

Nejnovější přístupy k léčbě hepatitidy C, reálná naděje k její eliminaci?

Luděk Beneš

Významný pokrok v léčbě hepatitidy C, reálná naděje úspěšné léčby. Nejnovější používaná léčiva a současné možnosti léčby.

Klíčová slova: antivirotika, hepatitida C, nejnovější léčiva, chemická struktura, farmakologická účinnost, nežádoucí účinky, úspěšnost léčby.

Newest approaches for the treatment of Hepatitis C, is there a real chance of curing it?

Significant advance in the treatment of Hepatitis C, real chance of a succesful treatment. Introduction of new medications and current available methods for pharmacotherapy.

Key words: antivirotics, Hepatitis C, newest medications, chemical structure, pharmacological efficacy, undesirable effects, effectiveness of treatment.

Úvod

Od prvního přenosu viru hepatitidy C při transfuzi krve uplynulo již více než 50 let. Teprve však uprostřed roku 1970 H. J. Alter a jeho tým popsali posttransfuzní přenos hepatitidy, která nebyla ani typu A nebo B. Byl identifikován virus nazvaný původně jako *non-A, non-B hepatitis*. Po více než deseti letech (1987) M. Houghton, Qui-Lim Choo a G. Kuo v rámci spolupráce s dalšími (D. W. Bradley) použili novou metodu.

Vakcína proti hepatitidě C dosud neexistuje a současná medicína nemá v rukou dostatečný prostředek pro její léčbu s ohledem na toxicitu a účinnost. Původní aplikace interferonu α byla prakticky bez výsledku. Statisticky zaznamenaná úspěšnost byla kolem 17 %, což je vlastně horší výsledek než placebový efekt. Kombinace s antivirotikem ribavirinem již byla mnohem výhodnější. Úspěšnost léčby byla až 27 %. Často bohužel docházelo k nežádoucím účinkům, jakými jsou deprese, hemolytická anémie nebo horečky. Podrobněji jsou popsány v práci (1).

Výzkum v této oblasti je velmi dynamický a snaží se využít nových poznatků molekulární

biologie, genetiky a biochemie, což usnadňuje sofistikovanější přístup.

Hepatitida C vyžaduje intracelulární pocho-
dy na replikaci virů. Genetická informace viru hepatitidy C (HCV) je uložena v jediné molekule RNA o velikosti 9,6 kb. Polyprotein HCV je hostitelovými proteázami štěpen na 10 jednotlivých proteinů. Genom HCV je prakticky znám a produkuje jeden protein asi o 3 011 aminokyselinách. Polyprotein je proteolytickým procesem virových a buněčných proteáz, které produkují tři strukturální a sedm nestrukturálních (NS) proteinů. HCV kóduje dvě proteázy NS2 cysteinové autoproteázy a NS3-4A serinové proteázy, RNA replikace je závislá na RNA proteáze NS5B, která produkuje negativní vlákno RNA meziprojektu. Nově vzniklý genom je zodpovědný za replikaci nové virové částice. Vzhledem k diferencím HCV izolantů je virus hepatitidy C zařazen do šesti genotypů. Infekce jednoho genotypu neodpovídá imunitě jiného. Dochází pravděpodobně k určité konkurenci, a tím i většinou nemožnosti stejné medikace a léčby (2).

Jedním z problémů při vývoji antivirotik je právě variabilita genomu virů a následně i anti-

genních vlastností. U HCV je speciálně variabilita způsobena velkou chybovostí RNA dependentní polymerázy, která generuje mutace ve strukturálních i funkčních proteinech viru. To však udržuje určitou genomovou plasticitu a je důvodem, že nelze jednoduše vyvinout např. účinnou vakcínu. V různých stadiích klinického zkoušení je několik desítek typů vakcín, stovky chemických sloučenin, převážně typu krátkých peptidů a též potenciálních biologických léčiv.

Do praxe byla rychle zavedena léčiva s výhodnější dostupností a prodlouženými dávkovacími intervaly, která jsou navázána na polymer polyethylenglykol. Jedná se o pegylované interferony: INF 2a, 2b (např. Pegasys®, Peginteron®), zavedené do klinického výzkumu v r. 2003 a do praxe v letech 2004–2006.

Kombinace pegylovaného interferonu s ribavirinem byla již terapeuticky velmi výhodná. Léčebný efekt se zvýšil až na 50 %.

