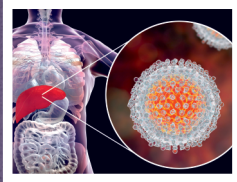


Azərbaycan
Respublikası
Səhiyyə
Nazirliyi

**C VİRUS HEPATİTİNİN
DİAQNOSTİKA VƏ
MÜALİCƏSİ ÜZRƏ
KLİNİK PROTOKOL**
(2-ci nəşr, yenilənmiş)



Bakı
2021

**Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi
kollegiyasının 17 dekabr 2021-ci il tarixli
28 sayılı qərarı ilə təsdiq edilmişdir**

**C VİRUS HEPATİTİNİN DİAQNOSTİKA
VƏ MÜALİCƏSİ ÜZRƏ KLİNİK
PROTOKOL**

(2-ci nəşr, yenilənmiş)

BAKİ - 2021

616.36-002

C 11

C 11 C virus hepatitin diaqnostika və müalicəsi üzrə klinik protokol (2-ci nəşr, yenilənmiş). – B., 2021. – 56 səh.

Klinik protokol tibb üzrə fəlsəfə doktoru Ceyhun Məmmədovun rəhbərliyi altında tərtib edilmiş və Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi kollegiyasının 4 aprel 2009-cu il tarixli 10 sayılı qərarı ilə təsdiq edilmiş “C virus hepatitin diaqnostika və müalicəsi üzrə klinik protokol”un yeniləşdirilmiş variantıdır.

Klinik protokolu tərtibatçıları:

- Yusuf Alxazov “EuroMed” Tibb Mərkəzinin həkim-
infeksionisti, Avropa Qaraciyər Xəstəlikləri
Tədqiqatları Assosiasiyasının (EASL) və Asiya
- Sakit Okean Qaraciyər Xəstəlikləri
Tədqiqatları Assosiasiyasının (APASL) üzvü
- Təyyar Eyvazov Səhiyyə Nazirliyinin baş infeksiyoloji, Ə.Əliyev adına ADHTİ-nin İnfeksiyon xəstəliklər kafedrasının müdiri, Avropa Qaraciyər Xəstəlikləri Tədqiqatları Assosiasiyasının (EASL) üzvü, həkim-
infeksionist, tibb elmləri doktoru
- Şəhla İsmayılova İctimai Səhiyyə və İslahatlar Mərkəzinin Tibbi Keyfiyyət Standartları şöbəsinin müdiri

Rəyçi:

- Cəlal İsayev Azərbaycan Tibb Universitetinin Yoluxucu xəstəliklər kafedrasının müdiri, dosent, tibb üzrə fəlsəfə doktoru

İxtisarlarm siahısı

ALT	alaninaminotransferaza
AST	aspartataminotransferaza
BTVƏP	birbaşa təsirli virusəleyhinə preparatlar
BV	beynəlxalq vahid
CVH	C virus hepatiti
DVC	davamlı virusoloji cavab
EASL	Avropa Qaraciyər Tədqiqatları Assosiasiyası
eGFR	glomerular filtrasiyanın təxmini sürəti
EKQ	elektrokardiografiya
HbA1C	qlikolizə olunmuş hemoqlobin
HC	hepatit C
HCV	hepatit C virusu
HSK	hepatosellyulyar karsinoma
İFA	immunoferment analizi
İİV	insan immunçatışmazlığı virusu
İNİ	inyeksion narkotik istifadəçiləri
KCVH	kəskin C virus hepatiti
OƏT	opioid əvəzedici terapiya
P-gp	P-qlikoprotein
Q-6 FDH	qlükoza-6 fosfatdehidrogenaza
QF	qələvi fosfataza
QQT	qamma-qlütamintransferaza
QT	qaraciyər transplantasiyası
RAS	dirəncliklə əlaqəli əvəzetmələr
RNT	ribonuklein turşusu

RW	Vasserman reaksiyası
SDT	sürətli diaqnostik test
SVC	sürətli virusoloji cavab
TE	transient elastoqrafiya
TTH	tireotrop hormon
ÜST	Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı
VƏT	virus əleyhinə terapiya
XBÇ	xroniki böyrək çatışmazlığı
XBT-10	Xəstəliklərin Beynəlxalq Təsnifatı (10-cu baxış)
XBT-11	Xəstəliklərin Beynəlxalq Təsnifatı (11-ci baxış)
XCVH	xroniki C virus hepatiti

Protokol ilkin səhiyyə xidmətləri səviyyəsində və stasionarlarda çalışan həkim-terapevtlər, həkim-infeksiionistlər, həkim-gastroenteroloqlar və ailə həkimləri üçün nəzərdə tutulmuşdur.

Pasiyent qrupu: C virus hepatiti xəstəliyi olan böyüklər və uşaqlar.

Protokolun məqsədi müasir sübutlu təbabətə əsaslanan tövsiyələrin verilməsi ilə C virus hepatitinin diaqnostika və müalicə metodlarını tətbiq etmək, bununla da müalicəni təkmilləşdirmək, xəstələrin həyat keyfiyyətini yaxşılaşdırmaq, xəstələnmə, fəsadlaşma və ölüm hallarını azaltmaq.

Etiologiya

Hepatit C – hepatit C virusu (HCV) ilə törədilən antropoz infeksiyon xəstəlikdir.

Hepatit C virusu (HCV) RNT-tərkibli virusdur.

Epidemioloqiya

İnfeksiyanın mənbəyi – C virus hepatitli xəstədir. Əsas yoluxma mexanizmi parenteraldır. Eyni zamanda cinsi və intra-perinatal yoluxma mexanizmi də mövcuddur, lakin bu yollar daha az epidemioloji rol oynayır.

Azərbaycanda (2012-ci il tədqiqatına görə), sağlam (qan donorları) və risk qrupunda olan fərdlərdə (İİV və vərəmə yoluxmuş, onkohematoloji xəstələr, son mərhələdə böyrək çatışmazlığı ilə hemodializdə olan xəstələr, damardaxili narkotik vasitələrini istifadə edən şəxslər) HCV seroloji markerlərinin yayılması müvafiq olaraq 4% və 34,3% təşkil edir.

Hazırda hepatit C virusunun 11 genotipi (və 70-dən çox subtipi) aşkarlanıb, Azərbaycanda 1-ci genotip üstünlük təşkil edir (≈71.5%).

Xəstəlik kəskin (6 ayadək davam edən) və ya xroniki (6 aydan çox davam edən) gedişatlı ola bilər. Uzunmüddətli davam edən (çox hallarda simptomuz olaraq) xroniki C virus hepatiti qaraciyərdə fibrozun əmələ gəlməsinə və onun progressiv inkişafına, hətta sirroz mərhələsinə qədər gətirib çıxara bilər. Bu isə öz növbəsində hepatoselyulyar karsinomanın (HSK) inkişafına səbəb ola bilər.

Törədici hepatotrop xarakterli olsa da, virusun qaraciyərdən kənar lokalizasiyası da sübuta yetirilib. Ekstrahepatik təzahürlər xəstələrin

75%-ə qədərində müşahidə olunur, o cümlədən: qarışıq krioqlobulinemik vaskulit, böyrək xəstəliyi (yüksək kreatinin), 2-ci tip şəkərli diabet, ürək-damar xəstəlikləri (vaskulit, arterial hipertenziya), gec dəri porfiriyası (porfiriya cutanea tarda), qırmızı yastı dəmrov (*lichen planus*), limfoproliferativ xəstəliklər və s. Qeyri-spesifik simptomlara aiddir: yorğunluq, ürəkbulanma, qarın ağrısı, çəki itkisi və s.

