

! *Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

Problemy terapeutyczne w zakażeniu HCV – interakcje lekowe

Paweł Rajewski

Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny im. T. Browicza w Bydgoszczy

Wstęp

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C (pzw C) jest – w skali ogólnoświatowej – jedną z głównych przyczyn przewlekłych chorób wątroby i marskości oraz raka wątrobowokomórkowego (ang. hepatocellular carcinoma – HCC). Choroba ta przyczynia się u osób zakażonych do pogorszenia jakości życia i skrócenia jego długości.

Szacuje się, że liczba osób zakażonych wirusem HCV (ang. hepatitis C virus, wirusowe zapalenie wątroby typu C – wzv C) sięga 160 milionów, jednakże – z uwagi na bezobjawowy lub skąpoobjawowy charakter wzv C – rzeczywista liczba chorych może być dużo wyższa. Wczesna identyfikacja zakażonych oraz podjęte skuteczne leczenie przeciwwirusowe pozwalają uniknąć powikłań i wydłużyć życie pacjentów z HCV, co stanowi nadrzędny cel terapii [1–5].

ność terapii PEG-IFN+RBV wynosi około 50% [5–7]. Ten schemat terapeutyczny charakteryzuje się małym ryzykiem wystąpienia interakcji lekowych.

Metabolizm interferonu nie jest związany z izoenzymami 3A4, 2C9, 2C19 i 2D6 cytochromu P 450. Obserwuje się jednak wzrost stężenia teofiliny u pacjentów leczonych IFN, będący wskaźnikiem aktywności izoenzymu 1A2 cytochromu P450, co świadczy o tym, że substancja ta jest inhibitorem tego izoenzymu. U chorych przyjmujących teofilinę i interferon jednocześnie powinno monitorować się stężenie teofiliny w surowicy krwi.

Wykazano, że stosowanie IFN w skojarzeniu z telbivudyną istotnie zwiększa ryzyko rozwoju neuropatii obwodowej.

Ponadto w przypadku stosowania interferonu należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie metadon, z uwagi na możliwość zwiększenia jego stężenia w surowicy krwi i związanych

z tym powikłań [8].

Metabolizm rybawiryny również nie jest związany z izoenzymami cytochromu P450. Brak jest także dowodów potwierdzających, że RBV indukuje jakiegokolwiek enzymy wątrobowe.

Rybawiryna, hamując aktywność dehydrogenazy monofosforanu inozyny, może wpływać na metabolizm azatiopryny i wywoływać potencjalne interakcje przy łącznym ich stosowaniu, co prowadzi do supresji szpiku kostnego. Przeciwwskazane jest podawanie RBV z dydanozyną, z uwagi na wzrost ryzyka rozwoju: ciężkiej niewydolności wątroby, obwodowej neuropatii, zapalenia trzustki i kwasicy mleczanowej. Stosowanie rybawiryny łącznie z zydowudyną czy stawudyną może natomiast powodować supresję układu czerwonekrwinkowego i nasilenie niedokrwistości [9].

W Tabeli 1 i 2 zostały przedstawione wybrane interakcje lekowe w odniesieniu do interferonu i rybawiryny.

Interakcje lekowe w terapii HCV

Interferon i rybawiryna

Do 2011 roku standardem leczenia HCV była 24- lub 48-tygodniowa terapia dwulekowa oparta na interferonie pegylowanym (PEG-IFN) alfa-2a lub alfa-2b i rybawirynie (RBV). Ten schemat terapeutyczny miał wiele przeciwwskazań (zazwyczaj związanych ze stosowaniem IFN) i był obciążony działaniami niepożądanymi. Do głównych objawów ubocznych można zaliczyć: reakcje miejscowe (obrzęk, zaczerwienienie) po iniekcjach IFN, przejściowe objawy rzekomogrypowe, skłonność do infekcji, rozdrażnienie, bezsenność, depresję, zaburzenia immunologiczne, małopłytkowość, neutrocytopenię czy niedokrwistość związaną ze stosowaniem rybawiryny. Skutecz-

TAB. 1 Interferon – wybrane interakcje lekowe.

Potencjalne interakcje – wskazane monitorowanie	Interakcje – przeciwwskazane do stosowania
Teofilina	Telbivudyna
Metadon	

TAB. 2 Rybawiryna – wybrane interakcje lekowe.