Antivirotický působící látky proti HCV jsou dnes rozdělovány podle mechanismu účinku na:

■ *inhibitory proteázy NS3–4A*: blokují HCV proteázu genotypu 1 i genotypu 2: telaprevir (Vertex), boceprevir (Merck) a řada dalších

látek, které jsou buď již schváleny k použití FDA i EMA nebo v pokročilé fázi klinického studia

- **inhibitory nukleosid/nukleotid analogů RdRp:** inhibují dideoxynukleosid trifosfát do RNA genomu: RG 7128 (Genentech-Roche), IDX184 (Idenix®), PSI-7977 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset)
- **nenukleosidové inhibitory RdRp:** např. tegobuvir (Gilead), filibuvir (Pfizer)
- **inhibitory NS5A:** ledipasvir
- **inhibitory cyklofilinu:** jsou analogy cyklosporinu, ale se ztrátou imunomodulačních vlastností cyklosporinu A. Blokují peptidylprolyl cis-trans isomerázovou aktivitu jako důležitou roli při replikaci viru: alisporivir (Novartis), SCY-465 (Scynexis).

V posledních rocích se objevila i léčba z oblasti biofarmaceutik. Jedná se o bavituximab (dříve Tarvacin) údajně redukcí hladinu HCV s 83% úspěšností. V dávce 3 mg/kg snižuje hladinu HCV RNA (označuje výšku antivirální aktivity), a to již po třech dnech od zahájení léčby.

Statistiky úspěšnost neuvádějí, resp. klinické studie nejsou kompletní nebo nebyly uveřejněny.

Účinná léčba nebo značné zlepšení pacientů s HCV nastává po dlouhodobém podávání silybininu (extraktu z ostropestřce mariánského, např. Lagosa®) ve vysokých dávkách až 10x překračujících u nás obvykle podávané denní dávky, kyseliny α -lipoové (např. Thioctacid® 600 mg/den) a selenu (50–1 000 μ g/den).

Iniciátor této léčby (4) předpokládá antioxidační účinky silybininu, doplňování SH skupin,

resp. cysteinu, do glutathionu a dalších fyziologicky obranných antioxidačních systémů. Význam doplnění selenu se považuje za důležitý zvláště z důvodů tvorby a funkce metaloenzymů, jejichž produkce ve starším věku je značně utlumena nebo zcela chybí a může být příčinou vzniku mnoha nemocí. Místo kyseliny α -lipoové lze zřejmě použít N-acetyl-L-cystein (ACC®). Navíc v kombinaci s melatoninem zlepšuje metabolické systémy, především typu cytochromu P-450 a dalších (1).

Přes tyto léčebné úspěchy léčba virové hepatitidy C nebyla a dosud není vždy uspokojivá.

Bohužel množství nakažených virem hepatitidy C je nesmírně velké. Uvádí se, že je na světě nakaženo virem hepatitidy C více než 170 mil. obyvatel. Jiné prameny však uvádějí až 300 mil. osob. Bez účinné léčby čelí vážnému riziku cirhózy jater a následnému selhání tohoto životně důležitého orgánu. Se žloutenkou typu C se pojí vysoké riziko rakoviny jater. Ročně umírá v celém světě asi půl milionu lidí. Onemocnění hepatitidou C tak dostihlo v rozsahu smrtelných následků vyhlášené zabijáky, jakými jsou TBC nebo malárie. U většiny pacientů s HCV (asi 60%) se jedná o genotyp 1.

Kromě alternativní léčby, zvláště používání ostropestřce mariánského v různých formách, případně dalších látek, se statisticky významnou ukázala teprve léčba pegylovaným interferonem v kombinaci s ribavirinem.

Na tomto místě je snad důležité upozornit, že látky biologického charakteru nemusí být vždy od různých firem totožné. Příkladem je jedno z nejprodávanějších léčiv EPA-erythropoetin. Analýzou vysoce účinnou dvourozměrnou

mikrokapilární elektroforézou se ukázalo, že erythropoetin není vždy totožný s původně zavedeným erythropoetinem skupinou Genentech. Je nasnadě, že podobná situace může nastat i u dalších biologických léčiv vyráběných různými firmami.

Dodnes jsou uvedeny typy hepatitid A, B, C, D, E a G. Přehled je uveden v řadě prací, např. (1).

Hepatitida C většinou přechází z akutní formy do formy chronické, s následnou fibrózou, tvorbou vazivových tkání, ale i do dalších zdravotních komplikací. Konečným řešením zůstává jen transplantace jater od vhodného dárce. Tento chirurgický zásah však patří vůbec k nejobtížnějším a též vysoce rizikovým. Pochopitelně je operace i finančně velmi náročná a v ČR úspěšně zvládnutelná jen na několika pracovištích.