C hepatit virusu qaraciyərin həm kəskin, həm də xroniki iltihabını törədə bilər. Kəskin CVH daha çox simptomuz və ya silinmiş, sarılıqsız keçir və əksər hallarda insan həyatı üçün təhlükə törətmir. Yoluxmuşların təxminən 30%-də (15-45%) 3-6 ay ərzində spontan sağalma baş verir, qalan 70%-də (55-85%) xroniki hepatit inkişaf edir. Xroniki hepatitli pasiyentlərdə sirrozun inkişaf riski sonrakı 20 il ərzində 15-30% təşkil edir.

Hepatit C virusu əleyhinə müasir dərman preparatları 95-98% hallarda tam virusoloji sağalmanı təmin edə bilər, qaraciyər sirrozu və ya xərçəngindən ölüm riskini azaldır.

Hepatit C-yə qarşı təsirli bir peyvənd hal-hazırda mövcud deyil. Bu sahədə araşdırmalar davam edir.

Sənədləşdirilmiş HCV ötürülməsi olmadıqda, təmasdan sonrakı profilaktika kimi antiviral terapiyaya göstəriş yoxdur.

XBT üzrə təsnifat

XBT-10 üzrə təsnifat

B17 Digər kəskin virus hepatitləri

B17.1 Kəskin C virus hepatiti

B18 Xroniki virus hepatiti

B18.2 Xroniki C virus hepatiti

XBT-11 üzrə təsnifat

1F.00 Kəskin virus hepatiti

1F00.2 Kəskin C virus hepatiti

1F.01 Xroniki virus hepatiti

1F01.1 Xroniki C virus hepatiti

Diagnostika

- ▶ **HCV Ab** immunoferment üsulla (İFA) serumda və ya plazmada müəyyən edilməlidir.
- ▶ **HCV RNT** həssas molekulyar üsulla (PCR) serumda və ya plazmada müəyyən edilməlidir (≤ 15 IU/ml aşağı aşkarlama həddi ilə).
- ▶ **HCV-infeksiyasına yeni yoluxmadan** şübhəli olan bütün pasiyentlər HCV qarşı anticisimlər və HCV RNT üçün yoxlanılmalıdır.
- ▶ Son diaqnozu təyin etmək üçün **HCV-infeksiyasına yeni yoluxmadan** şübhəli olan pasiyentlərdə ilkin müayinə zamanı HCV Ab müsbət, lakin HCV RNT mənfi nəticə alınarsa 12 və 24 həftə keçdikdə HCV RNT analizi təkrar icra olunmalıdır.
- ▶ Birinci dərəcəli diaqnostik test kimi **xroniki HCV infeksiyasına** şübhəsi olan bütün pasiyentlərdə HCV Ab aşkarlamaq məqsədi ilə immunoferment analiz (İFA) aparılmalıdır.
- ▶ **Xroniki HCV infeksiyasına** şübhəli olan pasiyentlərdə HCV Ab aşkar edilirsə, HCV RNT müayinəsi aparılmalıdır.
- ▶ İmmunçatışmazlığı olan bütün pasiyentlər üçün mütləq şəkildə HCV RNT testi aparılmalıdır
- ▶ Yoluxma risk faktorları yüksək olan şəxslərdə əvvəlki müalicə nəticəsində alınan davamlı virusoloji cavabdan sonra HCV RNT yenidən aşkarlınırsa, **re-infeksiyadan** şübhələnmək olar.
- ▶ **Re-infeksiya** iki üsuldən biri ilə təsdiqlənməlidir:
 - ✓ hepatit C virusun başqa genotipinin aşkarlanması ilə;
 - ✓ viral genomun filogenetik təhlili əsasında ilkin infeksiyaya səbəb olmuş virusun eyni genotipinin fərgli ştamının aşkarlanması ilə.

İlkin diaqnostika

İlkin diaqnostika seroloji müayinə üsulu ilə aparılır. İki növ seroloji test sistemi mövcuddur: sürətli diaqnostik testlər (SDT) və immunoferment analiz (İFA).

SDT - birdəfəlik istifadə üçün test sistemidir. Test nəticələri əyani olaraq qiymətləndirilə və 30 dəqiqədən az müddətdə nəticə əldə edilə bilər. Testlərin sadəliyinə, ucuzluğuna və qısa bir zamanda həyata keçirilməsinə görə təlim keçmiş bütün səhiyyə işçiləri bu testləri icra edə bilərlər. Əlavə olaraq, bu testlər əhalinin xüsusi qrupları ilə işləyərkən (məsələn, həbsxanalarda tibbi xidmətlər göstərildiyi zaman, həmçinin, psixotrop vasitələri istifadə edən şəxslərə profilaktika və müalicə xidmətləri göstərilən zaman) məlumatlandırma proqramlarında istifadə oluna bilər.

Lakin, SDT nəticələrinin təsviri subyektiv qiymətləndirmədən asılıdır. Bu zaman əldə edilmiş test nəticələrinin daimi qeydiyyatını aparmaq mümkün olmur. SDT nəticəsi müsbət olduqda dürüştəşmə üçün İFA müayinəsi aparılmalıdır.

Skrininq zamanı serumda hepatit C virusuna qarşı anticisimlərin (HCV Ab) aşkara çıxarılması məqsədlə immunoferment analiz (İFA) metodundan istifadə olunur.

Əksər pasiyentlərdə yoluxmadan yalnız 8-10 həftə sonra HCVAb aşkarlanma bilər (seroneqativ pəncərə). Güclü immunosupressiyaya uğramış kəskin və xroniki C virus hepatiti olan xəstələrdə isə HCV Ab ümumiyyətlə aşkar edilməyə bilər.

Spontan və ya müalicə nəticəsində viroloji sağalma baş verdikdə, HCV RNT olmadığı hallarda belə, anti-HCV Ab uzun müddət (əksər hallarda ömürlük) aşkarlanır, lakin konsentrasiyası azala bilər və nadir hallarda bəzi fərdlərdə aşkarlanma limitindən aşağı enə bilər.

Birincili infeksiyanın effektiv müalicəsindən sonra da pasiyentlərin böyük əksəriyyətində anticisimlərin mövcud olması re-infeksiyanı subuta yetirmək üçün anti-HCV Ab testini faydasız edir.

Diaqnozun təsdiqlənməsi

HCV infeksiyasının diaqnozu serumda və ya plazmada HCV RNT-nin aşkarlanmasına əsaslanır. Bu məqsədlə həssas, müstəsna olaraq keyfiyyət və ya həm keyfiyyət, həm də kəmiyyət Polimeraz Zəncirvari Reaksiya (PCR) prinsipinə əsaslanan molekulyar üsulla

(≤ 15 BV/ml aşağı aşkarlama həddi olan) laborator müayinə aparmaq zəruridir. Bu üsul nümunədə virusun çox aşağı konsentrasiyalarını aşkar etməyə imkan verir.

C virus hepatitinin son diaqnozu yalnız qanda törədicinin RNT-si aşkar olunduqdan sonra qoyula bilər.

HCV-infeksiyasına yeni yoluxmadan şübhəli olan HCV Ab müsbət pasiyentlərdə son diaqnozu təyin etmək üçün ilkin müayinə zamanı HCV RNT mənfi nəticə verərsə, 12 və 24 həftə keçdikdə HCV RNT analizi təkrarlanmalıdır. Təkrar müayinələrdə nəticələrinin mənfi olması HCV infeksiyasından spontan sağalmanı sübut edir.

