggesting the rationale for future clinical trials to further the hypothesis of the increased potential of these drugs.

**Key words:** „simeprevir”; „sofosbuvir”; „velpatasvir”; „telaprevir”; „chronic hepatitis C”

### **Abstrakt**

#### **Wstęp**

Marskość wątroby jest stanem, w którym w następstwie jej uszkodzenia dochodzi do włóknienia i przekształcenia architektury narządu w guzki regeneracyjne. Choroba ta w 30% spowodowana jest zakażeniem HCV, co skutkuje ryzykiem wystąpienia ciężkich powikłań i zgonu. Od czasu zastosowania bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych ( DAAs) w leczeniu przewlekłego HCV, wskaźniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) zaczęły wzrastać, nawet w przypadkach opornych na leczenie. Badania wykazały również, że DAAs mogą mieć zastosowanie w innych chorobach wirusowych, a nawet w leczeniu raka piersi.

#### **Cel badania**

Celem pracy było dokonanie przeglądu artykułów naukowych pod kątem skuteczności i możliwości wykorzystania DAAs w leczeniu przewlekłego HCV oraz wskazanie możliwych kierunków dalszych badań.

#### **Metody i materiały**

Dokonałmy przeglądu piśmiennictwa w języku angielskim w PubMed, używając słów kluczowych: "simeprevir" ; "sofosbuvir" ; "velpatasvir" ; "telaprevir" ; "przewlekłe zapalenie wątroby typu C".

#### **Wyniki**

Badania wykazały, że obecnie projektowane schematy terapeutyczne z (DAAs) dają możliwość leczenia prawie całej populacji z WZW C, przy jednoczesnym zmniejszeniu działań niepożądanych terapii interferonowej, takich jak wzrost aktywności AST, ALT, biegunka, wymioty, nudności i depresja. Pozostają one skuteczne i tolerowane niezależnie od stopnia zaawansowania marskości wątroby i towarzyszących jej poważnych chorób współistniejących. Analiza wyników badań wskazuje, że DAA wykazują również skuteczność w zwalczaniu innych chorób, takich jak rak piersi, zakażenia MRSA, SARS-CoV-2 czy zakażenia flawiwirusami.

#### **Wnioski**

Wszystkie DAAs są skuteczne w leczeniu pacjentów z HCV, w tym z marskością wątroby. Powodują istotną poprawę rokowania i wyników klinicznych. W opublikowanych danych uzyskano obiecujące wyniki dotyczące działania DAAs wobec innych niż HCV jednostek chorobowych, co sugeruje zasadność prowadzenia w przyszłości badań klinicznych w celu pogłębienia hipotezy o zwiększonym potencjale tych leków.

**Słowa kluczowe:** "simeprevir"; "sofosbuvir"; "velpatasvir"; "telaprevir"; "przewlekłe zapalenie wątroby typu C"

## **I. Wprowadzenie**

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) stanowi istotny problem zdrowia publicznego na całym świecie. W skali globalnej zakażenie HCV dotyczy około 180 milionów osób [1], z czego około 70 milionów jest zakażone przewlekłe [4]. HCV należy do jednej z głównych przyczyn przewlekłych chorób wątroby, skutkujących schyłkową marskością oraz rakiem wątrobowokomórkowym [2]. Długotrwałe zakażenie HCV jest jednym z wiodących wskazań do przeszczepu wątroby [5]. Wirus ten, podobnie jak inne wirusy RNA, charakteryzuje się dużą zmiennością genetyczną generowaną przez wysoki wskaźnik mutacji. Posiada on 8 głównych genotypów 1-8, ale to genotyp 1 jest najbardziej rozpowszechniony na całym świecie, stanowiąc