Výzkum léčiv je veden několika směry, což vyplývá z Tab. 1

Ukázalo se, že úspěšnost léčby stoupá s vývojem inhibitorů, v první generaci inhibitorů proteáz, jakými jsou např. telaprevir a boceprevir, v další generaci simeprevir, asunaprevir, faldaprevir a další.

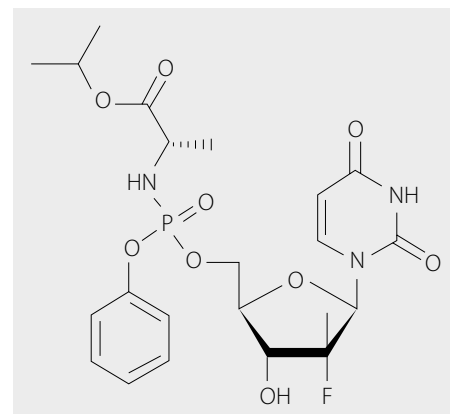
Jako velmi účinné látky byly vyvinuty polymerázové inhibitory, např. sofosbuvir anebo mericitabin. Jinou skupinou účinných látek jsou zvláště NS5A proteinové inhibitory, ke kterým se zařazuje zvláště ledipasvir.

Vzhledem k tomu, že použitím těchto látek dochází k nadějnému průlomům léčby hepatitidy C, zmíníme se o nich podrobněji.

Sofosbuvir

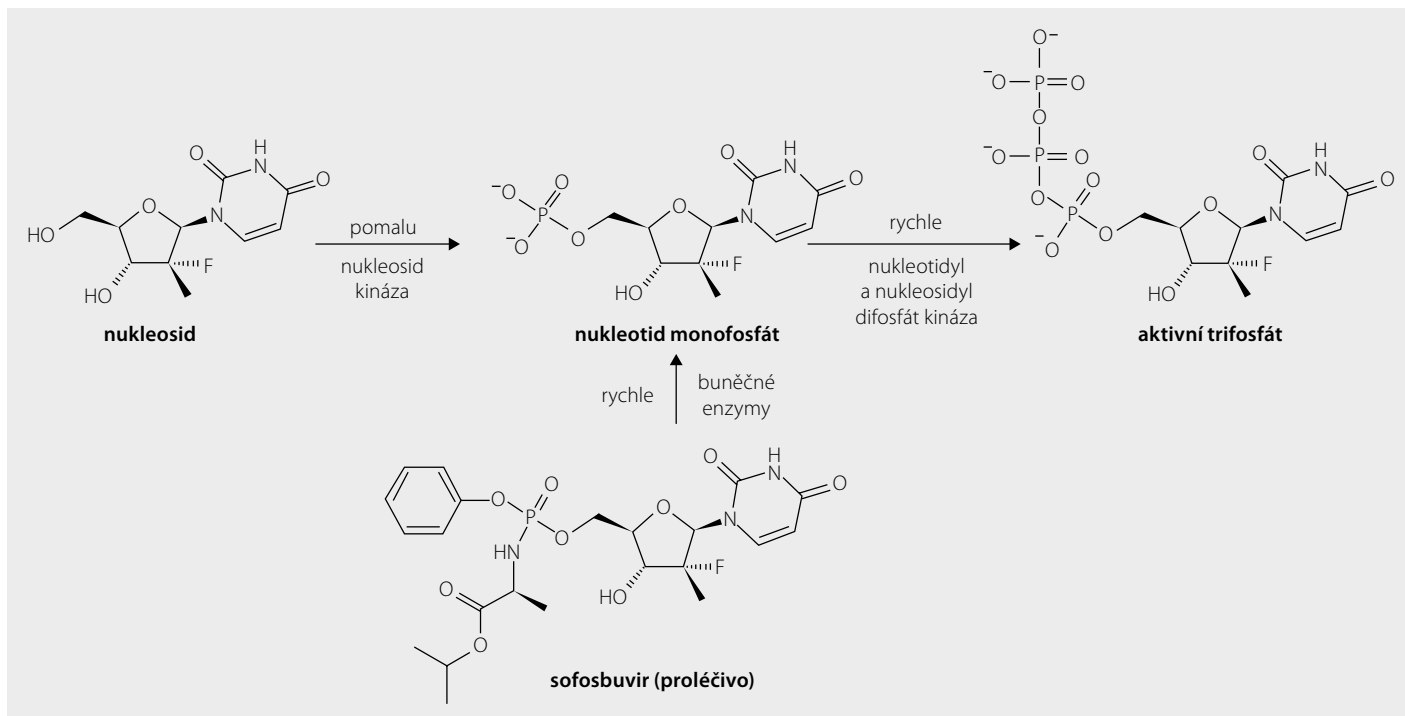
Sofosbuvir (Obr. 1) je nukleosidový pyrimidinový inhibitor. Na trh byl uveden v r. 2013 a je již schváleným léčivem FDA i EMA, tj. i v České republice. Inhibuje RNA polymerázu, která je nezbytným agens pro replikaci viru hepatitidy C. Obsahuje v molekule amid fosforečné kyseliny.

