

Gdański Uniwersytet Medyczny
Wydział Farmaceutyczny
Ośrodek Szkolenia Podyplomowego

mgr farm. Magdalena Rajkowska

Preparaty stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji szpitalnej

Kierownik specjalizacji: mgr farm. Paulina Bocian

GDAŃSK 2026

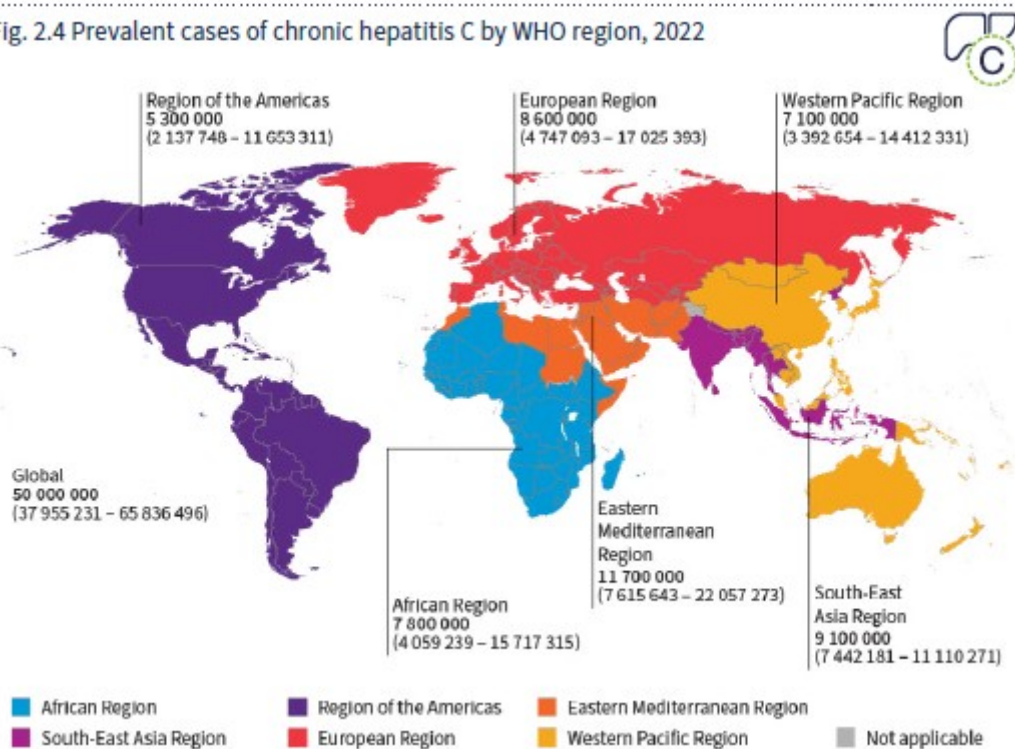
SPIS TREŚCI:

I. Wprowadzenie	3
II. Budowa cząsteczki HCV i cykl życia	4
III. Drogi zakażenia	6
IV. Etapy zakażenia HCV	6
V. Diagnostyka zakażenia HCV	7
VI. Następstwa zakażenia HCV	8
VII. Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu C	9
VIII. Leki DAA	10
IX. Leczenie dzieci zakażonych HCV	21
X. Dostępność terapii zakażeń HCV w Polsce	22
XI. Podsumowanie	23
XII. Literatura	24

I. Wprowadzenie

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) to choroba występująca na całym świecie. Według danych na rok 2022 liczba osób żyjących z przewlekłym WZW typu C wynosi około 50 milionów, z 1 milionem nowych infekcji rocznie (Rys.1). Sześć krajów : Chiny, Indie, Indonezja, Pakistan, Rosja i USA reprezentują 50% światowego ciężaru. Wirusowe zapalenie wątroby jest drugą główną zakaźną przyczyną zgonów na świecie to jest 1,3 mln zgonów rocznie, z czego według danych WHO z 2022 roku około 242 000 osób zmarło z powodu choroby wątroby związanej z HCV. [1] W Polsce według Polskiej Grupy Ekspertów HCV jest około 140 000 osób zakażonych HCV, z czego większość o tym nie wie.[2] Napływ ludności z Ukrainy spowodowany toczącą się wojną dodatkowo może zwiększać tę liczbę. Częstość występowania zakażeń HCV na Ukrainie jest szacowana na 3%[3] przy poziomie poniżej 0.5% w Polsce.[4,5] Według najnowszych danych w 2025 roku odnotowano 4074 zachorowań na WZW C – to więcej o 509 w porównaniu do roku 2024.[6] Jednak nadal poziom testowania nie jest wystarczający, by osiągnąć globalne cele jakim jest usunięcie do 2030 roku zakażeń HCV z listy zagrożeń dla zdrowia publicznego poprzez zdiagnozowanie 90% wszystkich zakażonych (w roku 2022 było zdiagnozowanych 36,4%) i poddanie terapii 80% osób chorych (w roku 2022 było leczonych 20%) [7]

Fig. 2.4 Prevalent cases of chronic hepatitis C by WHO region, 2022

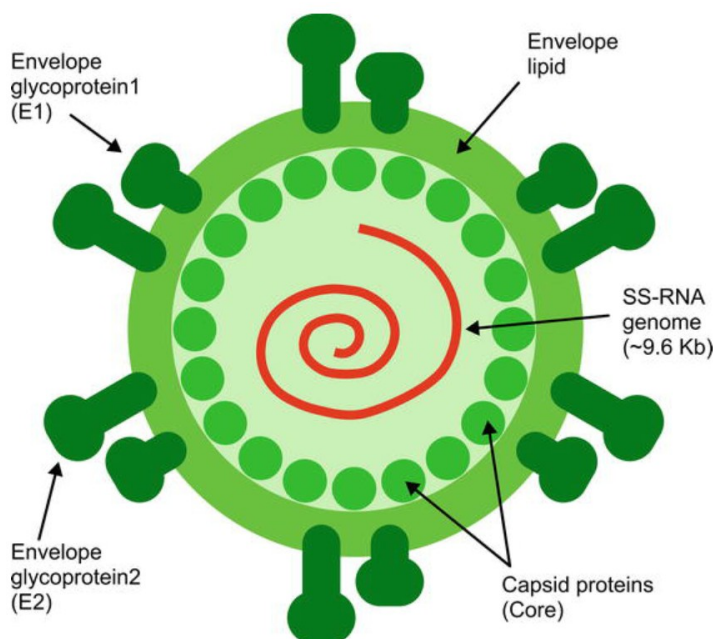


Rys.1 Źródło: Global hepatitis report, 2024

Wirus zapalenia wątroby typu C (HCV, ang. hepatitis C virus) został odkryty w 1989 roku. Podczas wcześniejszych badań był określany nazwą wirusa zapalenia wątroby nie -A nie -B (ang. NANBH) [8] Naukowcy, którzy doprowadzili do odkrycia wirusa zapalenia wątroby typu C zostali uhonorowani w 2020 roku Nagrodą Nobla.[9]

II. Budowa cząsteczki HCV i cykl życia

HCV to wirus pierwotnie hepatotropowy należący do rodziny *Flaviviridae*, rodzaj *Hepacivirus*. Jednoniciowy otoczkowy wirus RNA o dodatniej polaryzacji, którego cząsteczki mają kształt kulisty, a średnica wynosi od 40-80nm.[10] Według nowych danych wyróżniamy osiem genotypów wirusa od 1 do 8 oraz ponad 90 subtypów.[11] Genotypy 1 i 3 odpowiadają za około 2/3 wszystkich infekcji na świecie.[12] W Polsce dominuje genotyp 1b (82%), a pozostałe genotypy to GT3(11,3%), GT4(3,5) i GT1a (3,2%).[2] Cząsteczki HCV tworzy białkowy kapsyd, powstały z połączenia RNA i białka rdzeniowego C, który jest osłonięty lipidową otoczką. W otoczce znajdują się glikoproteiny powierzchniowe E1 i E2 (Rys.2).