Potencjalne interakcje – wskazane monitorowanie	Interakcje – przeciwwskazane do stosowania
Azatiopryna	Dydanozyna
Stawudyna	
Zydowudyna	

! *Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

Boceprewir i telaprewir

W 2011 roku zostały zarejestrowane pierwsze leki (I generacji) należące do tzw. grupy leków działających bezpośrednio na wirus (ang. direct acting anti-

vira – DAAs). Były to inhibitory proteazy serynowej – boceprewir (BOC) i telaprewir (TPV) – zarejestrowane do leczenia pacjentów z genotypem 1 HCV. Leki te funkcjonują w połączeniu z interferonem pegylovanym alfa i rybawiryną jako terapia trójlekowa (stara terapia trójlekowa), najczęściej re-

komenduje się je po przebytych nieskutecznym leczeniu klasyczną terapią dwulekową w przeszłości. Skuteczność tego schematu terapeutycznego wynosi średnio około 65–75% [5–7].

Do najczęstszych objawów niepożądanych terapii trójlekowej z BOC lub TPV na-

TAB. 3 Boceprewir/telaprewir – interakcje lekowe odnośnie stosowania wybranych leków.

Grupa leków	Interakcje lekowe		
	Brak interakcji	Potencjalne interakcje – wskazanie do monitorowania	Interakcje – przeciwwskazanie do stosowania
Leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym	1. Antagoniści enzymy konwertującego angiotensynę		
	Captopril, ramipril, enalapril, perindopril, quinapril	Lisinopryl	
	2. Antagoniści receptora dla angiotensyny		
	Losartan, telmisartan, eprosartan	Valsartan, irbesartan	
	3. Antagoniści kanałów wapniowych (ca-blokery)		
		Werapamil, diltiazem, amlodypina, felodypina, nifedypina	Lerkanidypina
	4. Blokery receptorów beta (beta-blokery)		
	Propranolol	Metoprolol, carvedilol, nebivolol, bisoprolol	
	5. Leki moczopędne (diuretyki)		
	Furosemidum, hydrochlorothiazidum, torasemid, spironolakton	Indapamidum	Eplerenon
Leki stosowane w cukrzycy	Insulina, glimepiryd, glipizyd, akarboza, wildagliptyna	Metformina, glitazony, sitagliptyna	
Leki stosowane w leczeniu zaburzeń lipidowych		Fenofibrat, rosuwastatyna, ezetymib, atorwastatyna dla BOC	Simwastatyna, lowastatyna, atorwastatyna dla TPV
Leki stosowane w przeroście gruczołu krokowego	Finasteryd	Doksazosyna	Alfuzosyna
Leki przeciwbólowe i przeciwzapalne	Ibuprofen, paracetamol, ASA, naproksen	Tramadol, kodeina	
Leki przeciwkrzepliwe	Heparyna drobnocząsteczkowa	Acenokumarol, warfaryna, dabigatran, rywaroksaban, klopidogrel	
Antybiotyki	Penicyliny i pochodne, cefalosporyny, ciprofloksacyna, wankomycyna, meropenem, azytromycyna, gentamycyna	Klindamycyna, tetracyklina, lewofloksacyna, klarytromycyna	Ryfampicyna
Leki stosowane w chorobach psychicznych	Olanzapina	Fluoksetyna, sertralina, paroksetyna, mirtazapina, wenlafaksyna, doksepina, sulpiryd, rysperydon, haloperidol, pernazyna, citalopram	
Leki stosowane w alergii	Lewocetyryzyna, desloratadyna, cetyryzyna	Loratadyna, hydroksyzyna, feksofenadyna, citalopram	
Leki stosowane w chorobach żołądka	Omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, ranitydyna, famotydyna	Cymetydyna, metoclopramidum, lanzoprazol	Cisaprid
Leki immunosupresyjne	Azatiopryna, mykofenolan	Takrolimus, sirolimus, cyklosporyna	
Suplementy diety	Żeń-szeń, miłorząb japoński, kwas foliowy, żelazo, witaminy	Sok grejpfrutowy	Ziola – dziurawiec

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.



leżą reakcje skórne – od pokrzywki do ciężkich powikłań skórnych oraz objawy anorektaalne (świąd, dyskomfort, przeczulica okolicy odbytu). Leki te mogą także nasilać niekorzystne działania hematologiczne interferonu i rybawiryny [10, 11].