Obr. 1. Chemická struktura sofosbuviru



Tab. 1. Místo pro přímý zásah antivirových látek (5)

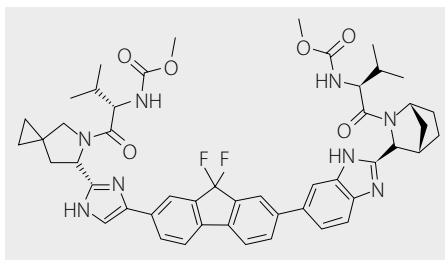
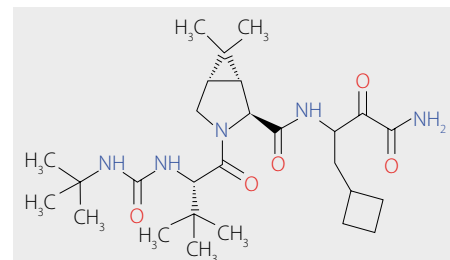
C	E1	E2	p7	NS2	NS3	NS4A	NS4B	NS5A	NS5B
Core	Envelope glycoproteins		Protease		Serine protease	Helicase Serine protease cofactor		Needed for replication assembly	RNA-dependent RNA polymerase
					↓	↓		↓	↓
					NS3-4A protease inhibitors			NS5A inhibitors	NS5B polymerase inhibitors
								↓	↓
								Nucleotide analogs	Non-nucleotide analogs
Characteristic					NS3-4A protease inhibitors	NS5A inhibitors	NS5B polymerase inhibitors, nucleoside analogs	NS5B polymerase inhibitors, non-nucleoside analogs	Cyclophilin inhibitors
Drug					Telaprevir, boceprevir, vaniprevir, simeprevir, asunaprevir, faldaprevir	Daclatasvir	Sofosbuvir, mericitabine	BMS-7991325	Alisporivir

Obr. 2. Schéma mechanismu účinku sofosbuviru

Cukerná složka nukleosidu je pozměněná, obsahuje fluorovaný analog ribosy. Vyvinut byl skupinou Pharmasset a Gilead Sci.

Chemická struktura sofosbuviru je uvedena na Obr. 1.

Na trh byl uveden pod řadou názvů (Sovaldi®, Hepcinat®, Resof®, Hepevir®, SovilHep® a další).

Obr. 3. Chemická struktura ledipasviru**Obr. 4.** Chemická struktura bocepreviru

Mechanismus účinku sofosbuviru

Sofosbuvir je proléčivem, které se na fluorovaný nukleotid buněčnými enzymy biotransformuje, nejprve na monofosfát a pak na antivirově účinný 2'-deoxy-2'-α-fluoro-β-C-methyluridin-5'-trifosfát. Ten je defektivním substrátem pro NS5B protein, který je virální RNA polymerázou. Působí jako inhibitor virální RNA syntézy a zabráňuje jejím reprodukčním cyklům. Tento postup je relativně pomalý. NS5B protein je závislý na RNA polymeráze, kritické pro virální reprodukční cyklus (5).

Velmi úspěšná je léčba HCV v kombinaci s ledipasvirem, event. v další kombinaci s ribavirinem po dobu 12 až 24 týdnů, jak bude uvedeno dále.

Léčbě kromě nežádoucích účinků, které budou ještě vzpomenuť, vadí bohužel velmi vysoké náklady. V USA dosahují až 84–94 000 USD, v EU přibližně 44 tis. EUR a v České republice necelé dva mil. Kč. To je bohužel limitujícím faktorem pro masovější používání této kombinace

pro několik tisíc pacientů. Je na škodu, že si odpovídající pojišťovny neuvědomují nákladnost transplantace jater v porovnání s touto, dosud úspěšnou a relativně krátkodobou léčbou.

Ledipasvir

Další důležitou látkou pro léčbu HCV je již vzpomenuť ledipasvir (Obr. 3). Vyvinutý byl firmou Gilead. Ledipasvir je inhibitorem NS5A proteinu viru hepatitidy C.