Rys.2 Budowa cząsteczki HCV , Źródło: Toygar Deniz, Müge, and Sila Akhan. 2023. 'Hepatitis C Virus Structure and Diagnostic Methods'. *Hepatitis C - Recent Advances*. IntechOpen. doi:10.5772/intechopen.1000863.

Proces namnażania odbywa się w komórkach wątrobowych. Po wnikięciu wirusa do komórki hepatocytu następuje uwolnienie ss+RNA do cytoplazmy. Kolejnym etapem jest inicjacja translacji i synteza prekursorowej poliproteiny. W wyniku cięcia poliproteiny HCV przez proteazy wirusowe i komórkowe na mniejsze części powstają 3 białka strukturalne i 7 białek niestukturalnych.[13]

Białka strukturalne (S) to:

- białko rdzeniowe C
- glikoproteiny otoczkowe E1 i E2.

Białka niestukturalne (NS) to :

- p7 – tworzy kanały jonowe w błonie komórek gospodarza
- NS2 –proteaza, która katalizuje cięcie kompleksu NS2-3
- NS3 – proteaza serynowa i helikaza, katalizuje cięcia uwalniające białka NS
- NS4A – tworzy kompleks z NS3, kofaktor aktywności NS3 ,stabilizuje kompleks NS3/4A w membranie ER, niezbędna do rozszczepienia proteolitycznego poliproteiny kodowanej przez HCV
- NS4B – rozpoczyna tworzenie fałd membranowych tworzących strukturę kompleksu replikacyjnego
- NS5A –metaloproteina cynkowa, udział w replikacji i składaniu nowych wirionów
- NS5B – RNA-zależna polimeraza RNA, odpowiada za replikację potomnych cząstek HCV RNA w procesie transkrypcji

Po zakończeniu procesu replikacji i wytworzeniu pełnych wirionów potomnych są one uwalniane z komórki gospodarza.

Ponieważ białka niestukturalne NS3/4A, NS5A i NS5B warunkują proces replikacji wirusa HCV są punktem docelowym leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA, ang. direct acting antiviral).



Rys.3 Struktura genomu HCV, Źródło: Martínez, Miguel Angel & Franco, Sandra. (2020). *Therapy Implications of Hepatitis C Virus Genetic Diversity. Viruses. 13. 41. 10.3390/v13010041.*

III. Drogi zakażenia

1. Naruszenie ciągłości tkanek i kontakt z krwią osoby zakażonej:

- a) droga krwiopochodna - transfuzje krwi lub preparatów krwiopochodnych przed rokiem 1992
- b) procedury medyczne – endoskopie, dializy, operacje
- c) procedury niemedyce – tatuaże, piercing, stosowanie narkotyków dożylnie/donosowo
- d) ekspozycja zawodowa lub wypadkowa

2. Droga wertykalna – z matki na dziecko, ryzyko około 5%, nie przenosi się przez karmienie piersią[14]

3. Droga seksualna – ryzyko wzrasta w przypadku licznych partnerów oraz współistnienia chorób przenoszonych drogą płciową np. HIV

HCV namnaża się w hepatocytach w obrębie cytoplazmy. Tempo namnażania jest bardzo szybkie – w ciągu 24h potrafi powstać od 10^9 do 10^{12} nowych wirionów. Częsteczki wirusa są wykrywane, oprócz krwi i wątroby, w ślinie, kale, żółci, nasieniu czy płynach z jam ciała. Uważa się, że 100 cząstek wirusa jest dawką zakażającą. Przebieg zakażenia w początkowej fazie często jest bezobjawowy.[16]

IV. Etapy zakażenia HCV

1. Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu C – tym mianem określa się tradycyjnie pierwsze 6 miesięcy od zakażenia HCV. Zazwyczaj proces ten przebiega bezobjawowo –tylko u około 20% chorych występują objawy. Zanim RNA wirusa pojawi się w surowicy krwi może minąć od 1 do 2 tygodni od ekspozycji. [15] W przebiegu ostrego WZW C może dojść do samowyleczenia – stanowi to od 15% do 40% przypadków.

Symptomy fazy ostrej, jeśli wystąpią, mogą utrzymywać się od 2 - 12 tygodni.[16] Należą do nich :

- żółtaczka (jedynie 10-15% chorych),
- nudności, wymioty, utrata apetytu,
- objawy grypopodobne takie jak stany podgorączkowe czy zmęczenie,
- bóle stawów
- objawy ze strony OUN (słabsza koncentracja, niepokój, obniżenie nastroju)

2. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (pWZW C)– wg teorii gdy RNA HCV jest wykrywany w surowicy krwi przez ponad 6 miesięcy. Około 50 - 80 % przypadków ostrego zakażenia HCV przechodzi w postać przewlekłą, która przez wiele lat może przebiegać bez objawów klinicznych.[15]

V. Diagnostyka zakażenia HCV

Nowe rozpoznanie wirusowego zapalenia wątroby typu C spełnia według definicji co najmniej jedno kryterium z poniższych:

- a) wykrycie HCV RNA w surowicy krwi
- b) wykrycie antygenu rdzeniowego HCV(HCV- core)
- c) wykrycie przeciwciał anty – HCV u osób starszych niż 18 miesięcy, potwierdzone innym testem wykrywającym przeciwciała np. immunoblot, bez dowodu zwalczenia zakażenia.[3]

Dla ostrego WZW typu C musi być spełnione jedno z poniższych kryteriów:

- a) ujemny wynik anty - HCV w ciągu 12 miesięcy poprzedzających wynik dodatni (serokonwersja HCV)
- b) wykrycie antygenu rdzeniowego HCV lub HCV RNA bez wykrycia przeciwciał anty – HCV.[3]

Postępowanie diagnostyczne w kierunku zakażenia HCV zawiera dwa badania. Pierwsze jest oznaczenie obecności przeciwciał anty – HCV metodą immunoenzymatyczną np. ELISA, CLIA. Badanie przesiewowe w kierunku anty – HCV może być też przeprowadzone za pomocą szybkich testów kasetkowych (RDT, ang. rapid diagnostic test) gdzie materiałem do badań oprócz krwi może być np. wymaz z jamy ustnej. Następnym etapem, w przypadku dodatniego wyniku anty – HCV potwierdzonego dwukrotnym powtórzeniem testu, jest oznaczenie metodą jakościową (technika PCR) HCV RNA , w celu potwierdzenia aktywnego zakażenia. Ze względu na wysoki koszt badania PCR możliwe jest zastąpienie go badaniem antygenu rdzeniowego HCV.[1]

Dalsze postępowanie na etapie wyboru terapii przeciwwirusowej to testy ilościowe HCV RNA, oznaczenie genotypu HCV oraz oznaczenie poziomu włóknienia wątroby.[16]

VI. Następstwa przewlekłego zakażenia HCV

1. Marskość wątroby

Wieloletnie, nieleczone WZW typu C u około 10 -20% chorych osób prowadzi do marskości wątroby. Marskość jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka wątrobowokomórkowego (ryzyko wynosi 2 do 8% na każdy rok przeżyty z marskością) oraz dekompensacji funkcji wątroby (ok. 5% chorych na rok). Większość zachorowań na raka wątrobowokomórkowego (HCC, ang. hepatocellular carcinoma) w Polsce jest związana z zakażeniem HCV. [16]