Boceprewir jest inhibitorem CYP3A4/5. W przypadku stosowania leków metabolizowanych przy udziale tego enzymu może występować ryzyko osłabienia lub zwiększenia ich działania, co może przyczyniać się do pojawienia działań niepożądanych. BOC nie hamuje ani nie indukuje aktywności innych enzymów układu CYP450. *In vitro* boceprewir jest substratem białek transportujących glikoproteiny P (P-gp) oraz białka oporności raka piersi (ang. breast cancer resistant protein – BCRP). Inhibitory tych transporterów mogą spowodować podwyższenie stężenia BOC, jednakże bez istotnych konsekwencji klinicznych. Boceprewir jest metabolizowany przede wszystkim przez aldoketoreduktazę (ang. aldo-keto reductase – AKR). W badaniach interakcji leków z udziałem inhibitorów AKR (np. diflunizal, ibuprofen) nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji [11–14].

Telaprewir jest metabolizowany w wątrobie z udziałem cytochromu CYP3A i jest substratem białka transportującego glikoproteiny-P. W jego metabolizmie mogą brać udział także inne enzymy. Łączne stosowanie TPV i leków indukujących CYP3A i/lub P-gp może prowadzić do zmniejszenia stężenia telaprewiru w osoczu, osłabiając tym

samym działanie przeciwwirusowe. Jednoczesne podawanie TPV z preparatami hamującymi działanie CYP3A i/lub P-gp może zwiększać stężenie telaprewiru i powodować ryzyko powikłań terapii trójlekowej. Nie udowodniono, że TPV może być substratem, induktorem czy inhibitorem białek transportowych innych niż P-gp. Na podstawie obserwacji interakcji lekowych w badaniach klinicznych nie można wykluczyć jednoznacznie indukowania innych enzymów metabolicznych przez telaprewir, co powinno skłaniać do bacznej obserwacji pacjentów przyjmujących przewlekłe inne preparaty [10, 14–16].

W Tabeli 3 przedstawiono interakcje lekowe odnośnie stosowania wybranych leków łącznie z boceprewirem/telaprewirem.

Sofosbuwir, ledipaswir, simeprewir

W 2014 roku zostały zarejestrowane kolejne leki z grupy DAAs, będące inhibitorami proteazy, polimerazy lub NSSA: simeprewir (SMV), sofosbuwir (SOF), ledipaswir (LPV). Preparaty zarejestrowano w schematach łączonych z interferonem pegylowanym alfa i rybawiryną lub w terapiach bez dodatku IFN, będących kombinacją samych leków DAAs (z lub bez RBV). Skuteczność tych terapii – w zależności od genotypu i zaawansowania włóknienia wątroby – może sięgać

blisko 100% [5, 7]. Możliwość zastosowania schematów bezinterferonowych i skrócenie ich do 12–24 tygodni pozwala na przeprowadzenie takiego leczenia u pacjentów, którzy do tej pory nie kwalifikowali się do terapii z uwagi na przeciwwskazania do stosowania interferonu, np.: osoby leczone psychiatrycznie, z zaawansowanymi chorobami wątroby, objawami pozawątrobowymi HCV, z koinfekcjami HIV (ang. human immunodeficiency virus) lub HBV (ang. hepatitis B virus, wirusowe zapalenie wątroby typu B – wzv B), po transplantacji wątroby i inni.

Wraz z wprowadzeniem do terapii HCV nowych preparatów pojawił się problem terapeutyczny związany z potencjalnymi interakcjami lekowymi i związana z tym konieczność odpowiednio wcześniejszego przygotowania pacjenta do leczenia.

W Polsce terapia trójlekowa z interferonem i rybawiryną lub schemat bezinterferonowy zazwyczaj są zarezerwowane dla osób po nieskutecznych klasycznych terapiach dwulekowych w przeszłości, co najczęściej wiąże się z zaawansowaniem choroby podstawowej, starszym wiekiem, schorzeniami współistniejącymi i związanym z tym przewlekłym leczeniem specjalistycznym (przyjmowanie kilku preparatów z różnych grup, o różnym mechanizmie działania i metabolizowania oraz suplementów diety, witamin i innych). Stwarza to potencjalne ryzyko interakcji lekowych, które mogą być niebezpieczne dla pacjenta lub zmniejszać skuteczność leczenia przeciwwirusowego.