İmmunçatışmazlığı olan bütün pasiyentlər üçün HCV RNT müayinəsi mütləq şəkildə aparılmalıdır.

Skrining və risk qrupları

Skrining - klinik asimptomatik şəxslər qruplarında xəstəlik hallarını aşkarlamaq və müvafiq olaraq xəstəliyin sosial yükünü azaltmaq üçün ilkin müayinə sistemidir.

HCV infeksiyası üçün skrining strategiyaları bu infeksiyasının yerli epidemioloji vəziyyətinə uyğun olaraq müəyyən edilməlidir.

Skrining ilk növbədə risk qruplarında aparılmalıdır. Bu qruplara aşağıdakı şəxslər daxil olunur:

- ▶ qan və qan preparatları köçürülmüş şəxslər;
- ▶ qanın laxtalanma faktorları köçürülmüş hemofilialı xəstələr;
- ▶ hemodializ alan xroniki böyrək çatışmazlıqlı olan xəstələr;
- ▶ B (və ya B+D) virus hepatiti, QİÇS, zöhrəvi xəstəliklər, vərəmə yoluxmuş, həmçinin onkoloji xəstəliklərdən əziyyət çəkən şəxslər;
- ▶ xroniki C virus hepatitli xəstələrin həyat yoldaşları və uşaqları, uzun müddət birgə yaşadığı digər şəxslər;
- ▶ cərrahi və invaziv tibbi müdaxiləyə məruz qalmış şəxslər;
- ▶ xroniki qaraciyər xəstəliyinin biokimyəvi əlamətləri olan şəxslər, hətta klinik simptomlar olmadıqda belə;
- ▶ inyeksion vasitələrdən istifadədən şəxslər;
- ▶ riskli seksual davranışa malik şəxslər;
- ▶ tatuajlı və ya salonlarda tatuaj, manikür, pedikür etdirən şəxslər;
- ▶ tibbi heyyyət, xilasetmə xidmətlərinin əməkdaşları, polislər və yangınsöndürənlər – alətlərlə yaralanma/xəsarət alma, dəri və selikli qişanın qana bulaşması hallarında;

- ▶ dəri örtüyü tez-tez zədələnən şəxslər;
- ▶ endoskopik müayinə və müalicə metodlarından yararlanmış şəxslər;
- ▶ transplantasiya edilmiş orqanların donor və resipiylentləri;
- ▶ HCV-infeksiyası daha çox yayılmış ölkələrdən gəlmiş miqrantlar və s.

Müalicə

Müalicənin effektivliyinin virusoloji meyarları

- ▶ Sürətli virusoloji cavab (SVC):
 - ✓ *tam SVC* – müalicə başladıqdan 4 həftə sonra virus yükü (HCV RNT-nin miqdarı) ilkin səviyyəsindən analizatorun deteksiya və ya kvantifikasiya limitinə qədər azalır
 - ✓ *natamam SVC* – müalicə başladıqdan 4 həftə sonra virus yükü (HCV RNT-nin miqdarı) ilkin səviyyəsindən əhəmiyyətli dərəcədə azalsa da, kəmiyyətə təyin olunur (analizatorun kvantifikasiya limitindən yuxarıdır)
- ▶ Müalicə sonu cavab (MSC): VƏT-in tam kursunun bitdiyi gün HCV RNT-nin aşkar olunmaması
- ▶ Davamlı virusoloji cavab (DVC): Müalicə başa çatdıqdan 12, 24 və 48* həftə sonra HCV RNT-nin aşkar olunmaması.
- ▶ Residiv: müalicənin sonunda virusoloji cavab (MSC) əldə olunsada sonrakı 24 həftə ərzində HCV RNT-nin yenidən aşkar olunması (re-infeksiya inkar olunmaq şərti ilə).

Müalicəyə virusoloji cavab ≤ 15 IU/ml aşağı aşkarlama həddi olan üsulla dəyərləndirilməlidir. Müalicənin gedişində biokimyəvi parametrlərin dəyişməsi heç də həmişə VƏT-in effektivlik meyarı sayılmır.

* DVC24-ə əldə edildikdən sonra sağalma şansı 99%-dən çoxdur. DVC48-in əldə edilməsi sağalma və sonrakı dinamik müşahidədən çıxarılma haqqında yekun qərar verilməsinə əsasdır (risk qruplarına aid şəxslər istisna olmaqla).

Birbaşa təsirli virus əleyhinə preparatlar (BTVƏP)

Aşağıda C virus hepatinin müalicəsi üçün birbaşa təsirli virus əleyhinə dərman preparatlarının adları və təsir mexanizmi təqdim olunur (Cədvəl 1).

Cədvəl 1. BTVƏP-ların adları və təsir mexanizmləri

NS3/4A proteaza inhibitorları	NS5A proteaza inhibitorları	NS5B polimeraza inhibitorları (nukleotid analoq)	NS5B polimeraza inhibitorları (qeyri- nukleotid analoq)
Simeprevir (Simeprevir)	Ledipasvir (Ledipasvir)	Sofosbuvir (Sofosbuvir)	Dasabuvir (Dasabuvir)
Paritaprevir (Paritaprevir)	Daclatasvir (Daclatasvir)		
Voksilaprevir (Voxilaprevir)	Velpatasvir (Velpatasvir)		
Qrazoprevir (Grazoprevir)	Ombitasvir (Ombitasvir)		
Qlekaprevir (Glecaprevir)	Elbasvir (Elbasvir)		
	Pibrentasvir (Pibrentasvir)		

Qalan BTVƏP-lar hər bir konkret ölkədə rəsmi qeydiyyatdan alınmasından asılı olaraq beynəlxalq və milli protokollara uyğun olaraq müxtəlif kombinasiyalarda istifadə olunmaqdadır.

Vurğulamaq vacibdir ki, müasir BTVƏP-nin mövcudluğunda C virus hepatinin müalicəsi üçün interferon-tərkibli rejimlər artıq istifadə edilmir.

Bütün BTVƏP-lar virusun müxtəlif genotiplərinə qarşı effektivliyindən asılı olaraq 2 qrupa bölünür:

- ▶ pangenotipik – bütün genotiplərə qarşı təsirlidir
- ▶ genotip spesifik – yalnız bəzi genotiplərə qarşı təsirlidir (Cədvəl 2)

Cədvəl 2. 2016 - 2018-ci ildə Avropada təsdiqlənmiş BTVƏP-lar

Preparatın adı	Buraxılış forması və tərkibi	Qəbul qaydaları
Pangenotipik preparatlar və ya onların kombinasiyası		
Sofosbuvir	1 tablet – Sofosbuvir 400 mg	Bir tablet gündə bir dəfə (1)
Daclatasvir	1 tablet – Daclatasvir 60 mg	Bir tablet gündə bir dəfə (1)
Sofosbuvir/Velpatasvir	1 tablet – Sofosbuvir 400 mg + Velpatasvir 100 mg	Bir tablet gündə bir dəfə (2)
Sofosbuvir/Velpatasvir / Voxilaprevir	1 tablet – Sofosbuvir 400 mg + Velpatasvir 100 mg +Voxilaprevir 100 mg	Bir tablet gündə bir dəfə (2)
Glecaprevir/ Pibrentasvir	1 tablet – Glecaprevir 100 mg + Pibrentasvir 40 mg	Üç tablet gündə bir dəfə (2)
Genotip-spesifik preparatlar və ya onların kombinasiyası		
Sofosbuvir/Ledipasvir	1 tablet – Sofosbuvir 400 mg + Ledipasvir 100 mg	Bir tablet gündə bir dəfə (2)
Paritaprevir/ Ombitasvir/ Ritonavir	1 tablet – Paritaprevir 75 mg + Ombitasvir 12.5 mg + Ritonavir 50 mg	İki tablet gündə bir dəfə (3)
Dasabuvir	1 tablet – Dasabuvir 250 mg	Bir tablet gündə İki dəfə (səhər və axşam) (3)
Grazoprevir/Elbasvir	1 tablet – Grazoprevir 100 mg + Elbasvir 50 mg	Bir tablet gündə bir dəfə

- 1 Azərbaycanla lisenziyalı,
- 2 Azərbaycanla lisenziyası yoxdur,
- 3 Azərbaycanla lisenziyanın müddəti bitmişdir.