44% zakażeń HCV. Podtyp 1a wykazuje większą częstość występowania w Stanach Zjednoczonych, a podtyp 1b jest bardziej popularny i rozpoznawany w Europie [3]. Genotyp 1 jest najtrudniejszy do leczenia, gdyż rzadziej niż genotypy 2 i 3 odpowiada na terapię [11]. Dane doświadczalne i kliniczne przemawiają za związkiem przyczynowym wielu manifestacji pozawątrobowych i zakażenia HCV, do których należą: cukrzyca typu 2, mieszana krioglobulinemia, chłoniaki nieziarnicze (NHL), choroby układu krążenia, choroby neurologiczne i psychiatryczne [7]. W literaturze medycznej można spotkać się również z doniesieniami o tym, że wirus jest w stanie wywołać kilka autoimmunologicznych zaburzeń reumatycznych takich jak: zapalenie naczyń, zespół suchości, zapalenie stawów i fibromialgię [6]. U 60%-80% pacjentów zakażenie przechodzi w stan przewlekły, a przewlekłe zapalenie wątroby typu C definiuje się jako obecność HCV RNA w surowicy krwi przez okres co najmniej 6 miesięcy [4]. Celem leczenia HCV jest osiągnięcie i utrzymanie niewykrywalnego poziomu HCV RNA dwanaście tygodni po zakończeniu terapii. Jest to tak zwana trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) [13]. W ciągu ostatnich dwóch dekad rybawiryna stała się integralnym elementem leczenia zakażenia HCV, gdyż wykazano, że poprawia ona skuteczność pegylowanego interferonu. Jednak z powodu ograniczających działanie działań niepożądanych i jej dodatkowej toksyczności w stosunku do interferonu, trwały poszukiwania schematów wolnych od interferonu i rybawiryny. Ponad pięć lat temu leczenie przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C zostało odmienione dzięki wprowadzeniu całkowicie doustnych leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu (DAA) [8]. Wprowadzenie preparatów, które mają działanie wewnątrzkomórkowe, ponieważ bezpośrednio wpływają na proces replikacji HCV stanowiło ogromny postęp w hepatologii. Obecne cele leków DAA (directly acting antivirals) skupiają się na białku NS3/4A (proteaza), białku NS5B (polimeraza) oraz na białku NS5A [9].

## II. Cel pracy

Celem naszej pracy był przegląd artykułów naukowych i przedstawienie skuteczności, bezpieczeństwa oraz potencjalnych możliwości zastosowania doustnych bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych w leczeniu przewlekłego HCV, a także wskazanie możliwych kierunków dalszych badań naukowych.

## III. Materiały i metody

Dokonaliśmy przeglądu literatury w bazie danych PubMed, używając słów kluczy: "simeprevir"; "sofosbuvir"; "velpatasvir"; "telaprevir"; "chronic hepatitis C".

## IV. Wyniki - opis stanu wiedzy

### IVA. DAA I generacji: boceprevir i telaprevir – inhibitory NS3/4A.

W 2011r. FDA zatwierdziło pierwsze inhibitory NS3/4A proteazy w połączeniu z PEG-IFN $\alpha$  i RBV do stosowania u dorosłych pacjentów przewlekłe zakażonych genotypem 1 HCV. W wynikach badań III fazy wykazano, że potrójna terapia z użyciem bocepreviru lub telapreviru oraz PEG-IFN $\alpha$  i RBV zwiększyła wskaźniki SVR, tak zwanej trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR, sustained virological response) z 30%-40% w przypadku samego PEG-IFN $\alpha$  i RBV do 65%-76%. Połączenie bocepreviru lub telapreviru z PEG-IFN $\alpha$  z lub bez RBV zwiększało działanie anty-HCV i zmniejszało powstawanie oporności. Chociaż te dwa leki były dość dobrze tolerowane, ciągła obecność PEG-IFN $\alpha$  i RBV w schemacie łączonym poważnie ograniczyła ich przydatność kliniczną [9]. Jednak leczenie to, z powodu licznych objawów ubocznych, a także wysokich kosztów przestało być rekomendowane w większości krajów na świecie. Teleprevir był pierwszym opracowanym lekiem, ale ciężkie dermatologiczne działania niepożądane i toksyczność wątroby ograniczyły jego zastosowanie [11].