Sofosbuwir nie jest metabolizowany przez układ cytochromu P450. Lek ten nie jest inhibitorem ani induktorem urydynodifosforanu glukuronozylotransferazy (UGT1A1). SOF i PPV są substratami transportera leków P-gp i BCRP. Produkty lecznicze, które są silnymi induktorami P-gp, mogą zmniejszać stężenie ledipaswiru i sofosbuwiru oraz przyczyniać się do obniżenia skuteczności leczenia przeciwwirusowego (np.: ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina czy ogólnie dostępne zioła St. John's zawierające dziurawiec). Podawanie leków hamujących P-gp i/lub BCRP może natomiast zwiększać stężenie LPV i SOF w surowicy krwi. Nie obserwowano istotnych interakcji klinicznych z udziałem enzymów CYP450 i UGT1A1.

Ledipaswir *in vitro* jest słabym induktorem enzymów metabolizujących, takich jak: CYP3A4, CYP2C i UGT1A1, co powoduje, że można spodziewać się mniejszego stężenia substancji będących substratami tych

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

TAB. 4 Sofosbuvir/ledipasvir – interakcje lekowe odnośnie stosowania wybranych leków.

Grupa leków	Interakcje lekowe		
	Brak interakcji	Potencjalne interakcje – wskazanie do monitorowania	Interakcje – przeciwwskazanie do stosowania
Leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym	1. Antagoniści enzymy konwertującego angiotensynę		
	Captopril, ramipril, enalapril, perindopril, quinapril	Lisinopryl	
	2. Antagoniści receptora dla angiotensyny		
	Losartan, telmisartan, eprosartan	Valsartan, irbesartan dla LPV	
	3. Antagoniści kanałów wapniowych (ca-blokery)		
		Werapamil, diltiazem, amlodypina, felodypina, lercandypina, nifedypina	
	4. Blokery receptorów beta (beta-blokery)		
	Propranolol	Metoprolol, carvedilol, nebiwo- lol, bisoprolol	
	5. Leki moczopędne (diuretyki)		
	Furosemidum, hydrochloro- thiazidum, torasemidum, inda- pamidum, spironolakton	Eplerenon	,
Leki stosowane w cukrzycy	Insulina, glimepirid, glipizyd, akarboza, sitagliptyna, wilda- gliptyna	Metformina, glitazony	
Leki stosowane w leczeniu zaburzeń lipidowych	Simwastatyna dla SOF, rosuwa- statyna dla SOF	Simwastatyna dla LPV, atorwa- statyna, ezetymib, fenofibrat	Rosuwestatyna dla LPV
Leki przeciwbólowe i przeciwzapalne	Ibuprofen, paracetamol, ASA, naproksen, kodeina, tramadol		
Leki przeciwkrzepliwe	Heparyna drobnocząsteczkowa, acenokumarol, klopidogrel, dabigatran dla SOF, rywaroksaban dla SOF	Warfaryna, dabigatran dla LPV, rywaroksaban dla LPV	
Antybiotyki	Penicyliny i pochodne, cefalosporyny, ciprofloksacyna, wankomycyna, meropenem, azytromycyna, klindamycyna, tetracyklina, lewofloksacyna, klarytromycyna		Ryfampicyna
Leki stosowane w chorobach psychicznych	Olanzapina, paroksetyna, mirtazapina, wenlafaksyna, sulpiryd, rysperydon, haloperidol, pernazyna, citalopram	Fluoksetyna, sertralina, doksepina	
Leki stosowane w alergii	Lewocetyryzyna, desloratadyna, cetyryzyna, loratadyna, hydroksyzyna, feksofenadyna		
Leki stosowane w chorobach żołądka	Cymetydyna dla SOF, pantoprazol dla SOF, esomeprazol dla SOF, ranitydyna dla SOF, lansoprazol dla SOF, omeprazol dla SOF, famotydyna dla SOF, cisaprid dla SOF	Cymetydyna dla LPV, pantoprazol dla LPV, esomeprazol dla LPV, ranitydyna dla LPV, lansoprazol dla LPV, omeprazol dla LPV, famotydyna dla LPV, cisaprid dla LPV	
Leki immunosupresyjne	Azatiopryna, mykofenolan	Takrolimus, syrolimus, cyklosporyna	

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

enzymów, przy łącznym podawaniu z LPV. Ledipaswir i sofosbuwir nie są substratami transporterów wychwyty przez wątrobę, transportera kationów organicznych (ang. organic cation transporter – OCT), po-

lipeptydu transportującego aniony organiczne (ang. organic anion-transporting polypeptide) OATP1B1 [5, 14, 17–19].

W Tabeli 4 przedstawiono interakcje lekowe występujące z sofosbuwirem i ledipaswirem.