Klasyfikacja marskości wątroby:

1. na podstawie zwłóknienia – skala METAVIR

F0 – brak zwłóknienia

F1 – nieznaczne zwłóknienie wrotne bez przegród (łagodne)

F2 – umiarkowane zwłóknienie wrotne z nielicznymi przegradami

F3 – zaawansowane zwłóknienie wrotne z licznymi przegradami

F4 – marskość, najcięższy stopień, rozległa bliznowata tkanka i guzki, utrata funkcji wątroby

2. skala Child-Pugh-Turcotte (CPT) oparta na pięciu parametrach (stężenie bilirubiny, stężenie albuminy, czas protrombinowy, obecność wodobrzusza i encefalopatii wątrobowej) ocenianych w skali 1-3 punktów, im wyższa liczba tym większy stopień nieprawidłowości.

grupa A (5-6 punktów) – wyrównana (skompensowana) marskość z dobrym rokowaniem

grupa B (7-9 punktów) – umiarkowanie zaawansowana marskość, średnie powikłania

grupa C (10-15 punktów) – ciężka niewydolność, wysokie ryzyko śmiertelności

} zdekompen
sowana

3. klasyfikacja morfologiczna

a) marskość drobnoguzkowa – guzki regeneracyjne o średnicy poniżej 3mm, charakterystyczna dla alkoholowej choroby wątroby

b) marskość wielkoguzkowa – guzki regeneracyjne o średnicy powyżej 3mm, charakterystyczna dla przewlekłych schorzeń jak WZW typu B i C

c) marskość mieszana – guzki małe (< 3mm) i duże (> 3mm)

2. Manifestacje pozawątrobowe

U 70% osób przewlekle zakażonych HCV pojawiają się manifestacje pozawątrobowe, które dotyczą prawie wszystkich układów i narządów. Badania dowodzą zwiększone ryzyko rozwoju [17]:

- kriglobulinemii mieszanej ze współistniejącym ogólnoustrojowym zapaleniem naczyń i zajęciem licznych narządów,
- chłoniaków nieziarniczych,
- przewlekłej choroby nerek,
- miażdżycy i zaburzeń układu krążenia np. udar, choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego,
- cukrzycy typu 2,
- zaburzeń neuropsychiatrycznych np. depresja, choroba Parkinsona, neuropatie obwodowe, dysfunkcje poznawcze, zespół chronicznego zmęczenia,
- chorób reumatologicznych np. zapalenie stawów, zespół Sjögrena, mialgia, fibromialgia
- autoimmunologicznego zapalenia tarczycy,
- liszaja płaskiego,
- porfirii skórnej późnej.

VII. Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu C

Nadrzędnym celem leczenia jest zmniejszenie śmiertelności oraz ciężkich powikłań spowodowanych zakażeniem HCV. Terapia ma na celu doprowadzenie do całkowitego i trwałego wyeliminowania wirusa z organizmu, które jest określane mianem trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR, ang. sustained virological response). Uzyskanie wysokich wartości SVR prowadzi do zahamowania postępu choroby, a nawet do cofnięcia zmian oraz do wydłużenia i poprawy jakości życia. Skuteczne leczenie zapobiega transmisji HCV w przyszłości. Według obecnych wytycznych leczenie powinno być włączane jak najszybciej u każdego chorego ze zdiagnozowanym zakażeniem HCV niezależnie od stopnia zaawansowania choroby.[18]

Historyczne terapie zakażenia HCV wprowadzone w 1990 roku opierały się na interferonie alfa (IFN-alfa). Jednak leczenie za pomocą IFN-alfa wykazywało niską skuteczność oraz liczne działania uboczne. W 1991 roku przeprowadzono badania nad samodzielnym zastosowaniem rybawiryny (RBV) w zakażeniu HCV jednak leczenie nie eliminowało wirusa w wystarczającym

stopniu. Kolejne lata przyniosły schemat leczenia oparty na łącznym stosowaniu IFN–alfa z rybawiryną. W odpowiedzi na szybki klirens interferonu alfa i konieczność podawania trzy razy w tygodniu w 2000 roku powstał pegylowany IFN–alfa (PegIFN-alfa). Umożliwiło to podaż leku raz w tygodniu. Połączenie PegIFN-alfa z RBV pozwoliło osiągnąć wskaźnik SVR na poziomie około 40 - 50%.[19]

W 2011 roku zarejestrowano pierwsze leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) z grupy inhibitorów proteazy : boceprewir i telaprewir. Połączone z PegIFN-alfa i RBV wykazywały skuteczność wobec zakażeń genotypem 1 HCV. Niestety trójlekowa terapia wiązała się z liczniejszymi działaniami niepożądanymi. Boceprewir nasila niedokrwistość wywołaną rybawiryną , a telaprewir zmiany skórne. Do starszej generacji inhibitorów NS3 należy też symeprewir. Opracowanie w 2013 roku sofosbuwiru, pierwszego inhibitora polimerazy NS5B, pozwoliło w dalszych latach na wyeliminowanie z leczenia interferonu alfa i uzyskiwanie SVR 12 tygodni po zakończeniu terapii(SVR12) na poziomie powyżej 90%.[19] Obecnie do leczenia zakażeń HCV rekomendowane są terapie skojarzone z wykorzystaniem leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym.

VIII. Leki DAA

1. Inhibitory NS3/4A (proteazy) – nazewnictwo z końcówką „-prewir”

- a) glekaprewir (GLE)
- b) grazoprewir (GZR)
- c) woksylaprewir (VOX)
- d) parytaprewir (PTV)

2. Inhibitory NS5B (polimerazy) – nazewnictwo z końcówką „-buwir”

- a) sofosbuwir (SOF)
- b) dazabuwir (DSV)

3. Inhibitory NS5A – nazewnictwo z końcówką „-aswir”

- a) elbaswir (EBR)
- b) ledipaswir (LDV)
- c) pibrentaswir (PIB)

- d) welpataswir (VEL)
- e) daklataswir (DCV)
- f) rawidaswir (RDV)

Analogi nukleozydowe:

- a) rybawiryna (RBV)

Ze względu na duże ryzyko mutacji i możliwość powstawania szczepów opornych obecne wytyczne EASL i FDA zalecają stosowanie leków DAA w terapii skojarzonej z użyciem leków o różnym mechanizmie działania (Tabela 1)

Zalety terapii opartej na nowej generacji leków DAA:

- skrócony czas terapii, zazwyczaj 8 lub 12 tygodni,
- dobrze tolerowane, mała ilość zgłaszanych działań niepożądanych,
- wysoka skuteczność w usuwaniu wirusa HCV, SVR12 powyżej 90%.

Bezpieczeństwo terapii DAA:

- schemat należy dobierać w zależności od wydolności wątroby i nerek,
- przed terapią sprawdzać interakcje lekowe(m.in. leki ART, doustne leki przeciwkrzepliwe, amiodaron, statyny, inhibitory pompy protonowej),
- przed terapią należy zrobić badania w kierunku zakażenia HBV ze względu na ryzyko reaktywacji zakażenia HBV w przypadku koinfekcji,
- u chorych z cukrzycą ściśle kontrolować poziom glukozy przez pierwsze 3 miesiące po rozpoczęciu terapii lekiem DAA i w razie potrzeby modyfikować dawki leków przeciwcukrzycowych (poprawa regulacji stężenia glukozy po włączeniu DAA i ryzyko hipoglikemii),
- ściśle kontrolować INR w przypadku jednoczesnego stosowania antagonistów witaminy K,
- należy monitorować objawy zgłaszane przez chorego.