Keyfiyyətə nəzarətin tələblərinə riayət edilməsi və təhzizatçının zəmanəti şərti ilə patentləşdirilməmiş dərmanlar istifadə edilə bilər.

Bu sənəddə təklif olunan IFN-siz, ribavirinsiz seçimlərin mövcud və/və ya əlçatan olmadığı aşağı və orta səviyyəli gəlirli ölkələrdə sofosbuvir və daklatasvir ceneriklərinin pangenotipik kombinasiyası təhlükəsiz, yüksək effektiv və qiymətinə görə münasibdir və Hepatit C-nin müalicəsi üzrə 2016 il EASL tövsiyələrinə müvfiq istifadə oluna bilər.

C virus hepatiti müalicəsinin məqsədləri

Müalicənin məqsədi – HCV-infeksiyasını eliminasiya etməkdir:

- ▶ C hepatit virusu ilə əlaqəli qaraciyərin ağırlaşmalarının və ekstrahepatik xəstəliklərin, o cümlədən qaraciyərin nekroiltihabları, fibroz, kompensə və dekompensə olmuş sirroz, HSK, ağır ekstrahepatik təzahürlər və ölümün qarşısını almaq;
- ▶ həyat keyfiyyətini yaxşılaşdırmaq və stiqmanı aradan qaldırmaq;
- ▶ HCV-nin yayılmasının qarşısını almaq.

Müalicənin son nöqtəsi

Müalicənin son nöqtəsi - terapiyanın bitməsindən 12 həftə (DVC12) və ya 24 həftə (DVC24) sonra aşkarlanma həddi ≤ 15 BV/ml olan laborator muayinə zamanı serumda və ya plazmada HCV RNT-nin aşkarlanmamasıdır.

İrəliləmiş fibrozu (METAVIR balı F3) və sirrozu (METAVIR balı F4) olan xəstələrdə HSK-ya nəzarət davam etdirilməlidir, çünki davamlı virusoloji cavab HSK riskini azaltsa da, tam inkar etmir.

Müalicə üçün göstərişlər

Yeni yoluxmuş və ya xroniki HCV infeksiyası olan bütün müalicə olunmuş (residivləşmiş) və olunmamış xəstələrə gecikmədən müalicə təklif edilməlidir.

Təcili müalicə aşağıdakı şəxslər üçün nəzərdə tutulmalıdır:

- ▶ əhəmiyyətli fibroz və ya sirrozu olan xəstələrə (METAVIR balı F2, F3 və ya F4), o cümlədən kompensasiya olunmuş (*Child-Pugh A*) və dekompensasiya olunmuş (*Child-Pugh B* və ya *C*) sirrozlu;
- ▶ kliniki əhəmiyyətli ekstrahepatik təzahürləri olan xəstələrə (məsələn, HCV ilə əlaqəli qarışıq krioqlobulinemiya, HCV immun kompleksi ilə əlaqəli nefropatiya, qeyri-Hodgkin və B-hüceyrəli limfoma);
- ▶ qaraciyər transplantasiyasından sonra HC residivi olan xəstələrə;
- ▶ eyni vaxtda müşayiət olunan yanaşı xəstəliklərə görə qaraciyər xəstəliyinin sürətli inkişafı riski olan xəstələrə (qaraciyərdən başqa solid orqan və ya kök hüceyrə transplantasiyası resipiyentləri, HBV və İİV ko-infeksiyaları, şəkərli diabet) və HCV-nin ötürülməsi riski olan şəxslərə (inyeksion narkotik istifadəçiləri, yüksək riskli cinsi əlaqədə olan, kişilərlə cinsi əlaqədə olan kişilər, hamilə qalmaq istəyən reproduktiv yaşda olan qadınlar, hemodializdə olan xəstələr, həbsdə olan şəxslər və s).

Qaraciyərlə əlaqəli olmayan yanaşı xəstəliklərə görə gözlənilən ömür müddəti məhdud olan xəstələrə müalicə ümumiyyətlə tövsiyə edilmir.

BTVƏP-larla müalicə üçün əks göstərişlər

Mövcud BTVƏP-larla müalicəyə bir neçə əks göstəriş var.

Qrazoprevir, qlekaprevir və ya voksilaprevir kimi HCV proteaz inhibitorlarının daxil olduğu müalicə rejimləri dekompensasiya olunmuş (*Child-Pugh B* və ya *C*) sirrozu olan xəstələrdə və əvvəllər dekompensasiya epizodları olan xəstələrdə əks göstərişdir.

Sitoxrom P450/P-gp-ni induksiya edən müəyyən dərman preparatlarının (məsələn karbamazepin, fenitoin və fenobarbital) istifadəsi HCV qarşı BTVƏP-larının konsentrasiyasını əhəmiyyətli dərəcədə azaldır. Buna görə də, yanaşı xəstəliklərlə əlaqədə, digər dərmanlara keçid mümkün olmadıqda, bütün HCV qarşı BTVƏP-la

müalicə rejimləri (proteaz inhibitorlarının konsentrasiyasını əhəmiyyətli dərəcədə yüksəkməsi ilə əlaqəli toksiklik riski olduğuna görə) əks göstərişdir.

Müalicəyə qədər pasiyentlərin müayinəsi

Yanaşı (komorbid) xəstəliklərin aşkarlanması zəruridir.

Komorbid xəstəliklərin qaraciyər xəstəliyinin irəliləməsinə töhfəsi qiymətləndirilməli və müvafiq korrekte edici tədbirlər həyata keçirilməlidir.

Alkoqol isifadəsi və psixoaktiv maddə asılılığı müəyyənləşdirilməli və müvafiq ixtisaslı mütəxəssis tərəfindən qiymətləndirilməlidir.

HCV infeksiyasının ekstrahepatik təzahürləri müəyyən edilməlidir.

Kreatinin və eGFR daxil olmaqla, böyrək funksiyası müəyyən edilməlidir.

Xroniki qaraciyər xəstəliyinin digər səbəbləri və ya qaraciyər xəstəliyinin təbii gedişatına və müalicə seçimlərinə təsir göstərə bilən amillər sisteməlik şəkildə araşdırılmalıdır.

Bütün xəstələr gizli və ya aşkar HBV-infeksiyası (HBs antigeni, anti-HBc anticismləri və anti-HBs anticismləri), anti-İİV anticismləri və hepatit A virusuna qarşı anticismlər (anti-HAVAb) üçün seroloji test edilməlidir. HBV və HAV immuniteti olmayan xəstələrə müvafiq peyvənd təklif edilməlidir.