Mechanismus účinku je závislý na virálním fosfoproteinu NS5A, na kterém je závislá do značné míry i virální replikace.

Chemicky se jedná o derivát karbamátu.

Velmi výhodná je kombinace ledipasviru se sofosbuvirem. Tato kombinace je dobře tolerována. Jako nežádoucí účinky se udávají zvýšená únava, někdy zvýšená teplota a bolesti hlavy, též kloubů a další účinky individuálně zaznamenané u pacientů. Prozatím nejsou v ČR prozkoumány a statisticky zhodnoceny další nežádoucí účinky. Následkem odlišného mechanismu účinku je

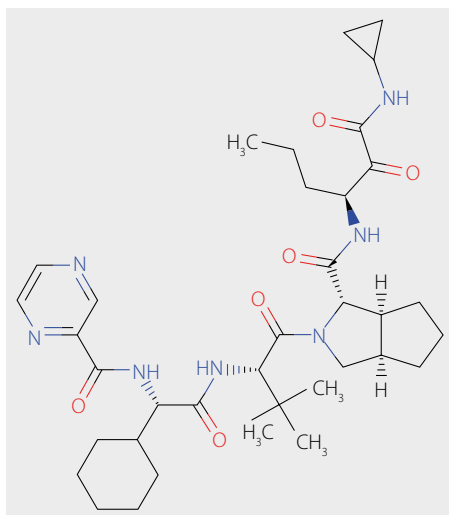
inhibice replikačního komplexu velmi dobrá a terapeutická odpověď na HVC 1 prozatím asi nejvyšší. Úspěšnost léčby je udávána až 96–98%, v kombinaci s ribavirinem až 100%. Proto se většinou doporučuje tato trojkombinace. Ribavirin je guanosin nukleosidovým inhibitorem. Napomáhá potlačení virální reprodukce, snížení virální syntézy a též zesílení imunologické odpovědi.

Další potenciální léčiva

Pochopitelně je výzkum v této oblasti rozsáhlý. Některé práce uvádějí více než 50 látek – potenciálních léčiv HCV v pokročilých stádiích klinického studia. V terapeutickém použití je od roku 2015:

■ **Boceprevir** (Victrelis®) (Obr. 4) je derivát obsahující cyklobutylalaninový zbytek a močovinový fragment, zodpovědný za vazbu na serin 139. Patří do skupiny serinových proteázových inhibitorů NS5A proteázy, podobně jako telaprevir a některé další látky (6). Používá se obvykle, resp. je účinný, na he-

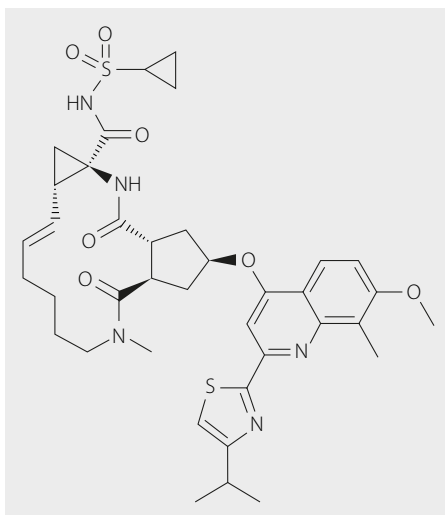
Obr. 5. Chemická struktura telapreviru



patitidu C genotypu 1, a to v trojkombinaci s pegylovaným interferonem a ribavirinem. Obvyklá léčba s kombinací pegylovaných interferonů s ribavirinem s účinností málo nad 50% se s boceprevirem výrazně zlepšila, resp. vyléčených pacientů bylo v průměru 68–75%. Kromě toho se ukázalo, že samotné podávání léků v monoterapii (s boceprevirem i dalšími inhibitory) je spojeno s vysokým rizikem rezistence, která se objevuje již do dvou týdnů od zahájení terapie (7).

- **Telaprevir** (Incivo®) (Obr. 5), je léčivem zavedeným v roce 2011 pro léčbu HCV genotypu 1 (7), a to v kombinaci s pegylovaným interferonem a ribavirinem. Léčba je účinná přibližně v 75%. Snižuje podobně jako boceprevir případné nádory jater a potřebu jejich transplantace. Speciálně působí na HCV cestou inhibice virové NS3-A4 serin proteázy. Účinkuje na virus hepatitidy C genotypu 1. Na jiné genotypy nemá odpovídající terapeutický efekt. Svým působením patří k dalším inhibitorům NS5A proteáz blokujících funkce potřebné pro reprodukci virů. Pegylovaný interferon stimuluje imunitní odpověď proti viru hepatitidy C a pochopitelně i dalších. Ribavirin zlepšuje efektivitu interferonu. Nežádoucím účinkem této trojkombinace je anémie projevující se nízkou hladinou hemoglobinu. Dále bývá uváděna nauzea, diarreha, kožní reakce – kopřivka, svědění a anální diskomfort, a to přibližně u 5% pacientů. Po interferonu je uváděna zvýšená teplota, bolesti hlavy, svalové bolesti a deprese. Ribavirin, kromě anémie, může ovlivňovat reprodukční cyklus, a proto se nedoporučuje těhotným ženám, případně jejich partnerům.