### IVB. DAA II generacji: simeprevir – inhibitor NS3/4A.

Simeprevir jest wysoce specyficznym i silnym inhibitorem proteazy HCV NS3/4A. Został zatwierdzony do użytku klinicznego przez FDA w 2013r. [9]. Wykazuje działanie synergistyczne z interferonem- $\alpha$  i inhibitorem HCV NS5B oraz działa addytywnie z rybawiryną w replikujących komórkach HCV. W międzynarodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy IIb ASPIRE oceniano skuteczność, tolerancję i bezpieczeństwo simepreviru w skojarzeniu z PEG-IFN $\alpha$  i RBV u pacjentów z genotypem 1 HCV, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peginterferonem/rybawiryną. Wskaźniki SVR były wyższe u pacjentów leczonych simeprevirem w porównaniu z kontrolą, niezależnie od subgenotypu HCV i były ogólnie wyższe w przypadku stosowania simepreviru w dawce 150 mg niż simepreviru w dawce 100 mg. U pacjentów otrzymujących simeprevir 150 mg, pacjenci z genotypem HCV 1a i 1b mieli odpowiednio 63,1% i 80,4% odsetków SVR. Pacjenci z marskością wątroby leczeni simeprevirem 150 mg osiągnęli odsetki SVR wynoszące odpowiednio 73%, 82% i 31% w przypadku wcześniejszego nawrotu, wcześniejszej częściowej odpowiedzi i wcześniejszej zerowej odpowiedzi, w porównaniu z 0% dla pacjentów z grupy kontrolnej. Wyniki powyższego badania sugerują, że simeprevir może przynieść korzyści u osób, które wcześniej nie odpowiedziały na leczenie i mają zaawansowane stadium zwłóknienia i/lub marskości wątroby. W pierwszych tygodniach leczenia simeprevirem zaobserwowano łagodną

i przemijającą hiperbilirubinemię, bez nieprawidłowości aminotransferaz w surowicy. W badaniach in vitro wykazano, że simeprevir jest inhibitorem transporterów bilirubiny OATP1B1 i MRP2 i jest to przyczyną hiperbilirubinemii [10]. W zatwierdzonej przez FDA etykiecie leku dla simepreviru podano, że należy go stosować wyłącznie w połączeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi, takimi jak PEG-IFN $\alpha$  i rybawiryna; lub w połączeniu z sofosbuvirem (inhibitorem polimerazy NS5B nukleotydu HCV). Simeprevir został zatwierdzony do stosowania w leczeniu dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C – spowodowanym zakażeniem genotypem 1 lub 4 HCV [11]. W badaniach udowodniono, że simeprevir nie jest zalecany dla pacjentów z genotypem 1a, u których występuje podstawowa mutacja oporności Q80K, ponieważ mają oni bardzo małe szanse na osiągnięciu SVR [12].