Qaraciyər xəstəliyinin ağırlıq dərəcəsinin və perioperativ riskin qiymətləndirilməsi

Müalicədən əvvəl qaraciyər xəstəliyinin ağırlıq dərəcəsinin qiymətləndirilməsi ciddi tövsiyə olunur. Sirroz və ya irəliləmiş (körpüvari) fibrozu olan xəstələrin müəyyən edilməsi xüsusi əhəmiyyət kəsb edir, çünki müalicə rejiminin seçimi və müalicədən sonrakı proqnoz fibrozun mərhələsindən asılıdır. Sirrozun klinik sübutu olan xəstələrdə fibrozun mərhələsinin qiymətləndirilməsi tələb olunmur. Sirrozu olan xəstələrdə qida borusu venalarının varikozları da daxil olmaqla portal hipertenziyanın qiymətləndirilməsi lazımdır. ALT səviyyəsi normal olan xəstələrdə əhəmiyyətli fibroz ola biləcəyi

inkar edilə bilmədiyi üçün xəstəliyin şiddətinin qiymətləndirilməsi ALT səviyyələrindən asılı olmayaraq aparılmalıdır.

Fibroz dərəcəsi ilkin olaraq qeyri-invaziv üsullarla: qaraciyər sərtliyinin ölçülməsi (fibroelastografiya) və ya ucuz və etibarlı biomarker panelləri olan APRI və FIB-4 serum biomarkerləri vasitəsi ilə qiymətləndirilməlidir. Qaraciyər biopsiyası isə HCV-infeksiyası ilə yanaşı diqər şübhəli xəstəlikləri (məsələn, birincili sklerozlaşan xolangit, birincili biliar xolangit, autoimmun hepatit və s.) subut etmək üçün tələb oluna bilər. Bu diaqnostik üsul həmçinin qeyri-invaziv müayinə metodlarının nəticələrinin təkrarən ziddiyyətli olduğu hallarda da göstərişdir.

Qaraciyərdə histoloji dəyişikliklərin (yəni hepatitin fəallığı və mərhələsi) qiymətləndirməsi üçün bir neçə kəmiyyət sistemi mövcuddur. Bunlardan ən geniş yayılmışları iki üsuldür: İshak sistemi (xroniki hepatitin histoloji təsnifatı və mərhələləri üçün yarı kəmiyyət sistemi) və METAVİR tədqiqatı zamanı işlənmiş sistem (C virus hepatiti olan xəstələrin qaraciyər biopsiyasının histopatoloji qiymətləndirilməsi ilə iltihabi-nekrotik proseslərin aktivliyi və fibrozun dərəcəsinin dəyərləndirilməsi üçün istifadə edilən sistemdir) (Cədvəl 3).

Cədvəl 3. METAVİR və İshak sistemlərə görə fibrozu müqayisəli qiymətləndirilməsi

İshak et al. (1995) Ball sistemi		METAVİR (Group FMCS, 1994) Ball sistemi	
	Ballar		Ballar
Fibroz yoxdur	0	Fibroz yoxdur	0
Fibrozlu qısa arakəsmələri olan və ya olmayan bəzi portal sahələrinin genişlənməsi	1	Portal traktın ulduzvari genişlənməsi, septaların əmələ gəlməsi olmadan	1
Fibrozlu qısa arakəsmələri olan və ya olmayan əksər portal sahələrinin genişlənməsi	2	Portal traktın genişlənməsi, nadir septa əmələ gəlməsi ilə	2
Tək-tək porto-portal (P-P) körpüləşməsi ilə əksər portal sahələrinin genişlənməsi	3	Çoxsaylı septumların əmələ gəlməsi	3
İşarələnmiş körpüləşmə ilə (porto-portal (P-P) və porto-sentral (P-S) portal sahələrinin genişlənməsi	4	Sirroz	4
İşarələnmiş körpüləşmə (P-P və/və ya P-S) tək-tək düyünlərlə (natamam sirroz)	5		
Ehtimal olunan və ya müəyyənləşmiş sirroz	6		

APRI hesablama formulu

$$APRI = \frac{AST (BV/L)}{AST \text{ norma limitinin yuxarı həddi}(BV/L) \times (\text{trombositlərin sayı}(10^9/L))}$$

Nəticənin təsviri: indeks dəyəri 1.0-dan böyükdürsə, irəliləmiş fibroz (F 3-4) ehtimalı yüksəkdir, dəyəri 0.5-dən azdırsa, yüksək ehtimalla əhəmiyyətli bir fibrozun, o cümlədən sirrozun olmadığını iddia etmək olar (Cədvəl 4).

APRI indeksi üçün onlayn kalkulyator: (<https://www.mdcalc.com/ast-platelet-ratio-index-apri#why-use>)

FIB-4 hesablama formulu

$$\text{FIB-4} = \frac{(\text{Yaş}^* \times \text{AST})}{(\text{trombositlərin sayı (10}^9/\text{L)}) \times \sqrt{(\text{ALT})}}$$

* 35 yaşdan aşağı və ya 65 yaşdan yuxarı xəstələrdə ehtiyatla istifadə etməli, çünki bu xəstələrdə hesablama nəticələrinin daha az etibarlı olduğu göstərilmişdir

FIB-4 testi İİV və HCV yoluxmuş xəstələrdə əhəmiyyətli dərəcəli qaraciyər fibrozunun olub-olmamasını müəyyən etmək üçün nəzərdə tutulmuşdur.

FIB-4 *İshak*`a görə qaraciyər fibrozu (biopsiya əsasında) 3 səviyyəli (0-2 ball – yüngül fibroz, 3-4 ball – orta dərəcədə fibroz, 5-6 ball – ağır fibroz/sirroz) qiymətləndirmə sisteminə uyğun olaraq işlənmişdir.

Nəticənin təsviri: hesablanmış dəyər 1.45-dən azdırsa, 90% etibarlılığı ilə əhəmiyyətli bir qaraciyər fibrozunun olmadığını iddia etmək olar. Dəyər 3.25-dən çox olarsa, o zaman yüksək ehtimalla *İshak* şkalası üzrə 4-6-cı mərhələnin fibrozunun olması barədə mühakimə yürütmək olar (Cədvəl 4).

FİB-4 indeksi üçün onlayn kalkulyator:
(<https://www.mdcalc.com/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis#pearls-pitfalls>)

Cədvəl 4. Ağır qaraciyər fibrozu və sirrozu aşkar etmək üçün APRI və FIB-4 serum biomarkerlərinin yuxarı və aşağı hədd göstəriciləri

	APRI aşağı hədd göstəriciləri	APRI yuxarı hədd göstəriciləri	FİB-4 aşağı hədd göstəriciləri	FİB-4 yuxarı hədd göstəriciləri
Əhəmiyyətli fibroz (METAVİR \geq F2)	0.5	1.5	1.45 (<1.45 -F 3-4 ehtimalı azdır)	3.25 (>3.25 -F 3-4 ehtimalı yüksəkdir)
Qaraciyər sirrozu (METAVİR F4)	1.0	2.0	-	-

Qaraciyər sərtliyinin ölçülməsi müxtəlif qeyri-invaziv instrumental metodlarla aparıla bilər:

- ▶ ultrasəs cihazlara inteqrasiya olunmuş üsullar: nöqtəvi hərəkət dalğa elastoqrafiyası (pSWE),
- ▶ ikiölçülü hərəkət dalğa elastoqrafiyası (2D-SWE),
- ▶ maqnit rezonans elastoqrafiya (MRE).