Simeprewir jest metabolizowany przez CYP 3A. Jest inhibitorem OATP1B1 i MRP2. Inhibitory OATP1B1, takie jak eltrombopag lub gemfibrozyl, mogą powodować nieznaczne zwiększenie stężenia SMV w oso-

TAB. 5

Simeprewir – interakcje lekowe odnośnie stosowania wybranych leków.

Grupa leków	Interakcje lekowe		
	Brak interakcji	Potencjalne interakcje – wskazanie do monitorowania	Interakcje – przeciwwskazanie do stosowania
Leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym	1. Antagoniści enzymy konwertującego angiotensynę		
	Captopril, ramipril, enalapril, perindopril, quinapril	Lisinopryl	
	2. Antagoniści receptora dla angiotensyny		
	Losartan, telmisartan, eprosartan	Valsartan, irbesartan	
	3. Antagoniści kanałów wapniowych (ca-blokery)		
		Verapamil, diltiazem, amlodypina, felodypina, lerkaniidypina, nifedypina	
	4. Blokery receptorów beta (beta-blokery)		
	Propranolol	Metoprolol, carvedilol, nebiwoloł, bisoprolol	
	5. Leki moczopędne (diuretyki)		
	Furosemidum, hydrochlorothiazidum, torasemid, spironolakton	Indapamidum	Eplerenon
Leki stosowane w cukrzycy	Insulina, glimepiryd, glipizyd, akarboza, vildagliptyna	Metformina, glitazony, sitagliptyna	
Leki stosowane w leczeniu zaburzeń lipidowych	Fluwastatyna	Simwastatyna, atorwastatyna, rosuwastatyna, ezetymib, fenofibrat	
Leki przeciwbólowe i przeciwzapalne	Ibuprofen, paracetamol, ASA, naproksen	Tramadol, kodeina	
Leki przeciwkrzepliwe	Heparyna drobnocząsteczkowa	Warfaryna, dabigatran, rywaroksaban, acenocumarol, klopidogrel	
Antybiotyki	Penicyliny i pochodne, cefalosporyny, ciprofloksacyna, wancomycyna, meropenem, azytromycyna	Penicyliny i pochodne, klindamycyna, lewofloksacyna, tetracyklina	Ryfampicyna, klarytromycyna
Leki stosowane w chorobach psychicznych	Olanzapina, sulpiryd	Fluoksetyna, sertralina, doksepina, paroksetyna, mirtazapina, wenlafaksyna, citalopram, rysperydon, haloperidol, pernazyna, paroksetyna	Kwetiapina
Leki stosowane w alergii	Lewocetyryzyna, desloratadyna, cetyryzyna, loratadyna	Hydroksyzyna, feksofenadyna	
Leki stosowane w chorobach żołądka	Omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, ranitydyna, lansoprazol, famotydyna	Cymetydyna, metoclopramidum	Cisaprid
Leki immunosupresyjne	Azatiopryna, mykofenolan	Takrolimus, sirolimus	Cyklosporyna

! *Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

czu. Niewskazane jest stosowanie simeprewiru z następującymi lekami: przeciwpadaczkowymi (karbamazepina, fenobarbital, fenytoina), antybiotykami z grupy makrolidów (klarytromycyna, erytromycyna), preparatami przeciwpłatkowymi (ryfampicyna, rifabutylna, rifapentyna), przeciwwirusowymi (ketokonazol, flukonazol, worykonazol), a ponadto z deksametazonem, cyzaprydem czy ziołami St. John's. Simeprewir słabo hamuje także aktywność CYP1A2 oraz aktywność jelitową CYP3A4, ale nie wpływa na aktywność wątrobowego CYP3A4. Nie oddziałuje także na CYP2C9, CYP2C19 lub CYP2D6. SMV hamuje transportery OATP1B1 i P-gp. Nie zaleca się jednoczesnego podawania simeprewiru z substancjami, które umiarkowanie lub silnie indukują albo hamują działanie cytochromu P450 3A (CYP3A4), gdyż może to prowadzić do odpowiednio znaczącego zmniejszenia lub zwiększenia ekspozycji na simeprewir i związanych z tym powikłań lub zmniejszonej skuteczności leczenia przeciwwirusowego [5, 14, 20, 21].

W Tabeli 5 przedstawiono interakcje lekowe, które mogą wystąpić podczas stosowania simeprewiru.