#### **IVC. DAA II generacji: sofosbuvir – inhibitor polimerazy NS5B.**

Sofosbuvir jest analogiem nukleotydom, który hamuje polimerazę HCV NS5B. Aktywne miejsce cząsteczki NS5B występuje we wszystkich genotypach HCV, co tłumaczy pangenotypowe działanie sofosbuviru [4]. Sofosbuvir pierwotnie został zarejestrowany przez FDA w grudniu 2013 roku w połączeniu z PEG-IFN $\alpha$  i RBV dla genotypów 1 i 4 oraz w połączeniu z RBV dla genotypów 2 i 3. Badanie NEUTRINO było otwartym, wielośrodkowym badaniem z udziałem pacjentów z genotypami 1 i 4-6. Pacjenci otrzymywali przez 12 tygodni sofosbuvir (400 mg na dobę) z RBV zależną od masy ciała, plus cotygodniowy PEG-IFN $\alpha$  (180  $\mu$ g). Odsetek SVR w 12 tygodniu po leczeniu wyniósł 92% (genotyp 1a) vs 82% (genotyp 1b). Sofosbuvir stanowi również podstawę leczenia genotypów 2-4 HCV. Powinien być podawany przez 12-16 tygodni w połączeniu z RBV u pacjentów z genotypem 2 z lub bez rozwiniętej marskości wątroby. Pacjenci wcześniej nie poddawani leczeniu osiągnęli SVR >90%, vs pacjenci uprzednio leczeni SVR > 80%. Pacjenci z genotypem 3 wymagają jednak 24-tygodniowej terapii sofosbuvirem i RBV. Podobnie jak w przypadku genotypu 2, SVR u pacjentów z genotypem 3 wynosi odpowiednio 93% vs 77%. W badaniach II i III fazy pacjenci z genotypem 1, którzy przyjmowali sofosbuvir w połączeniu z innym lekiem z grupy DAA, takim jak inhibitor proteazy NS3-4A simeprevir, lub inhibitory kompleksu replikacyjnego NS5A, ledipasvir lub daclatasvir, osiągnęli wskaźnik trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynoszący ponad 90%. Sofosbuvir jest również skuteczny w ważnej podgrupie pacjentów z HCV, takich jak pacjenci z koinfekcją wirusem HIV [13]. Schematy oparte na sofosbuvirze wydają się być dobrze tolerowane, ale należy zwrócić uwagę na działania niepożądane sofosbuviru w połączeniu z innymi DAA. W badaniu COSMOS ukazano, że zmęczenie i ból głowy były najczęstszymi działaniami niepożądanymi; jednak połączenie simepreviru i sofosbuviru wiązało się również z wystąpieniem świądu (17%), wysypką (11%) i hiperbilirubinemią (7%) [12].

#### **IVD. Sofosbuvir w połączeniu z ledipasvirem – inhibitorem NS5A.**

Przeprowadzono badania kliniczne III fazy z kombinacją sofosbuviru (400 mg) w stałej dawce, z inhibitorem NS5A ledipasvirem (90 mg). W badaniu ION-124 zakwalifikowano pacjentów we wczesnym stadium zwłóknienia wątroby lub bez zwłóknienia, którzy wcześniej nie poddawali się leczeniu. SVR po leczeniu 12-tygodniowym wyniósł 99% u pacjentów bez marskości wątroby i 94% u pacjentów z marskością wątroby. Kolejno, w badaniu ION-225 badano odsetek odpowiedzi po 12 tygodniach vs 24 tygodniach stosowania leku Harvoni (sofosbuvir+ledipasvir) u pacjentów poprzednio poddawanych leczeniu, z marskością lub bez marskości wątroby, włączając w to pacjentów, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia inhibitorami proteazy. Ci historycznie trudni do leczenia pacjenci uzyskali znakomite wskaźniki odpowiedzi, a 24-tygodniowa terapia była lepsza niż 12-tygodniowa (99% vs 94% SVR). W oparciu o te przekonujące dane udowodniono, że sofosbuvir w połączeniu z ledipasvirem są odpowiednie do leczenia zakażenia genotypami 1 i 4 HCV, zarówno u chorych leczonych, a także wcześniej nie poddawanych leczeniu, we wszystkich stadiach zaawansowania przewlekłego zapalenia wątroby typu C. W zbiorczych danych z badań III fazy z zastosowaniem sofosbuviru w połączeniu z ledipasvirem wykazano, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy (11%-17%) i zmęczenie (13%-18%), a bardzo niewielu pacjentów (<1%) wymagało przerwania leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych. Nieprawidłowości laboratoryjne z podwyższeniem poziomu bilirubiny i lipazy odnotowano u 3% pacjentów i mogą one stanowić unikalne działanie niepożądane ledipasviru [12].