Nazwa substancji czynnych	Nazwa handlowa	Genotypy HCV	Rekomendowane przez PGE HCV
sofosbuwir/welpataswir	Epclusa	Od 1 do 6	+
sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir	Vosevi	Od 1 do 6	+
glekaprewir/pibrentaswir	Maviret	Od 1 do 6	+
sofosbuwir	Sovaldi	1,2,3,4 (obecnie stosowany z innymi lekami)	
sofosbuwir/ledipaswir	Harvoni	1,4,5,6	+
elbaswir/grazoprewir	Zepatier	1,4	+

Tabela 1. Bezinterferonowe terapie zakażeń HCV zarejestrowane w EU. Źródła:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human>, <https://www.ecdc.europa.eu/en/hepatitis-c/facts>

Leki DAA o skojarzonym działaniu dzielimy na:

1. pangenotypowe

a) sofosbuwir/welpataswir (Epclusa) [22.1]

Lek Epclusa jest zarejestrowany w postaci tabletek w dawkach SOF/VEL 400mg/100mg i 200mg/50mg oraz w postaci granulatu powlekanego w dawkach 200mg/50mg i 150mg/37,5mg. Lek jest wskazany w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C u pacjentów od 3 roku życia i starszych. Wykazuje skuteczność wobec wszystkich sześciu głównych genotypów HCV.

Dawka zalecana dla osób dorosłych to 400mg/100mg przyjmowane raz na dobę niezależnie od posiłku przez okres 12 tygodni. W przypadku pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby zalecany jest dodatek rybawiryny w dawce zależnej od stopnia marskości według CPT i zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. Jednakże przeprowadzona w ostatnich latach analiza badań [20,21] wykazała, że dodatek rybawiryny przy zdekompensowanej marskości wątroby może zwiększać toksyczność terapii bez znaczącej poprawy skuteczności. Natomiast u pacjentów zakażonych trudniejszym do leczenia genotypem 3 HCV ze skompensowaną marskością wątroby włączenie RBV poprawiło SVR12 i zmniejszyło nawrót wirusologiczny.[20]

Po podaniu doustnym lek wchłania się szybko, z maksimum stężenia w osoczu po 3 godzinach. Ponieważ sofosbuwir i welpataswir są substratami dla glikoproteiny P (P-gp) oraz welpataswir jest metabolizowany przy udziale CYP2B6, CYP2B8 i CYP3A4, Epclusa nie może być stosowana

łącznie z induktorami P-gp i CYP450 np. z ryfampicyną, ryfabutyną, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitem czy zieleń dziurawca. Leki te mogą obniżać stężenie leku Epclusa w osoczu i zmniejszać jego skuteczność.

Podczas stosowania produktów zawierających sofosbuvir jednocześnie z amiodaronem obserwowano zagrażające życiu ciężkie przypadki bradykardii i bloku serca. W sytuacji stosowania leku Epclusa z amiodaronem należy monitorować czynność serca.

Wykazano też konieczność monitorowania terapii w przypadku skojarzenia ze schematem leczenia HIV z użyciem fumaranu dizoproksylu tenofowiru, gdyż Epclusa zwiększa narażenie na tenofowir.

Przed rozpoczęciem terapii należy zbadać potencjalne interakcje np. za pomocą wyszukiwarki

<https://www.hep-druginteractions.org/checker>.

Analiza farmakokinetyczna wykazała brak zwiększonego narażenia na sofosbuvir i welpataswir w przypadku marskości wątroby, dlatego jest to podstawowy schemat leczenia u osób z niewydolnością wątroby.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą nudności, wysypka, ból głowy, zmęczenie.

b) sofosbuvir/welpataswir/woksylaprewir (Vosevi) [22.2]

Lek zawiera w składzie SOF/VEL/VOX w dawkach 400mg/100mg/100mg lub 200mg/50mg/50mg. Substancje czynne leku blokują 3 białka (NS5B, NS5A, NS3/4A) niezbędne do namnażania się HCV. Lek jest wskazany w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C u pacjentów od 12 roku życia i starszych oraz ważących co najmniej 30kg. Wykazuje skuteczność wobec wszystkich sześciu głównych genotypów HCV. Dawka zalecana dla osób dorosłych to jedna tabletka 400mg/100mg/100mg lub dwie tabletki 200mg/50mg/50mg przyjmowane raz na dobę podczas posiłku przez okres 8 lub 12 tygodni. Czas terapii przedstawia Tabela 2.

Populacja pacjentów	Czas trwania leczenia
Osoby uprzednio nieleczone DAA bez marskości wątroby	8 tygodni
Osoby uprzednio nieleczone DAA z wyrównaną marskością wątroby	12 tygodni 8 tygodni można rozważyć przy zakażeniu genotypem 3 HCV
Osoby uprzednio leczone DAA bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby	12 tygodni

Tabela 2. Zalecane czasy leczenia preparatem Vosevi u pacjentów w wieku ≥ 12 lat i o masie ciała ≥ 30 kg.

Lek jest wskazany w terapii zakażeń wszystkimi genotypami HCV również u pacjentów z marskością wątroby. Ponadto wykazuje wysoką skuteczność u pacjentów leczonych wcześniej nieskutecznie inhibitorem NS5A, więc może być stosowany jako terapia ratunkowa po niepowodzeniu leczenia.[23]

Każdy składnik leku wchłania się z inną prędkością dlatego mediany Cmax są obserwowane w różnym czasie. Najszybciej wchłania się sofosbuvir i osiąga Cmax po 2 godzinach. Welpatasvir i woksylaprewir średnie wartości Cmax osiągają po 4 godzinach.

Przeciwwskazane jest stosowanie razem z eteksylanem dabigatranu (wzrost stężenia dabigatranu), rosuwastatyną (wzrost stężenia rosuwastatyny, ryzyko rabdomiolizy), etynyloestradiolem (ryzyko wzrostu AlAT). Nie zaleca się stosowania jednocześnie z silnymi induktorami P-gp i CYP450.

Vosevi zwiększa ekspozycję na tenofowir (podczas terapii z wykorzystaniem fumaranu dizoproksylu tenofowiru), dlatego należy monitorować występowanie działań niepożądanych oraz czynność nerek.

Ryzyko ciężkich działań niepożądanych po zastosowaniu połączenia SOF/VEL/VOX jest bardzo niskie i wynosi około 1,9%. Raportowano, tak jak w przypadku innych leków zawierających sofosbuvir, zwiększone ryzyko ciężkiej bradykardii i bloku serca w przypadku jednoczesnej terapii lekiem Vosevi i amiodaronem. Najczęstsze działania niepożądane stosowania leku Vosevi to ból głowy, biegunka, nudności oraz zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej.

c) glekaprewir/pibrentaswir (Maviret) [22.3]

Lek uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w 2017 roku. Wskazany jest w leczeniu przewlekłego WZW typu C u dzieci od 3 roku życia (masa ciała ≥ 12 kg) i starszych oraz osób dorosłych z wyrównaną chorobą wątroby (z marskością lub bez marskości). Maviret jest skuteczny w leczeniu zakażeń wywołanych wszystkimi genotypami HCV od 1 do 6.