Transient elastoqrafiya (TE) – nəzarət olunan qısamüddətli (transient) vibrasiyalı elastoqrafiya. TE dürüstlüyü daha yüksək və əlçatan metoddur. Transient elastoqrafiya, vibrasiya impulsları yaratmaqla, qaraciyərin elastiklik (sərtlik) dəyişikliklərini kompüter təhlili ilə qiymətləndirərək fibrozun mövcudluğunu və onun dərəcəsini (METAVİR sisteminə uyğun olaraq) müəyyən etməyə imkan verir (Cədvəl 5).

Cədvəl 5. TE nəticələrinin METAVİR sistemi ilə dəyərləndirilməsi

METAVİR	F 0-1	F 2	F 3	F 4
Qaraciyər sərtiliyi (kPa)	2.5-7	7-9.5	9.5-12.5	12.5-75

Sirrozu olan pasiyentlərdə perioperativ riski qiymətləndirmək üçün ən çox iki risk stratifikasiyası sxemindən istifadə olunur: Child-Pugh (*Child-Turcotte-Pugh*) şkalasına görə qiymətləndirmə və Son Mərhələ Qaraciyər Xəstəliyi Modeli bal sisteminə görə qiymətləndirmə - MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*).

***Child-Pugh* (və ya *Child-Turcotte-Pugh*) şkalası üzrə qaraciyər xəstəliklərinin təsnifat sistemi**

Child-Pugh (və ya *Child-Turcotte-Pugh*) şkalası müalicənin tələb olunan gücü və qaraciyər transplantasiyasına ehtiyacı, xroniki qaraciyər xəstəliyinin, ilk növbədə sirroz daxil olmaqla, proqnozunu qiymətləndirmək üçün bir sistemdir, qaraciyər xəstəliyinin artan şiddətini və gözlənilən yaşam müddətini proqnozlaşdırır (Cədvəl 6).

Cədvəl 6. *Child-Pugh* şkalası üzrə qaraciyər xəstəliyinin ağırlıq dərəcəsinin müəyyən edilməsi sistemi

Meyarlar	hər biri 1 bal	hər biri 2 bal	hər biri 3 bal
Assit	Yox	Diuretiklərlə idarə olunan	Diuretiklərlə idarə olunmayan
Ensefalopatiya	Yox	Dərəcə I-II	Dərəcə III-IV
Ümumi bilirubin, $\mu\text{mol/L}$ (normal = 17.1 $\mu\text{mol/L}$ və ya 1.0 mg/dL)	<34 (0-2 mg/dL)	34-50 (2-3 mg/dL)	>50 (>3 mg/dL)
Albumin, g/L	>35 (>3.5 g/dL)	25-35 (2.5-3.5 g/dL)	<25 (<2.5 g/dL)
INR	<1.7	1.7-2.2	>2.2

5-6 bal = CP A (kompensasiya olunmuş),
7-9 bal = CP B (subkompensasiya olunmuş),
10-15 bal = CP C (dekompensasiya olunmuş)

Nəticənin təsviri: CP A (operativ ölüm 10%), = CP B (operativ ölüm 30%), CP C (operativ ölüm 82%)

Child-Pugh indeksi üçün onlayn kalkulyator:

<https://www.mdcalc.com/child-pugh-score-cirrhosis-mortality>

MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) - Son Mərhələ Qaraciyər Xəstəliyi Modeli indeksi (Oriqinal, 2016-cı ilədək)

Oriqinal MELD prospektiv olaraq hazırlanmış və laborator nəticələri (serum bilirubin, serum kreatinin və protrombin vaxtı üçün beynəlxalq normallaşdırılmış nisbəti (INR)) istifadə edərək, xroniki qaraciyər xəstəliyinin şiddətini qiymətləndirilmək və üç aylıq sağqalma müddətini proqnozlaşdırmaq üçün sistemdir.

MELD indeks hesablama formulu

MELD score // 10 (0.957

// log

e

serum creatinine clearance mg/dL \leq 0.378

// log

e

bilirubin mg/dL \leq 1.120

// log

e

international normalized ratio \leq 0.643)

MELD = 10 x (0.957 x log_e serum creatinine clearance mg/dL + 0.378 x log_e bilirubin mg/dL + 1.120 x log_e international normalized ratio + 0.643)

Nəticənin təsviri:

MELD indeksi	< 9	10-19	20-29	30-39	>40
3-aylıq ölüm %	1.9 - 3.7%	6 - 20%	19.6 - 45.5%	52.6 - 74.5%	71 - 100%

MELD indeksi üçün onlayn kalkulyator:

<https://www.mdcalc.com/meld-score-original-pre-2016-model-end-stage-liver-disease>

Modifikasiya olunmuş (yeni, 2016) MELD indeksi onlayn kalkulyator:

<https://www.mdcalc.com/meld-score-model-end-stage-liver-disease-12-older#use-cases>

HCV genotipinin müəyyən edilməsi

Hazırda, müalicə rejimini və onun müddətini uyğunlaşdırmaq üçün, HCV genotipinin müəyyən edilməsi hələ də faydalıdır. HCV genotipi, o cümlədən genotip 1 subtipləri (1a,1b) müalicəyə başlanmadan əvvəl təyin edilməlidir. Qeyd etmək lazımdır ki, nadir hallarda bəzi xəstələrdə intergenomik (1b/2k) və ya eyni vaxtda müstəqil genotiplər (1 və 3, 2 və 3 və s.) aşkarlana bilər.

Virusoloji cavaba görə müalicə: müalicə müddəti və/və ya rejim modifikasiyası

Virusoloji cavaba görə müalicə - müalicənin başlanmasından 4 həftə sonrakı virusoloji cavaba əsasən VƏT müddətinin və/və ya rejiminin korreksiya edilməsidir.

Tam sürətli virusoloji cavab əldə edilərsə, müalicə sxeminə və müddətinə dəyişiklik tələb olunmur.

Natamam sürətli virusoloji cavab əldə edilərsə, müalicə rejimi (əlavə olaraq ribavirin təyin edilməsi ilə) və/və ya müalicə müddəti (istifadə olunan antiviral dərmanlardan asılı olaraq 12, 16 və ya 24 həftəyə qədər uzadılır) dəyişdirilə bilər.

HCV-nin 1a və ya 3-cü genotipləri aşkarlandığı hallarda əvvəllər müalicə təcrübəsindən və sirrozun olub-olmamasından asılı olmayaraq virusoloji cavaba görə müalicə prinsipinin tətbiq olunmasını tövsiyə edirik. Bu tövsiyə həmçinin virusun genotipindən

və əvvəllər müalicə təcrübəsindən asılı olmayaraq qaraciyərin kompensasiya olunmuş (*Child – Pugh A*) sirrozu olan xəstələrin müalicəsinə də aiddir.

Virusun genotipindən asılı olmayaraq, NS5A proteaza inhibitorlarına genetik davamlılığını şərtləndirən və tez-tez terapiyanın uğursuzluğuna gətirən təbii polimorfizmlərə malik bəzi genotiplərin (məsələn, 11, 4r, 3b 3g, 6u, 6v və digər naməlum subtiplər) yayıldığı bölgələrdən gələn miqrantlara virusoloji cavaba əsaslanan müalicə prinsipi tətbiq edilməlidir.

HCV genotipik dirəncliyin müəyyən edilməsi

- ▶ Dirəncliyin müəyyən edilməsi imkanları məhduddur və bu üsulların texniki təminatı, nəticələrin tərtib olunması və şərhilə bağlı konsensus yoxdur.
- ▶ Mövcud olan və müalicədən əvvəl aşkar edilmiş dirəncliklə əlaqəli əvəzətmələr (RAS, resistance-associated substitutions) olan xəstələr üçün yüksək effektivli VƏT rejimləri artıq tətbiq olunur.