#### **IVE. Velpatasvir – inhibitor NS5A.**

Velpatasvir (wcześniej znany jako GS-5816, Gilead Sciences) o aktywności przeciwwirusowej wobec wszystkich genotypów HCV jest pangenotypowym inhibitorem HCV NS5A ostatniej generacji. Sofosbuvir + velpatasvir to schemat w postaci jednej tabletki, stosowanej raz dziennie, który łączy dwie pangenotypowe, silne i o wysokiej barierze genetycznej cząsteczki przeciwwirusowe, zapewniając >95% SVR we wszystkich genotypach HCV przy korzystnym bezpieczeństwie i tolerancji w szerokiej populacji pacjentów, nawet w przypadku zdekomensowanej marskości wątroby. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa połączenia sofosbuviru i velpatasviru została przedstawiona w różnych populacjach pacjentów w serii badań klinicznych III fazy zatytułowanych ASTRAL. W badaniach tych dowiedziono, że wskaźnik SVR był porównywalny wśród

różnych genotypów (98% dla GT1a, 99% dla GT1b, 100% dla GT2, 4 i 6 oraz 97% dla GT5) [14]. W innych trzech randomizowanych badaniach klinicznych badano efekt dodania rybawiryny do sofosbuviru-velpatasviru. Dodanie rybawiryny nie zwiększyło znacząco SVR u pacjentów z genotypem-1 oraz genotypem-2 HCV. Jednak schemat zawierający rybawirynę był lepszy pod względem wskaźnika SVR u pacjentów z genotypem 3 HCV[15].

Do tej pory sofosbuvir i velpatasvir plus RBV jest jedynym zatwierdzonym schematem pangenotypowym dla pacjentów z marskością wątroby związaną z HCV w stopniu Child-Pugh B i Child-Pugh C. Przeprowadzono badania podczas których wykazano, że wskaźniki SVR u pacjentów z marskością wątroby Child-Pugh B i Child-Pugh C otrzymujących SOF/VEL plus RBV przez 12 tygodni wynosiły odpowiednio 91,3% i 80% [16]. Jeśli chodzi o bezpieczeństwo, częstość występowania działań niepożądanych była porównywalna w grupach zawierających i nie zawierających rybawiryny. Prawdopodobieństwo wystąpienia skutków ubocznych takich jak nudności, biegunka, świąd i zmniejszenie stężenia hemoglobiny poniżej 10 g/dl było większe w przypadku schematu zawierającego rybawirynę [17].

#### **IVF. Inne zastosowania DAA.**

##### **Zakażenie wirusem SARS-CoV-2.**

Istnieją doniesienia w literaturze medycznej, że u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 zastosowanie sofosbuviru [25] oraz daklatasviru zwiększa wskaźnik wyleczenia klinicznego do 88,9% w grupie otrzymującej leczenie, w porównaniu do wskaźnika 73,2% w grupie kontrolnej. W analizach zbiorczych wykazano, że grupa leczenia oparta na sofosbuvirze/daklatasvirze była związana z niższym wskaźnikiem przyjęcia na oddziały intensywnej terapii niż grupa standardowej opieki. Osoby otrzymujące leczenie oparte na DAA, odbyły liczbowo krótszy czas pobytu w szpitalu niż grupa kontrolna [18]. Wspomniane badania nie były jedynymi, w których zauważono, że DAA takie jak na przykład asunaprevir mają wpływ na wirusa SARS-CoV-2. W badaniu nad cytopatogennością wirusa SARS-CoV-2 oceniano czy HCV DAAs wykazywały jakąkolwiek aktywność wobec zainfekowanych komórek tymże wirusem. W tym eksperymencie wysunięto wniosek, że asunaprevir obniżał poziom białka SARS-CoV-2 podczas leczenia oraz znacząco zmniejszał uwalnianie wirionów z komórek zakażonych wirusem SARS-CoV-2 [22].