W skład leku wchodzi glekaprewir (inhibitor proteazy NS3/4A) oraz pibrentaswir (inhibitor NS5A). Jedna tabletkę zawiera 100mg GLE/40mg PIB. Zalecana dawka dla osób dorosłych, młodzieży w wieku od 12 do 18 lat oraz dzieci o masie ciała ≥ 45 kg wynosi 300mg/120mg (trzy tabletki 100mg/40mg) i jest przyjmowana z jedzeniem raz na dobę o stałej porze. W przypadku pacjentów nieleczonych wcześniej z powodu zakażenia HCV czas terapii wynosi 8 tygodni, jednakowo u chorych z marskością wątroby jak i bez marskości wątroby. Natomiast czas terapii pacjentów uprzednio leczonych z powodu zakażenia HCV przedstawiony jest w Tabeli 3.

Genotyp	Zalecany czas trwania leczenia	
	Bez marskości wątroby	Z marskością wątroby
GT 1,2,4,5,6	8 tygodni	12 tygodni
GT 3	16 tygodni	16 tygodni

Tabela 3. Zalecany czas trwania leczenia produktem Maviret u chorych uprzednio nieskutecznie leczonych Peg-INF+RBV±SOF lub SOF+RBV.

Po podaniu doustnym Tmax dla glekaprewiru i pibrentaswiru wynosi 5 godzin. Oba składniki leku są silnie wiązane z białkami osocza - odpowiednio 97,5% GLE i powyżej 99% PIB. Główną drogą eliminacji jest żółć.

Ze względu na ryzyko powstawania oporności lek Maviret nie jest wskazany w powtórным leczeniu pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami NS3/4A i(lub) NS5A. Maviret nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (grupa B wg skali CPT), natomiast w przypadku ciężkich zaburzeń funkcji wątroby (grupa C wg skali CPT) lek ten jest przeciwwskazany.

W przypadku pacjentów z przeszczepioną wątrobą lub nerką zakażonych HCV leczonych przez 12 tygodni lekiem Maviret wykazano SVR12 na poziomie 98%. U pacjentów zakażonych HCV GT3 i leczonych wcześniej Peg-INF+RBV±SOF lub SOF+RBV należy rozważyć wydłużenie czasu terapii do 16 tygodni. Leki immunosupresyjne dozwolone przy terapii GLE/PIB to cyklosporyna w dawce ≤ 100mg/dobę, takrolimus, syrolimus, ewerolimus, azatiopryna, kwas mykofenolowy, prednizon i prednizolon.

Glekaprewir/pibrentaswir jest lekiem z wyboru u chorych z ciężką niewydolnością nerek zwłaszcza hemodializowanych.

Leki przeciwwskazane podczas terapii produktem Maviret, ze względu na ryzyko zwiększenia ich stężenia w osoczu, to:

- atorwastatyna, symwastatyna, rosuwastatyna
- eteksylan dabigatranu, digoksyna

Leki będące silnymi i umiarkowanymi induktorami P-gp i CYP3A mogą zmniejszać stężenie glekaprewiru i pibrentaswiru w osoczu oraz osłabiać ich działanie. Dlatego przeciwwskazane jest łączne podawanie Maviretu m.in. z karbamazepiną, ryfampicyną, dziurawcem zwyczajnym, fenytoiną, prymidonem.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to bóle głowy i uczucie zmęczenia.

2. Leki genotypowo swoiste

a) ledipaswir/sofosbuwir (Harvoni) [22.4]

Harvoni jest wskazany do leczenia przewlekłego WZW typu C u dzieci od 3 lat i starszych oraz dorosłych. Ledipaswir jest inhibitorem NS5A, natomiast sofosbuwir inhibitorem NS5B. Lek jest zalecany do terapii zakażeń HCV GT 1,4,5 i 6. Zalecana dawka produktu Harvoni u osób dorosłych to 90mg/400mg LDV/SOF podawana raz na dobę niezależnie od posiłku. Lek po podaniu doustnym osiąga C_{max} po 4 godzinach. Czas trwania leczenia jest zmienny dla różnych genotypów oraz zależy od stopnia zaburzeń funkcjonowania wątroby (Tabela 4).

Populacja pacjentów (w tym pacjenci z jednoczesnym zakażeniem HIV)	Leczenie i czas trwania leczenia
Dorośli i dzieci 3 lata i starsze z przewlekłym WZW typu C GT1,4,5 oraz 6	
Bez marskości wątroby	Harvoni 12 tygodni Harvoni 8 tygodni rozważyć u pacjentów z wcześniej nieleczonym HCV genotypu 1
Ze skompensowaną marskością wątroby	Harvoni+RBV 12 tygodni Harvoni bez RBV 24 tygodnie Harvoni 12 tygodni – rozważyć gdy niewielkie ryzyko klinicznej progresji choroby
Po przeszczepieniu wątroby bez marskości lub ze skompensowaną marskością wątroby	Harvoni + RBV 12 tygodni Harvoni bez RBV 12 tygodni (bez marskości wątroby) Harvoni bez RBV 24 tygodnie (z marskością wątroby)
Ze zdekompensowaną marskością wątroby, niezależnie od statusu przeszczepienia	Harvoni+RBV 12 tygodni Harvoni bez RBV 24 tygodnie – rozważyć u osób,które nie tolerują RBV lub nie kwalifikują się do jej przyjmowania
Dorośli i dzieci 3 lata i starsze z przewlekłym WZW typu C GT3	
Ze skompensowaną marskością wątroby i (lub) u których nie powiodło się poprzednie leczenie	Harvoni + RBV 24 tygodnie

Tabela 4. Zalecany czas trwania leczenia produktem Harvoni. Źródło : CHPL Harvoni

Ledipaswir wiąże się z białkami osocza w ilości powyżej 90% , natomiast sofosbuwir w około 61-65%.

Ledipaswir w postaci niezmienionej jest wydalany głównie z żółcią, natomiast sofosbuwir metabolizowany głównie przez wątrobę i wydalany z moczem w postaci czynnego metabolitu.

Leku nie można stosować łącznie z rosuwastatyną oraz induktorami P-gp : karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitem czy ziołem dziurawca zwyczajnego, które mogą zmniejszać stężenie leku Harvoni w osoczu.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą zmęczenie i ból głowy.

b) elbaswir/grazoprewir (Zepatier) [22.5]

Elbaswir blokuje działanie białka NS5A, a grazoprewir blokuje proteazę NS3/4A przez co hamują namnażanie wirusa zapalenia wątroby typu C. Lek jest wskazany w leczeniu przewlekłego WZW typu C u dorosłych i dzieci od 12 roku życia oraz masie ciała minimum 30kg. Zalecana dawka EBR/GZR to 50mg/100mg przyjmowane raz na dobę niezależnie od posiłku przez 12 tygodni. Zepatier wykazuje efektywność wobec zakażeń genotypami HCV 1a, 1b oraz 4 u chorych bez marskości wątroby i z wyrównaną marskością wątroby (tylko grupa A wg skali CPT). Czas leczenia wynosi zazwyczaj 12 tygodni. W niektórych przypadkach ten czas może być wydłużony oraz zastosowany dodatek rybawiryny(Tabela 5). Dawki rybawiryny są ustalane zależnie od wagi:

- masa ciała <66kg = 800mg na dobę
- masa ciała 66 do 80kg = 1000mg na dobę
- masa ciała 81 do 105kg = 1200mg na dobę
- masa ciała >105kg = 1400mg na dobę.