Obr. 6. Chemická struktura simepreviru

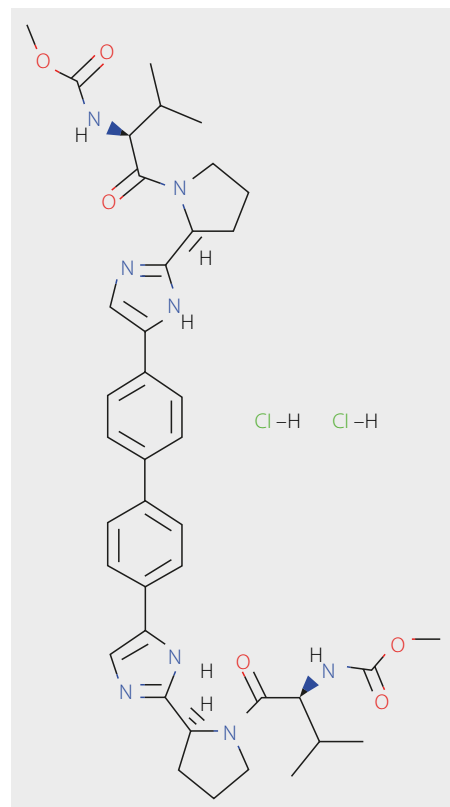


- **Simeprevir** (Olysio®) (Obr. 6), (9) byl v Evropě zaveden v roce 2014 pro léčbu hepatitidy C genotypů 1 a 4. Na genotypy 2, 3, 5 a 6 nepůsobí. Účinkuje přímo na některé stupně životního cyklu HCV, a to cestou proteázového enzymu viru hepatitidy C a zabraňuje jeho reprodukci. Musí být kombinován s jinými léčivy, především pegylovaným interferonem a ribavirinem. Účinky jsou stejné jako u jiných léčiv s touto kombinací a pochopitelně i účinky nežádoucí.

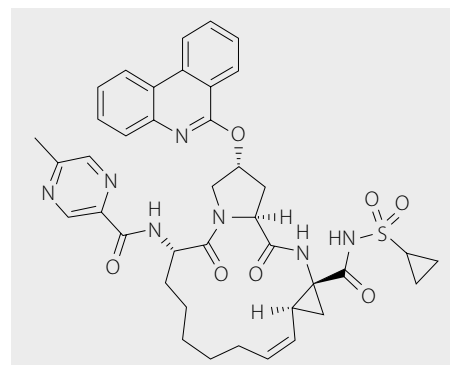
Simeprevir byl vyvinut Medivirem a Johnson & Johnson, Pharmaceutical division Janssen Pharmaceutica. Schválen FDA (10) pro terapii v USA byl v roce 2013.

- **Daklatasvir** (Daklinza®) (Obr. 7). Patří k léčivům proti hepatidě C, genotypu 1, 2, 3 a nebo 4 (11). V Evropě byl zaveden v r. 2014. Působí na zastavení replikace virů HCV cestou inhibice proteinu NS5A. Indikuje se obvykle s dalšími látkami proti HCV, např. se sofosbuvirem nebo proteázovým inhibitorem asunaprevirem a též s kombinací pegylovaného interferonu a ribavirinu. U této látky nejsou