Podsumowanie

Z jednej strony wprowadzenie nowych leków działających bezpośrednio na wirus zapalenia wątroby typu C przyczyniło się do zmniejszenia ilości działań niepożądanych i objawów ubocznych terapii klasycznych opartych na interferonie i rybawirynie oraz polepszenia tolerancji i komfortu leczenia (szczególnie w przypadku stosowania leków II generacji). Jednakże z drugiej strony zaistniał nowy problem, związany z interakcjami lekowymi i niebezpieczeństwem powikłań.

Pojawiła się możliwość leczenia grup pacjentów dotychczas niekwalifikowanych do terapii, obciążonych licznymi schorzeniami współistniejącymi lub ze znacznym zaawansowaniem choroby wątroby, a co za tym idzie – przyjmujących wiele leków, które mogą potencjalnie wchodzić w reakcje z nowymi preparatami przeciwwirusowymi. Znajomość metabolizmu nowych leków w terapii HCV oraz ich interakcji z preparatami najczęściej stosowanymi w chorobach przewlekłych znacznie poprawiła skuteczność oraz bezpieczeństwo

leczenia. Konieczne wydaje się odpowiednio wcześnie (już na etapie wstępnego planowania do kwalifikacji terapii za pomocą DAAs) zebranie szczegółowego wywiadu dotyczącego stosowania przez chorego wszystkich leków, suplementów diety, witamin, a także ziół. Pozwala to na ewentualne odpowiednie zmodyfikowanie schematu leczenia chorób przewlekłych, tak by uniknąć ewentualnych interakcji lekowych. Należy bezwzględnie uczulić chorych i ich lekarzy rodzinnych, aby nie wprowadzali bez konsultacji żadnych nowych leków, nie modyfikowali dotychczasowej terapii, a sami pacjenci – nie stosowali samowolnie preparatów lub suplementów dostępnych bez recepty. W codziennej praktyce lekarskiej pomocnym narzędziem jest internetowa aplikacja dostępna pod adresem www.hepdruginteractions.org, dzięki której w przypadku wątpliwości można sprawdzić potencjalne ryzyko wystąpienia niepożądanego reakcji między stosowanymi lub planowanymi do włączenia lekami.

Piśmiennictwo

1. Ascione A, Tartaglione T, Di Costanzo GG. Natural history of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis* 2007;39(Suppl. 1):S4–S7.
2. Negro F, Alberti A. The global health burden of hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2011;31(Suppl. 2):S1–S3.
3. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(2):107–115.
4. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I et al. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Prz Epidemiol* 2013;67(1):11–16, 99–103.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C. *J Hepatol* 2015 [Epub ahead of print].
6. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55(2):245–264.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60(2):392–420.
8. Charakterystyka produktu leczniczego Pegasis® (Roche). EMA (online); http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf

9. Charakterystyka produktu leczniczego Copegus® (Roche). Roche (online); www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/Copegus_200_.pdf
10. Charakterystyka produktu leczniczego In-civo® (Roche). EMA (online); www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf
11. Charakterystyka produktu leczniczego Victrelis® (Roche). EMA (online); www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf
12. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364(13):1207–1217.
13. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364(13):1195–1206.
14. Drug interaction charts; <http://www.hep-druginteractions.org/interactions.aspx>
15. Jacobson IM, McHutchinson JG, Dusheiko G et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364(25):2405–2416.
16. Colombo M, Fernández I, Abdurakhmanov D et al. Safety and on-treatment efficacy of telaprevir: the early access programme for patients with advanced hepatitis C. *Gut* 2014;63(7):1150–1158.
17. Jensen D, O'Leary JG, Pockros PJ et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: real-world experience in a diverse, longitudinal observation cohort. 65th Meeting of the Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, 7–11 November 2014, Boston, USA. *Hepatology* 2014;60(Suppl. 1):219A. Abstract no. 45.
18. Charakterystyka produktu leczniczego Harvoni® (Roche). European Commission (online); http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141117130011/anx_130011_pl.pdf
19. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370(20):1889–1898.
20. Huisman MT, Snoeys J, Monbaliu J, Martens MA, Sekar VJ, Roof A. *In vitro* studies investigating the mechanism of interaction between TMC435 and hepatic transporters. 61st AASLD Meeting, 29 October–2 November 2010, Boston, USA. *Hepatology* 2010;52(Suppl. 1):461A. Poster no. 278.
21. Charakterystyka produktu leczniczego Olysio® (Roche). European Commission (online); http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140514128513/anx_128513_pl.pdf