Genotyp HCV	Czas trwania leczenia/schemat
1a	Zepatier przez 12 tygodni gdy początkowe RNA HCV > 800 000 j.m./ml i(lub) polimorfizm NS5A – rozważyć Zepatier + RBV przez 16 tygodni
1b	Zepatier przez 12 tygodni
4	Zepatier przez 12 tygodni gdy początkowe RNA HCV > 800 000 j.m./ml – rozważyć Zepatier + RBV przez 16 tygodni

Tabela 5. Zalecany czas i schemat terapii produktem leczniczym Zepatier. Źródło: CHPL Zepatier

Po podaniu doustnym stężenie maksymalne elbaswiru jest osiągane średnio w czasie Tmax wynoszącym 3 godziny, a dla grazoprewiru w czasie Tmax wynoszącym 2 godziny.

Obie substancje czynne leku wiążą się w wysokim stopniu z białkami osocza (EBR >99,9%, GZR >98,8%). Bezwzględna biodostępność dla EBR wynosi około 32%, natomiast dla GZR od 15 do 27%. Lek jest metabolizowany przede wszystkim przy udziale CYP3A, a wydalany głównie z kałem.

Leku Zepatier nie wolno stosować u chorych z umiarkowaną i zaawansowaną marskością wątroby (grupa B i C wg skali CPT), natomiast bezpieczeństwo stosowania u pacjentów po przeszczepieniu wątroby nie zostało określone.

Ze względu na ryzyko wzrostu stężenia grazoprewiru przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z inhibitorami aktywności polipeptydu transportującego aniony organiczne 1B (ang. OATP1B) np. ryfampicyna, darunavir, kobicystat, bozentan lub cyklosporyna.

Jednoczesne stosowanie z induktorami cytochromu P450 (CYP3A) lub glikoproteiny P może powodować spadek stężenia elbaswiru i grazoprewiru w osoczu i zmniejszenie ich skuteczności. Dlatego przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie m.in. z karbamazepiną, fenytoiną, efawirenzem, ziolem dziurawca zwyczajnego.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas stosowania produktu leczniczego Zepatier to zmęczenie i ból głowy.

c) sofosbuwir (Sovaldi) [22.6]

Sofosbuwir nie jest zalecany do monoterapii - stosowany łącznie z innymi substancjami np. rybawiryną .

Sovaldi w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi jest wskazany w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych i dzieci od 3 roku życia i starszych. Czas terapii wynosi 12 tygodni lub 24 tygodnie i zależy od genotypu wirusa oraz rodzaju leków stosowanych w skojarzeniu. Dawka zalecana dla dorosłych i dzieci o masie ciała ≥ 35 kg to 400mg raz na dobę, natomiast u dzieci o masie ciała od 17kg do <35kg to 200mg raz na dobę.

Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydowym. Wchłania się szybko i ulega rozległemu metabolizmowi pierwszego przejścia wątrobowemu i jelitowemu. W wyniku metabolizmu powstaje czynny farmakologicznie metabolit trifosforan analogu urydyny, który może zostać dołączony przez polimerazę NS5B do RNA HCV i działa jako terminator łańcucha.

Przeciwwskazane jest stosowanie sofosbuwiru łącznie z silnymi induktorami P-gp w jelitach: karbamazepiną, fenobarbitalem, fenytoiną, ryfampicyną i zielem dziurawca. Przy jednoczesnym stosowaniu z amiodaronem należy monitorować czynność serca ze względu na ryzyko bradykardii i bloku serca.

Działania niepożądane podczas terapii z wykorzystaniem sofosbuwiru wynikają głównie z działania leków skojarzonych i są to najczęściej zmęczenie, ból głowy, nudności i bezsenność.

d) ombitaswir/parytaprewir/rytonawir (Viekirax) [24,25,31]

Preparat był zarejestrowany przez EMA i FDA od 2015 do 2024 roku. We wrześniu 2024 roku podmiot odpowiedzialny wystąpił z wnioskiem o cofnięcie dopuszczenia. Decyzja była podjęta z powodów finansowych.

Ombitaswir blokuje NS5A, a parytaprewir blokuje proteazę NS3/4A. Natomiast rytonawir nie działa bezpośrednio na wirusa zapalenia wątroby typu C tylko hamuje działanie enzymu CYP3A, który rozkłada parytaprewir. Blokowanie CYP3A spowalnia eliminację parytaprewiru z organizmu przez co wydłuża się czas jego działania przeciwko wirusowi.

Lek był wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego genotypami 1a, 1b lub 4. Zalecana dawka to dwie tabletki 12,5mg/75mg/50mg OBV/PTV/RIT przyjmowane raz na dobę przez okres 8, 12 lub 24 tygodni. Lek Veikirax był zawsze stosowany w skojarzeniu z dazabuwirem i(lub) rybawiryną.

e) dazabuwir (Exviera)[24,25]

Preparat był zarejestrowany przez EMA i FDA od 2015 do 2024 roku. We wrześniu 2024 roku podmiot odpowiedzialny wystąpił z wnioskiem o cofnięcie dopuszczenia do obrotu. Decyzja była podjęta z powodów finansowych.

Dazabuwir blokuje polimerazę NS5B. Zalecana dawka to jedna tabletka 250mg dwa razy na dobę. Lek Exviera był wskazany do leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C genotypem 1a i 1b. Lek był stosowany zawsze w terapii łączonej z Viekirax lub rybawiryną.

f) daklataswir (Daklinza)[25,26]

Preparat Daklinza był zarejestrowany przez EMA i FDA od 2014 do 2019 roku. W sierpniu 2019 roku podmiot odpowiedzialny podjął decyzję z nieskładaniu wniosku o odnowienie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Decyzja była podjęta z powodów finansowych.

Daklataswir jest inhibitorem białka NS5A. Lek Daklinza był zalecany do leczenia pWZW typu C wywołanych genotypem 1,3 i 4. Terapia wymagała stosowanie daklataswiru zawsze w skojarzeniu z sofosbuwirem i (lub) rybawiryną – działanie pangenotypowe.

Substancja lecznicza daklataswir znajduje się na najnowszej podanej przez WHO w 2025 roku liście leków podstawowych, strategicznych do leczenia WZW typu C.[27] Dostęp do daklataswiru może być istotny zwłaszcza w krajach o niskich i średnich dochodach. Daklataswir znajduje się na liście wstępnie kwalifikowanych aktywnych składników farmaceutycznych – kwalifikacja wydana na rzecz firmy Matrix Pharmacorp Private Limited w Indiach.[28]

g)rawidaswir

Produkt leczniczy nie jest zarejestrowany przez EMA i FDA. Lek powstał w wyniku współpracy Ministerstw Zdrowia w Malezji i Tajlandii oraz firmy Pahrco Pharmaceuticals w Egipcie i Pharmaniaga w Malezji.[29] Działania te były podyktowane wysokimi cenami leków DAA i związanym z tym problemem braku dostępu do terapii w krajach o niskich i średnich dochodach. Ze względu na niższe ceny lek może pomóc w równym dostępie do terapii DAA na świecie.

Rawidaswir jest zatwierdzony w Malezji, a w grudniu 2024 roku został zarejestrowany w Rosji pod nazwą Konesko. Lek należy do inhibitorów NS5A i został zatwierdzony do stosowania łącznie z sofosbuwirem. Badania wykazały, że 12 lub 24 tygodniowa terapia rawidaswirem (200mg raz na dobę) w połączeniu z sofosbuwirem była skuteczna wobec genotypów 1a, 1b i 3 zarówno z marskością jak i bez niej.[30]

Substancja lecznicza znajduje się na aktualnej liście leków podstawowych WHO opublikowanej w 2025 roku. [27]

Analog nukleozydowy

Rybawiryna jest analogiem nukleozydowym. Hamuje syntezę nukleotydów guaninowych wirusów przez co brakuje składników do budowy RNA i DNA. Rybawiryna ma zastosowanie w leczeniu infekcji wywołanych różnymi wirusami np. wirus gorączki Lassa czy RSV. W terapii przewlekłego

wirusowego zapalenia wątroby typu C stosowana jest w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi.