Obr. 7. Chemická struktura daklatasviru

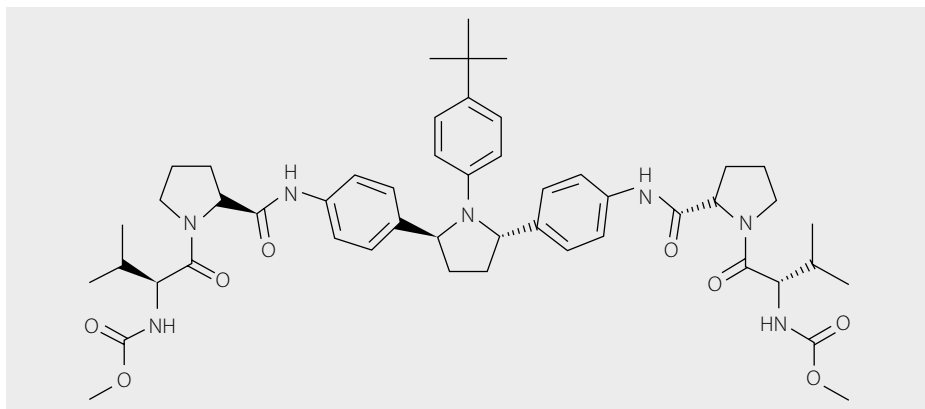


Obr. 8. Chemická struktura paritapreviru



známy prozatím vedlejší účinky. V kombinaci se sofosbuvirem se mohou vyskytnout zvýšená teplota, žaludeční nevolnost a bolesti hlavy. V kombinaci s interferonem a ribavi-

Obr. 9. Chemická struktura ombitasviru



rinem se vyskytují stejné nežádoucí účinky jako u předchozích léčiv v této kombinaci.

■ Paritaprevir/ombitasvir (ritonavir) (Viekirax®) a dasabuvir (Exviera®)

Tato kombinace protivirových látek byla zavedena v Evropě v lednu 2015 (12). Mechanismus účinku spočívá na inhibičním proteázovém účinku paritapreviru (Obr. 8) s malou dávkou ritonaviru (Obr. 11), který je znám již od roku 1996. Je léčivem s vysoce aktivní antiretrovirální aktivitou a jedním z proteázových inhibitorů.

Ombitasvir (Obr. 9) účinkuje cestou replikačního komplexu NS5A a interferuje i s dalšími důležitými HCV proteiny. Dasabuvir (Obr. 10) je nenukleosidový polymerázový inhibitor, blokující cestu replikace HCV. Ukazuje se, že tato kombinace je mnohem efektivnější než samotné látky. Tato kombinace je velmi dobře tolerována. Někdy se vyskytuje zvýšená únava, žaludeční potíže, nespavost, svědivé pocity a vyčerpanost. Pro zlepšení léčby se používá k této kombinaci i ribavirin, ovšem i s jeho nežádoucími účinky, popsány výše.

Většina těchto léčiv se používá v kombinaci s pegylovaným interferonem a ribavirinem. To ovšem vyžaduje u interferonu parenterální aplikaci. Pro pacienta jsou výhodnější léčiva perorální použití.

V současnosti se ukazuje, že velmi výhodná, ne-li nejvýhodnější, je kombinace ledipasviru v dávce 90 mg a sofosbuviru v dávce 400 mg (Harvoni®, Gilead) (15). Tato kombinace je většinou dobře snášena, úspěšnost léčby je podstatně zlepšená a velmi vysoká, jak již bylo uvedeno výše (9), a to u genotypu 1 (nejméně 96 %). Pro pacienty je pochopitelně výhodná perorální aplikace jedné tablety za den a po dobu většinou jen 12 týdnů. Při podávání léčiva 24 týdnů se účinnost ještě zvyšuje, asi až na 99 %. Při sou-

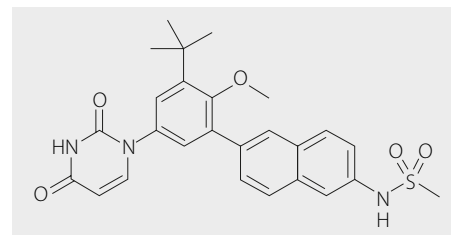
časném podávání ribavirinu byly zaznamenány vedlejší účinky, jakými jsou: zvýšená teplota, bolesti hlavy, nauzea a též insomnie. V kombinaci s ribavirinem je obvykle u části pacientů anémie. Často se proto léčba trojkombinace s ribavirinem přerušuje. U pacientů s cirhózou se uvádí, že je příhodnější aplikace 24 týdnů než dvanáctitýdenní (14).

Na kongresu o hepatitidě C (San Francisco 9. listopad 2015) kromě nejnovějších výsledků terapie HCV byly bohužel uvedeny i různé poruchy, které souvisejí se samotnou infekcí virem hepatitidy C a některé i při terapii novými léčivy. K nejzávažnějším patří neurokognitivní dysfunkce, poruchy spánku, depresivní stavy, zvýšená teplota a celkové snížení kvality života, včetně zvýšené únavnosti, střevních poruch, kožní přecitlivělosti a dalších nežádoucích účinků. Častým průvodcem choroby je též krvácení z jícnových varixů. Menší varixy krvácejí vzácně, větší je nutné léčit nebo je odstranit sklerotizací anebo ligací. Krvácející varixy mají však tendenci k recidivě krvácení. Dalším průvodcem jaterních chorob, a tedy nejen HCV, je ascites, při kterém je zapotřebí zachovat negativní bilanci sodíku a vody. Tyto stavy jsou většinou překonatelné a konečný efekt po vyléčení nebo výrazné eliminaci viru hepatitidy C je nesrovnatelně výhodnější.