BTVƏP ilə müalicə təcrübəsi olmayan pasiyentlərə müalicədən əvvəl HCV genotipik dirəncliyinin müəyyənəşdirilməsi tövsiyə edilmir.

Yalnız müalicədən əvvəl dirənclik növləri əsasında seçim tələb edən rejimlər mövcuddursa və eyni zamanda NS5A inhibitorlarına qarşı HCV dirəncliyini (virusun genomunun NS5A inhibitoru kodlaşdırən regionun 24-93 aralığında olan aminturşu ardıcılığı) etibarlı şəkildə aşkar edən testləri asanlıqla icra etmək imkanı olduqda, bu analizlər CVH müalicəsi üzrə EASL Təvsiyələrinin 2016-cı il versiyasına uyğun aparıla bilər.

HCV genotipindən asılı olaraq BTVƏP ilə müalicə rejimləri

Bu günə kimi Azərbaycanda qeydiyyatdan keçmiş dərmanların siyahısını (həmçinin bu siyahının dəyişdirilməsi ehtimalını) nəzərə alaraq, aşağıda 2016, 2017 və 2020-ci il illərin Hepatit C-nin müalicəsi üzrə EASL təvsiyələrinə müvafiq olaraq müalicə sxemləri verilmişdir.

Sofosbuvir/velpatasvir, Sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir, Glecaprevir/pibrentasvir və Grazoprevir/elbasvir istifadə edildikdə müalicə sxemləri (Cədvəl 7).

Cədvəl 7. HCV-monoinfeksiyalı və ya HCV-İİV-ə yoluxmuş yetkin (>18 yaş) və yeniyetmə (12-17 yaş) sirrozu olmayan XCVH və ya kompensasiya olunmuş (Child-Pugh A) sirrozu olan xəstələrin genotip/subtip əsasında müalicəsi üçün tövsiyələr

Müalicə olunmayan xəstələr (heç vaxt HCV infeksiyasına görə müalicə almamış xəstələr kimi müəyyən edilir) və müalicə təcrübəsi olan xəstələr (əvvəllər pegilə edilmiş İFN-a və ribavirin; pegilə edilmiş İFN-a, ribavirin və sofosbuvir; və ya sofosbuvir və ribavirinlə müalicə almış xəstələr kimi müəyyən edirlər)

Müalicə növü	Genotip	Sirrozu olmaması	Əvvəlki müalicə təcrübəsi	Sofosbuvir/velpatasvir	Glecaprevir/pibrentasvir	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Grazoprevir/elbasvir
Genotip/subtipin müəyyən edilməsinə əsaslanan müalicə	Genotip 1a, 1b, 2, 4, 5 və 6.	Sirrozu olmayan	Müalicə olunmamış	12 həftə	8 həftə	Tətbiq olunmur	12 həftə (ancaq genotip 1b)
			Müalicə olunmuş				
		Kompensə olunmuş (Child-Pugh A) sirroz	Müalicə olunmamış		12 həftə		
			Müalicə olunmuş				
	Genotip 3	Sirrozu olmayan	Müalicə olunmamış	12 həftə	8 həftə	Tətbiq olunmur	Tətbiq olunmur
			Müalicə olunmuş				12 həftə
		Kompensə olunmuş (Child-Pugh A) sirroz	Müalicə olunmamış	12 həftə çəkiyə uyğun ribavirin ilə ³	8-12 həftə ^b	12 həftə ³	Tətbiq olunmur
			Müalicə olunmuş				16 həftə

Subtip 11,4r,3b,3g 6u, 6v və ya diqər bir və ya bir neçə subtip təbii olaraq NS5A RAS-ni ehtiva edən ^c	Sirrozu olmayan	Müalicə olunmamış	Naməlum	Naməlum	12 həftə	Tətbiq olunmur
		Müalicə olunmuş				
	Kompensə olunmuş (Child-Pugh A) sirroz	Müalicə olunmamış				
		Müalicə olunmuş				

- a) Müqavimət testi aparılırsa, yalnız ilkin mərhələdə NS5A Y93H RAS olan xəstələr sofosbuvir/velpatasvir plus ribavirin və ya sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir ilə müalicə edilməlidir, Y93H RAS olmayan xəstələr isə yalnız sofosbuvir/velpatasvir ilə müalicə edilməlidir.
- b) Kompensasiya olunmuş (*Child-Pugh A*) sirrozu olan genotip 3 ilə yoluxmuş və müalicə almamış xəstələrdə glekaprevir/pibrentasvir ilə müalicə 8 həftəyə qədər qısaltıla bilər, lakin bu tövsiyənin ehtibarlığını qiymətləndirmək üçün daha çox məlumat tələb olunur.
- c) NS5A bölgəsinin populyasiya və ya dərin sekvensiya analizi (cutoff 15%) vasitəsilə müəyyən edilmiş.

Sofosbuvir/ledipasvir müalicə rejimi istifadə edildikdə HCV-monoinfeksiyalı və ya HCV/İİV yoluxmuş sirrozu olmayan müalicə olunmamış və ya pegilləşdirilmiş IFN- α və ribavirin, pegilləşdirilmiş IFN- α , ribavirin və sofosbuvir və ya ribavirin və sofosbuvir ilə uğursuz müalicə olunmuş xəstələr üçün müalicə sxemləri:

- a) Genotip 1a, 2, 4, 5 və 6 ilə yoluxmuş müalicə olunmamış xəstələr: sofosbuvirin (400 mq) və ledipasvirin (90 mq) sabit dozalı kombinasiyası bir tabletdə gündə bir dəfə 12 həftə.
- b) Genotip 1b ilə yoluxmuş müalicə olunmamış və ya pegilləşdirilmiş IFN- α və ribavirin, pegilləşdirilmiş IFN- α , ribavirin və sofosbuvir və ya ribavirin və sofosbuvir ilə uğursuz müalicə olunmuş xəstələr: sofosbuvirin (400 mq) və ledipasvirin (90 mq) sabit dozalı kombinasiyası bir tabletdə gündə bir dəfə 12 həftə.

Genotip 1a, 2, 4, 5 və 6 ilə yoluxmuş pegilləşdirilmiş IFN- α və ribavirin, pegilləşdirilmiş IFN- α , ribavirin və sofosbuvir və ya ribavirin və sofosbuvir ilə uğursuz müalicə olunmuş xəstələr üçün tətbiq olunmur.

Sofosbuvir/ledipasvir müalicə rejimi istifadə edildikdə HCV-monoinfeksiyalı və ya HCV/İİV yoluxmuş kompensə olunmuş (Child-Pugh A) sirrozu olan müalicə olunmamış və ya pegilləşdirilmiş IFN- α və ribavirin, pegilləşdirilmiş IFN- α , ribavirin və sofosbuvir və ya ribavirin və sofosbuvir ilə uğursuz müalicə olunmuş xəstələr üçün müalicə sxemləri:

- a) Genotip 1a, 2, 4, 5 və 6 ilə yoluxmuş müalicə olunmamış xəstələr: sofosbuvirin (400 mq) və ledipasvirin (90 mq) sabit dozalı kombinasiyası bir tabletdə gündə bir dəfə 12 həftə.
- b) Genotip 1b ilə yoluxmuş müalicə olunmamış və ya pegilləşdirilmiş IFN- α və ribavirin, pegilləşdirilmiş IFN- α , ribavirin və sofosbuvir və ya ribavirin və sofosbuvir ilə uğursuz müalicə olunmuş xəstələr: sofosbuvirin (400 mq) və ledipasvirin (90 mq) sabit dozalı kombinasiyası bir tabletdə gündə bir dəfə 12 həftə.