Obecnie jest bardzo rzadko używana oraz występują problemy z dostępnością leku. Podczas terapii obserwowano liczne działania niepożądane, dlatego lek jest przeciwwskazany u osób cierpiących na anemię sierpowatą lub choroby serca. Duże dawki leku mogą powodować hemolizę. Lek działa teratogennie.[22.7] Rybawiryna znajduje się na aktualnej liście leków podstawowych WHO opublikowanej w 2025 roku. [27]

IX. Leczenie dzieci zakażonych HCV

W Polsce zgodnie z rekomendacjami Polskiej Grupy Ekspertów HCV (PGE HCV) leczenie prowadzi się u wszystkich dzieci powyżej 3 roku życia zakażonych HCV zarówno uprzednio nieleczonych jak i po nieskutecznej terapii. Rekomendowane są terapie pangenotypowe oparte o SOF/VEL lub GLE/PIB.

Schemat dawkowania zależy od wagi i wieku dziecka (Tabela 7). Dawki dla dzieci w wieku 12 lat i starszych są takie same jak dawki rekomendowane dla dorosłych.

wiek	SOF/VEL tabletki 200mg/50mg, granulki 50mg/12,5mg		GLE/PIB saszetki 50mg/20mg, podawane z przekąską	
	masa ciała	dawka	masa ciała	dawka
dzieci 3-11 lat	<17 kg	150mg/37,5mg (3 porcje granulek)	12-19 kg	150mg/60mg (3 saszetki)
	>17 kg	200mg/50mg (tabletki lub 4 porcje granulek)	20-29 kg	200mg/80mg (4 saszetki)
			30-44 kg	250mg/100mg (5 saszetek)
nastolatki 12-17 lat		400mg/100mg		300mg/120mg

Tabela 7. Źródło: „Rekomendacje Leczenia Wirusowych Zapaleń Wątroby Typu C W Roku 2023 Polskiej Grupy Ekspertów HCV”

Lek Maviret (GLE/PIB) oraz Epclusa (SOF/VEL) występują w postaci tabletek powlekanych oraz granulatu powlekanego. W przypadku produktu leczniczego Maviret obie postacie mają różne

właściwości farmakokinetyczne i nie mogą być stosowane zamiennie. Konieczny jest pełny cykl leczenia z zastosowaniem tej samej postaci produktu leczniczego.[22.3]

X. Dostępność terapii zakażeń HCV w Polsce

W Polsce dostępna jest bezpłatna terapia zakażeń HCV dla osób ubezpieczonych prowadzona w ramach programu lekowego „Leczenie terapią bezinterferonową chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (ICD-10:B18.2) [32] Leki w programie to połączenia pangenotypowe SOF/VEL, GLE/PIB oraz SOF/VEL/VOX. Objęte terapią są dzieci od 3 roku życia i powyżej oraz dorośli w przypadku kwalifikacji do terapii SOF/VEL lub GLE/PIB . Natomiast dorośli oraz młodzież w wieku 12 lat i powyżej dodatkowo może być kwalifikacja do terapii SOF/VEL/VOX. Pacjent musi spełniać kryteria kwalifikacji określone w programie: rozpoznanie pWZW C, obecność RNC HCV w osoczu krwi lub tkance wątroby, udokumentowany stopień zaawansowania choroby, oznaczony genotyp HCV. W przypadku pacjentów pierwszorazowo kwalifikowanych do terapii pangenotypowej nie jest wymagane oznaczenie genotypu HCV.

Monitorowanie skuteczności terapii (SVR12) polega na wykonaniu 12 tygodni po zakończeniu leczenia oznaczenia HCV RNA metodą jakościową oraz wykonanie USG jamy brzusznej.

Oprócz opisanego wyżej programu lekowego funkcjonuje w Polsce Rządowy Program Polityki Zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” wraz z modułem „Leczenie DAA przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C pacjentów osadzonych w zakładach penitencjarnych”. Programem objęte są wszystkie osoby przebywające w jednostkach penitencjarnych w Polsce, również nieubezpieczone i cudzoziemcy. Celem modułu jest prowadzenie terapii opartej na pangenotypowych lekach DAA u osób z rozpoznaniem pWZW C w miejscu odbywania kary. W ramach programu wśród osób osadzonych prowadzona jest akcja edukacyjna, diagnostyka wstępna oparta na szybkich testach kasetkowych przesiewowych w kierunku HCV, badania RNA HCV dla osób z pozytywnym wynikiem anty-HCV. Przeprowadzenie testu HCV powinno odbyć się w ciągu miesiąca od rozpoczęcia odbywania kary. Program określa szczegółowo kryteria i badania niezbędne do kwalifikacji do leczenia osoby z potwierdzonym pWZW C. Nie odbiegają one znacznie od kryteriów przyjętych w programie lekowym NFZ. W leczeniu wykorzystywane są dwa leki pangenotypowe : Maviret i Epclusa. Terapia prowadzona jest zgodnie ze schematami obowiązującymi dla tych produktów leczniczych. Mimo, że w Polsce w

populacji osób osadzonych dominuje genotyp 3 HCV (inaczej niż w ogólnej populacji Polski gdzie dominuje GT1b) nie jest wymagane oznaczenie genotypu przed rozpoczęciem terapii. Wynika to z prowadzenia terapii przy użyciu leków działających na wszystkie 6 głównych genotypów HCV. Po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR12) badane jest HCV RNA metodą jakościową lub ilościową w przypadku marskości wątroby. [33]

XI. Podsumowanie

Obecnie szacuje się, że na całym świecie zdiagnozowano tylko 36,4% osób zakażonych HCV, a zaledwie 20% z nich rozpoczęło terapię DAA [15], pomimo wysokiej skuteczności tego leczenia (ponad 95%). Aby osiągnąć cele postawione przez WHO czyli zmniejszyć ilość nowych zakażeń HCV o 90% i śmiertelność o 65% niezbędne jest zwiększenie ilości badań przesiewowych. Poziom testowania jest obecnie bardzo niski i należy zwiększać nakłady na dostęp do niedrogich usług testowania zwłaszcza w regionie Afryki. Należy zapewnić równy dostęp do leczenia i opieki poprzez m. in. decentralizację świadczenia usług, a także optymalizację rejestracji produktów leczniczych i wspieranie lokalnej produkcji. Obniżenie ceny leków DAA pozwoli na zwiększenie dostępności terapii w krajach o niskim i średnim dochodzie. Wprowadzenie leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym zwiększyło skuteczność terapii. Dzięki tym produktom leczniczym wirusowe zapalenie wątroby typu C stało się chorobą w pełni wyleczalną.