##### **Zakażenie flawwirusami.**

Wirus HCV należy do tego samego gatunku wirusów z rodziny Flaviviridae, co wirus żółtej gorączki (YFV). Lek sofosbuvir wykazał znaczącą aktywność w eksperymentach in vitro i in vivo w leczeniu żółtej gorączki. Ponadto, zaobserwowano znaczące zmniejszenie śmiertelności związanej z YFV, zarówno poprzez ilościowe zmniejszenie zakaźnych fragmentów wirusa i zakażonych komórek, jak i w komórkach wątrobowych zwierząt [19]. W analizach in vitro komórek zakażonych wirusem ZIKV (wirus ZIKA) wykazano, że poprzez hamowanie polimerazy RNA wirusa ZIKV, sofosbuvir osiągnął skuteczność w zróżnicowanych układach komórkowych, takich jak komórki wątrobowe, neuroblastoma, komórki pnia nerwowego i organoidy mózgu[20].

##### **Zakażenie MRSA.**

Staphylococcus aureus jest głównym patogenem człowieka, a pojawienie się S. aureus opornego na metycylinę (MRSA) sprawiło, że zakażenia S. aureus stały się coraz trudniejsze do wyleczenia. Istnieją doniesienia medyczne, w których opisano, że zatwierdzony klinicznie lek przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C simeprevir, miał silną aktywność przeciwbakteryjną wobec MRSA, z minimalnym stężeniem hamującym 2-8 µg/mL. Simeprevir nie indukował łatwo oporności in vitro, znacząco zapobiegał tworzeniu biofilmu S. aureus. Wykazywał on ograniczoną toksyczność w badaniach in vitro i in vivo. Co więcej, simeprevir wykazywał synergistyczne działanie przeciwbakteryjne wobec zarówno typowych, jak i klinicznych szczepów S. aureus. Simeprevir w połączeniu z gentamycyną skutecznie zmniejszał obciążenie bakteryjne w mysim modelu ropnia podskórnego zakażonego MRSA. W wynikach serii doświadczeń wykazano, że działanie simepreviru może polegać na zakłócaniu błon komórkowych bakterii. W tym badaniu zauważono potencjał simepreviru jako środka przeciwdrobnoustrojowego w leczeniu zakażeń MRSA [21].

##### **Rak piersi.**

W badaniu nad oceną wpływu telapreviru na poziom 17β-Estradiolu u osób chorujących na raka piersi, wysunięto wnioski, że zmniejsza on poziom ERα i hamuje proliferację komórek nowotworowych. Wykazano, że telaprevir zmniejsza wewnątrzkomórkowe poziomy ERα, dereguluje sygnalizację E2:ERα i hamuje proliferację indukowaną przez E2 w komórkach raka piersi [23]. Sugeruje to potencjalne wykorzystanie telapreviru w leczeniu pierwotnego i przerzutowego raka piersi [24], lecz warto jednak przeprowadzić więcej badań

klinicznych, które mogłyby ocenić ewentualne działania niepożądane tego leku przed rozpoczęciem badań klinicznych z udziałem ludzi.

## V. Podsumowanie

Stosowanie całkowicie doustnych leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu (DAA) skutkuje wysokim poziomem wskaźnika SVR niezależnie od wieku, płci, wcześniejszego leczenia, stopnia dekomensacji wątroby, czy genotypu HCV, co sugeruje doskonałą skuteczność tych leków w różnych podgrupach pacjentów. W omówionych badaniach naukowych pokazano, że działanie DAA wobec innych jednostek chorobowych niż HCV jest obiecujące. Sugeruje to zasadność przeprowadzenia w przyszłości badań klinicznych, w celu poszerzenia wiedzy na temat innych, możliwych zastosowań tych leków oraz ich działań niepożądanych.