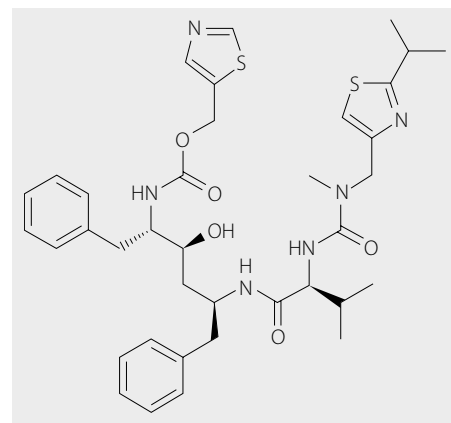
Závěr

Je důležité připomenout, že prakticky všechna léčiva tohoto typu byla vyvinuta na základě nových poznatků molekulární biologie, biochemie, genetiky a samozřejmě chemické syntézy, zajišťující přípravu odpovídajících, většinou velmi náročných molekul. Bez znalosti struktury příslušného viru a zejména jednotlivých jeho částí a molekulárních mechanismů by byl výzkum těchto látek obtížnější a mnohem delší. Poznání struktury a funkce virových mechanismů umožnilo cílený zásah na různé

Obr. 10. Chemická struktura dasabuviru



Obr. 11. Chemická struktura ritonaviru



enzymatické systémy a jejich následnou inhibici. Nasměrování do příslušných funkčních částí viru a přerušení jeho životního cyklu, včetně konečné likvidace virů a jejich působení v organismu pacienta, je dokladem mnohem sofistikovanějšího přístupu k vývoji nových léčiv. Uvedený výzkum byl též základem pro léčbu hepatitidy C a nejen hepatitidy tohoto typu, resp. genotypů, ale i dalších nemocí, které byly dosud terapeuticky jen částečně zvládnutelné nebo dosud nezvládnutelné. Je možné bez nadsázky uvést, že dosavadní léčbu hepatitidy C se tímto způsobem podařilo úspěšně prolomit. Prozatím na škodu léčby je vysoká cena použitých léčiv, která dosud brání jejich širokému použití. Tisíce pacientů z těchto důvodů nejsou léčeni a jsou odkázáni na stále se zhoršující stav a případně na konečnou transplantaci, která je ovšem finančně přinejmenším stejně náročná a často riziková, s nejistým účinkem a většinou i s následnou infekcí operovaného pacienta stejným virem.

LITERATURA

1. Beneš L, Skladaný L. Prakt. lékař. 2012; 8(6): 269–274.
2. Kato N. Genomics 2000; 5(3): 129–151.
3. McGovern B, Abu Dayyeh and R.T. Chung, Hepatology 48: 1700–1712.
4. Berkson BM. Informační články a soukromá sdělení.
5. Murakami E, et al. J. Biol. Chem. 285(45): 34337–34347.
6. Halfon P, Locarnini S. J Hepatol. 2011; 55: 192–206.
7. Current Opinion in Infection Diseases, November 9, 2015 (<http://hepatitisnewdrugs.blogspot.sk/search/label/>

newletters, staženo 29. 11. 2015).

8. <http://www.infohep.org/Hepatitis-C-treatment...>, staženo 29. 11. 2015.
9. Sara Readon, Nature 30, Oct. 2013.
10. Food and Drug Administration, Nov. 22, 2013 11.
11. <http://www.infohep.org/Hepatitis-C-treatment>, staženo 29. 11. 2015.
12. <http://www.infohep.org/Hepatitis-C-treatment-factsheet-iViekiraxi...>, staženo 29. 11. 2015.

13. Nezam Afdhal MD, et al. N. Engl. J. Med. 2014; 370: 1483–1493 http://www.hepmag.com/articles/Sovaldi_ledipasvir_2501_24966.shtml, staženo 16. 11. 2015.

14. <http://www.rxlist.com/harvoni-drug/clinical-pharmacology.htm>, staženo 16. 11. 2015.

15. Gillian M. Keating, Drugs Therap. Perspectives 2015; 31(9): 289–295.