XII. Literatura

1. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2024.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672>
2. Krzysztof Tomaszewicz, Robert Flisiak, Jerzy Jaroszewicz, Piotr Małkowski, Małgorzata Pawłowska, Anna Piekarska, Krzysztof Simon, Dorota Zarębska-Michaluk „Rekomendacje Leczenia Wirusowych Zapaleń Wątroby Typu C W Roku 2023 Polskiej Grupy Ekspertów HCV”
3. Karolina Zakrzewska, Małgorzata Stępień „Wirusowe zapalenie wątroby typu c (wzw c) w Polsce w 2022 roku”, *Przegl Epidemiol* 2024;78(2):234-249 , <https://doi.org/10.32394/pe/191941> [dostęp z dnia 20.01.2026]
4. Prevalence of chronic HCV infection in EU/EEA countries in 2019 using multiparameter evidence synthesis, Thomadakis, Christos et al., *The Lancet Regional Health – Europe*, Volume 36, 100792
5. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). ECDC Evidence brief: Prevention of hepatitis B and C in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2024
6. https://www.wld.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2025/INF_25_12B.pdf [dostęp z dnia 20.01.2026]
7. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
8. Implementing the global health sector strategies on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2022–2030: report on progress and gaps 2024, second edition. Geneva: World Health Organization; 2024
9. *The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2020*. Nobel Foundation.
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2020/summary/>
10. Dustin LB, Bartolini B, Capobianchi MR, Pistello M. Hepatitis C virus: life cycle in cells, infection and host response, and analysis of molecular markers influencing the outcome of infection and response to therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Oct;22(10):826-832. doi: 10.1016/j.cmi.2016.08.025.
11. Mbisa JL, Lapp Z, Bibby DF, Phillips LT, Manso CF, Packer S, Simmons R, Harris K, Mohan J, Chinnappan L, Leitner T, Bradshaw D. Identification of 2 Novel Subtypes of Hepatitis C Virus Genotype 8 and a Potential New Genotype Successfully Treated With Direct Acting Antivirals. *J Infect Dis*. 2024 Dec 16;230(6):e1254-e1262. doi: 10.1093/infdis/jiae253.
12. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016 Sep 14;22(34):7824-40. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7824.
13. Toygar Deniz, Müge, and Sila Akhan. 2023. ‘Hepatitis C Virus Structure and Diagnostic Methods’. *Hepatitis C - Recent Advances*. IntechOpen. doi:10.5772/intechopen.1000863.

14. Anthony E Ades, Fabiana Gordon, Karen Scott, Intira J Collins, Thorne Claire, Lucy Pembrey, Elizabeth Chappell, Eugènia Mariné-Barjoan, Karina Butler, Giuseppe Indolfi, Diana M Gibb, Ali Judd, Overall Vertical Transmission of Hepatitis C Virus, Transmission Net of Clearance, and Timing of Transmission, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 76, Issue 5, 1 March 2023, Pages 905–912, <https://doi.org/10.1093/cid/ciac270>
15. Liu CH, Kao JH. Acute hepatitis C virus infection: clinical update and remaining challenges. *Clin Mol Hepatol*. 2023 Jul;29(3):623-642. doi: 10.3350/cmh.2022.0349. Epub 2023 Feb 20. PMID: 36800699; PMCID: PMC10366792.
16. Flisiak R, Małkowski P. Recepta na HCV: przewodnik lekarza, PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa, 2019.
17. Mazzaro, C.; Quartuccio, L.; Adinolfi, L.E.; 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, 13, 2249. <https://doi.org/10.3390/v13112249>
18. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO
19. Oancea CN, Butaru AE, Streba CT, et al. Global hepatitis C elimination: history, evolution, revolutionary changes and barriers to overcome. *Rom J Morphol Embryol*. 2020;61(3):643-653. doi:10.47162/RJME.61.3.02
20. Xiao J, Zhang X, Mao X, Lai S, Li S, Sheng Y. Efficacy and Safety of Velpatasvir Plus Sofosbuvir With or Without Ribavirin in Hepatitis C Patients With Decompensated Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Viral Hepat*. 2025 Oct;32(10):e70078. doi: 10.1111/jvh.70078.
21. Robert Flisiak, Dorota Zarębska-Michaluk, Hanna Berak, Magdalena Tudrujek-Zdunek, Beata Lorenc, Krystyna Dobrowolska, Justyna Janocha-Litwin, Włodzimierz Mazur, Anna Parfieniuk-Kowerda, Jerzy Jaroszewicz. Treatment with Sofosbuvir/Velpatasvir of the most difficult to cure HCV-infected population. *Pol Arch Intern Med*. 2024; 134: 16644
<https://www.mp.pl/paim/issue/article/16644/>
22. Charakterystyka Produktu Leczniczego
- 22.1 Epclusa 400mg/100mg , 200mg/50mg tabletki powlekane, 150mg/37,5mg granulat powlekany
- 22.2 Vosevi 400mg/100mg/100mg tabletki powlekane
- 22.3 Maviret 100mg/40mg tabletki powlekane, 50mg/20mg granulat powlekany
- 22.4 Harvoni 90mg/400mg , 45mg/200mg, tabletki powlekane
- 22.5 Zepatier 50mg/100mg tabletki powlekane
- 22.6 Sovaldi 400mg tabletki powlekane
- 22.7 Ribavirin Aurovitas 200mg tabletki

23. Devan P, Tiong KLA, Neo JE, et al. Treatment Outcomes of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir in Direct-Acting Antiviral-Experienced Hepatitis C Virus Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses*. 2023;15(7):1489. Published 2023 Jun 30. doi:10.3390/v15071489
24. Trifan A, Stanciu C, Iliescu L, Sporea I, Baroiu L, Diculescu M, Luca MC, Miftode E, Cijevski C, Mihai C, Sparchez ZA, Pojoga C, Streinu-Cercel A, Gheorghe L. Effectiveness of 8- and 12-Week Treatment with Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir in Treatment-Naïve HCV Patients in a Real-Life Setting in Romania: the AMETHYST Study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2021 Mar 13;30(1):88-93. doi: 10.15403/jgld-3373.
25. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
26. Farrag AN, Kamel AM. Efficacy of 8-week daclatasvir-sofosbuvir regimen in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Virol J*. 2024;21(1):275. Published 2024 Nov 4. doi:10.1186/s12985-024-02544-2
27. World Health Organization (2025). The selection and use of essential medicines, 2025: WHO Model List of Essential Medicines, 24th list. World Health Organization. <https://doi.org/10.2471/B09474>
28. <https://extranet.who.int/prequal/medicines/prequalified/active-pharmaceutical-ingredients>
29. Cheong MWL, Piedagnel JM, Khor SK. Ravidasvir: equitable access through an alternative drug development pathway. *Lancet Glob Health*. 2021 Nov;9(11):e1496-e1497. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00357-0. PMID: 34678186
30. Andrieux-Meyer I, Tan SS, Thanprasertsuk S, Salvadori N, Menétrey C, Simon F, Cressey TR, Said HRHM, Hassan MRA, Omar H, Tee HP, Chan WK, Kumar S, Thongsawat S, Thetket K, Avihingsanon A, Khemnark S, Yerly S, Ngo-Giang-Huong N, Siva S, Swanson A, Goyal V, Bompert F, Pécoul B, Murad S. Efficacy and safety of ravidasvir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C infection without cirrhosis or with compensated cirrhosis (STORM-C-1): interim analysis of a two-stage, open-label, multicentre, single arm, phase 2/3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jun;6(6):448-458. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00031-5.
31. Brzdęk, M., Zarębska-Michaluk, D., Tronina, O., Laurans, Ł., Janczewska, E., Dybowska, D., Parfieniuk-Kowerda, A., Tudrujek-Zdunek, M., Białkowska-Warzecha, J., Janocha-Litwin, J., & Flisiak, R. (2026). Treatment with Direct-Acting Antivirals in Patients with HCV Infection After Liver Transplantation. *Journal of Clinical Medicine*, 15(1), 346. <https://doi.org/10.3390/jcm15010346>
32. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> , Dostęp 10.02.2026r.
33. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/rzadowy-program-polityki-zdrowotnej-leczenie-antyretrowirusowe-osob-zyjacych-z-wirusem-hiv-w-polsce-na-lata-2022-2026> [dostęp 10.02.2026]