## Bibliografia:

1. Preciado MV, Valva P, Escobar-Gutierrez A, Rahal P, Ruiz-Tovar K, Yamasaki L, Vazquez-Chacon C, Martinez-Guarneros A, Carpio-Pedroza JC, Fonseca-Coronado S, Cruz-Rivera M. Hepatitis C virus molecular evolution: transmission, disease progression and antiviral therapy. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 21;20(43):15992-6013. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.15992. PMID: 25473152; PMCID: PMC4239486.
2. Cuthbert JA. Hepatitis C: progress and problems. *Clin Microbiol Rev*. 1994 Oct;7(4):505-32. doi: 10.1128/CMR.7.4.505. PMID: 7834603; PMCID: PMC358339.
3. Martinez MA, Franco S. Therapy Implications of Hepatitis C Virus Genetic Diversity. *Viruses*. 2020 Dec 29;13(1):41. doi: 10.3390/v13010041. PMID: 33383891; PMCID: PMC7824680.
4. Laursen TL, Sandahl TD, Kazankov K, George J, Grønbaek H. Liver-related effects of chronic hepatitis C antiviral treatment. *World J Gastroenterol*. 2020 Jun 14;26(22):2931-2947. doi: 10.3748/wjg.v26.i22.2931. PMID: 32587440; PMCID: PMC7304101.
5. Sugawara Y, Hibi T. Direct-acting agents for hepatitis C virus before and after liver transplantation. *Biosci Trends*. 2018 Jan 9;11(6):606-611. doi: 10.5582/bst.2017.01293. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29238003.
6. Palazzi C, D'Amico E, D'Angelo S, Gilio M, Olivieri I. Rheumatic manifestations of hepatitis C virus chronic infection: Indications for a correct diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 28;22(4):1405-10. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1405. PMID: 26819509; PMCID: PMC4721975.
7. Mazzaro C, Quartuccio L, Adinolfi LE, Roccatello D, Pozzato G, Nevola R, Tonizzo M, Gitto S, Andreone P, Gattei V. A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy. *Viruses*. 2021 Nov 9;13(11):2249. doi: 10.3390/v13112249. PMID: 34835054; PMCID: PMC8619859.
8. Feld JJ, Jacobson IM, Sulkowski MS, Poordad F, Tatch F, Pawlotsky JM. Ribavirin revisited in the era of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Liver Int*. 2017 Jan;37(1):5-18. doi: 10.1111/liv.13212. Epub 2016 Sep 29. PMID: 27473533; PMCID: PMC5216450.
9. Zhang X. Direct anti-HCV agents. *Acta Pharm Sin B*. 2016 Jan;6(1):26-31. doi: 10.1016/j.apsb.2015.09.008. Epub 2015 Nov 24. PMID: 26904396; PMCID: PMC4724659.
10. Kanda T, Nakamoto S, Wu S, Yokosuka O. New treatments for genotype 1 chronic hepatitis C - focus on simeprevir. *Ther Clin Risk Manag*. 2014 May 24;10:387-94. doi: 10.2147/TCRM.S50170. PMID: 24920913; PMCID: PMC4043814.
11. Dean L. Simeprevir Therapy and *IFNL3* Genotype. 2016 Sep 15 [updated 2020 Jul 15]. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. PMID: 28520373.
12. Noell BC, Besur SV, deLemos AS. Changing the face of hepatitis C management - the design and development of sofosbuvir. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Apr 24;9:2367-74. doi: 10.2147/DDDT.S65255. PMID: 25987834; PMCID: PMC4422286.
13. Rosenthal ES, Kottlilil S, Polis MA. Sofosbuvir and ledipasvir for HIV/HCV co-infected patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(5):743-9. doi: 10.1517/14656566.2016.1157580. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26898158; PMCID: PMC4930150.
14. Zignego AL, Monti M, Gragnani L. Sofosbuvir/Velpatasvir for the treatment of Hepatitis C Virus infection. *Acta Biomed*. 2018 Oct 8;89(3):321-331. doi: 10.23750/abm.v89i3.7718. PMID: 30333452; PMCID: PMC6502110.
15. Ren XD, Fu X, He YQ, Li CY, Guo M, Qiao M. Safety and efficacy of sofosbuvir-velpatasvir: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Oct 21;101(42):e31183. doi: 10.1097/MD.00000000000031183. PMID: 36281168; PMCID: PMC9592351.

16. Liu CH, Chen CY, Su WW, Liu CJ, Lo CC, et al. Sofosbuvir/velpatasvir plus ribavirin for Child-Pugh B and Child-Pugh C hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Mol Hepatol*. 2021 Oct;27(4):575-588. doi: 10.3350/cmh.2021.0155. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34255961; PMCID: PMC8524072.
17. Ahmed H, Abushouk AI, Attia A, Gadelkarim M, Gabr M, Negida A, Abdel-Daim MM. Safety and efficacy of sofosbuvir plus velpatasvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*. 2018 Mar-Apr;11(2):156-164. doi: 10.1016/j.jiph.2017.09.004. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28970099.
18. Chan HT, Chao CM, Lai CC. Sofosbuvir/daclatasvir in the treatment of COVID-19 infection: A meta-analysis. *J Infect*. 2021 Apr;82(4):e34-e35. doi: 10.1016/j.jinf.2020.12.021. Epub 2020 Dec 26. PMID: 33373651; PMCID: PMC7764469.
19. de Freitas CS, Higa LM, Sacramento CQ, Ferreira AC, Reis PA, Delvecchio R, Monteiro FL, Barbosa-Lima G, James Westgarth H, Vieira YR, Mattos M, Rocha N, Hoelz LVB, Leme RPP, Bastos MM, Rodrigues GOL, Lopes CEM, Queiroz-Junior CM, Lima CX, Costa VV, Teixeira MM, Bozza FA, Bozza PT, Boechat N, Tanuri A, Souza TML. Yellow fever virus is susceptible to sofosbuvir both in vitro and in vivo. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Jan 30;13(1):e0007072. doi: 10.1371/journal.pntd.0007072. PMID: 30699122; PMCID: PMC6375661.
20. Siqueira-Batista R, De Souza Bayão T, Do Carmo Cupertino M, Alfred Joseph Mayers N, Patrícia Gomes A. Sofosbuvir use for yellow fever: a new perspective treatment. *Pathog Glob Health*. 2019 Jul;113(5):207-208. doi: 10.1080/20477724.2019.1679556. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31613184; PMCID: PMC6882495.
21. Li Y, She P, Xu L, Liu Y, Liu S, Li Z, Yang Y, Li L, Hussain Z, Wu Y. Anti-hepatitis C virus drug simeprevir: a promising antimicrobial agent against MRSA. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2022 Apr;106(7):2689-2702. doi: 10.1007/s00253-022-11878-2. Epub 2022 Mar 26. PMID: 35338386.
22. Lim YS, Nguyen LP, Lee GH, Lee SG, Lyoo KS, Kim B, Hwang SB. Asunaprevir, a Potent Hepatitis C Virus Protease Inhibitor, Blocks SARS-CoV-2 Propagation. *Mol Cells*. 2021 Sep 30;44(9):688-695. doi: 10.14348/molcells.2021.0076. PMID: 34518443; PMCID: PMC8490202.
23. Bartoloni S, Leone S, Acconcia F. Unexpected Impact of a Hepatitis C Virus Inhibitor on 17 $\beta$ -Estradiol Signaling in Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020 May 12;21(10):3418. doi: 10.3390/ijms21103418. PMID: 32408555; PMCID: PMC7279444.
24. Bartoloni S, Leone S, Pescatori S, Cipolletti M, Acconcia F. The antiviral drug telaprevir induces cell death by reducing FOXA1 expression in estrogen receptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ )-positive breast cancer cells. *Mol Oncol*. 2022 Oct;16(19):3568-3584. doi: 10.1002/1878-0261.13303. Epub 2022 Sep 3. PMID: 36056637; PMCID: PMC9533686.
25. Nourian A, Khalili H. Sofosbuvir as a potential option for the treatment of COVID-19. *Acta Biomed*. 2020 May 11;91(2):236-238. doi: 10.23750/abm.v91i2.9609. PMID: 32420958; PMCID: PMC7569608.