Genotip 1a, 2, 4, 5 və 6 ilə yoluxmuş pegilləşdirilmiş IFN- α və ribavirin, pegilləşdirilmiş IFN- α , ribavirin və sofosbuvir və ya ribavirin və sofosbuvir ilə uğursuz müalicə olunmuş xəstələr üçün tətbiq olunmur.

Sofosbuvir və Daclatasvir istifadə edildikdə müalicə sxemləri

Sofosbuvir və Daclatasvir müalicə rejimi istifadə edildikdə HCV-monoinfeksiyalı və ya HCV/İİV yoluxmuş sirrozu olmayan (Cədvəl 8), müalicə olunmamış və ya pegilləşdirilmiş IFN- α və ribavirin əsaslı uğursuz müalicə olunmuş (BTVƏP ilə müalicə təcrübəsi olmayan) və kompensə olunmuş (*Child-Pugh* A) sirrozu olan (Cədvəl 9) xəstələr üçün müalicə tövsiyələri.

Cədvəl 8. Sofosbuvir və Daclatasvir müalicə rejimi istifadə edildikdə HCV-monoinfeksiyalı və ya HCV/İİV yoluxmuş sirrozu olmayan, müalicə olunmamış və ya pegilləşdirilmiş IFN- α və ribavirin əsaslı uğursuz müalicə olunmuş (BTVƏP ilə müalicə təcrübəsi olmayan) xəstələr üçün müalicə tövsiyələri

Xəstələr	Müalicə olunmamış və ya olunmuş	Sofosbuvir və daclatasvir ^(c)
Genotip 1a	Müalicə olunmamış	12 həftə ribavirinsiz
	Müalicə olunmuş	12 həftə ribavirin ilə ^(a) və ya 24 həftə ribavirinsiz
Genotip 1b	Müalicə olunmamış və müalicə olunmuş	12 həftə ribavirinsiz
Genotip 2	Müalicə olunmamış və olunmuş	12 həftə ribavirinsiz
Genotip 3	Müalicə olunmamış	12 həftə ribavirinsiz
	Müalicə olunmuş	12 həftə ribavirin ilə ^(b) və ya 24 həftə ribavirinsiz
Genotip 4	Müalicə olunmamış	12 həftə ribavirinsiz
	Müalicə olunmuş	12 həftə ribavirin ilə ^(a) və ya 24 həftə ribavirinsiz
Genotip 5, 6	Müalicə olunmamış	12 həftə ribavirinsiz
	Müalicə olunmuş	12 həftə ribavirin ilə ^(a) və ya 24 həftə ribavirinsiz

- Dirəncliklə əlaqəli əvəzətmələri müəyyənləşdirən testlər mövcud olduqda, yalnız NS5A inhibitorlarına yüksək səviyyəli RAS olan xəstələrdə müalicə sxeminə ribavirin əlavə edilir.
- Dirəncliklə əlaqəli əvəzətmələri müəyyənləşdirən testlər mövcud olduqda, yalnız NS5A regionunda Y93H variantı rast gəldiyi hallarda müalicə sxeminə ribavirin əlavə edilir.
- HCV/İİV müalicə zamanı ART sxeminə daxil olan preparatlardan asılı olaraq daklatasvirin dozası modifikasiya oluna bilər (dərman preparatlarının qarşılıqlı təsirləri nəzərə alınmaqla).

Cədvəl 9. Sofosbuvir və Daclatasvir müalicə rejimi istifadə edildikdə HCV-monoinfeksiyalı və ya HCV/İİV yoluxmuş, kompensə olunmuş (*Child-Pugh A*) sirrozu olan, müalicə olunmamış və ya pegilləşdirilmiş IFN- α və ribavirin əsaslı uğursuz müalicə olunmuş (BTVƏP ilə müalicə təcrübəsi olmayan) xəstələr üçün müalicə tövsiyələri

Xəstələr	Müalicə olunmamış və ya olunmuş	Sofosbuvir və daclatasvir (c)
Genotip 1a	Müalicə olunmamış	12 həftə ribavirinsiz
	Müalicə olunmuş	12 həftə ribavirin ilə ^(a) və ya 24 həftə ribavirinsiz
Genotip 1b	Müalicə olunmamış və müalicə olunmuş	12 həftə ribavirinsiz
Genotip 2	Müalicə olunmamış və olunmuş	12 həftə ribavirinsiz
Genotip 3	Müalicə olunmamış və olunmuş	24 həftə ribavirin ilə
Genotip 4	Müalicə olunmamış	12 həftə ribavirinsiz
	Müalicə olunmuş	12 həftə ribavirin ilə ^(a) və ya 24 həftə ribavirinsiz
Genotip 5, 6	Müalicə olunmamış	12 həftə ribavirinsiz
	Müalicə olunmuş	12 həftə ribavirin ilə ^(a) və ya 24 həftə ribavirinsiz

a) Dirəncliklə əlaqəli əvəzetmələri müəyyənləşdirən testlər mövcud olduqda, yalnız NS5A inhibitorlarına yüksək səviyyəli RAS olan xəstələrdə müalicə sxeminə ribavirin əlavə edilir.

Ağır qaraciyər xəstəliyi zamanı qaraciyər transplantasiyasına göstərişi olan və ya olmayan və həmçinin qaraciyər transplantasiyasından sonra pasiyentlərin müalicəsi

IFN-siz rejimlər virusoloji effektivliyinə, istifadəsinin sadəliyinə və dözümlülüyünə görə HCV-monoinfeksiyalı və İİV-koinfeksiyalı qaraciyər transplantasiyasına göstərişi olan və ya olmayan dekompensasiya olunmuş (*Child-Pugh B* və ya *C*) sirrozlu xəstələrdə və qaraciyər transplantasiyasından sonra tətbiq olunabilən yeganə seçimdir.

HCV/İİV-koinfeksiyalı pasiyentlərdə eyni IFN-siz müalicə rejimləri istifadə oluna bilər. Antiretrovirus dərmanlarla qarşılıqlı təsirlər gözlənilərsə, müalicənin dəyişdirilməsi və ya dozanın tənzimlənməsi tələb oluna bilər.

HSK olmayan, qaraciyər transplantasiyasına göstərişi olan, dekompensasiyalı sirrozlu xəstələr

HSK olmayan, MELD indeksi <18-20 olan qaraciyər transplantasiyası gözləyən dekompensasiya olunmuş sirrozlu xəstələr qaraciyər transplantasiyasından əvvəl müalicə oluna bilərlər. Müalicə, tam kursu transplantasiyadan əvvəl başa çatdırmaq və virusdan təmizlənmənin qaraciyər funksiyasına təsirini qiymətləndirmək üçün, mümkün qədər tez başlanmalıdır. Belə ki, qaraciyər funksiyasında əhəmiyyətli yaxşılaşma bəzi pasiyentlərin siyahıdan çıxarılması üçün əsas ola bilər.

Proteaza inhibitorları Child-Pugh B və ya C dekompensasiya olunmuş sirrozlu xəstələrdə istifadə edilməməlidir.

MELD indeksi <18-20 olan qaraciyər transplantasiyasını gözləyən və HSK olmayan dekompensasiya olunmuş sirrozlu xəstələr aşağıdakı kombinasiyalardan biri ilə müalicə edilə bilər: sofosbuvir və ledipasvir, sofosbuvir və velpatasvir, və ya sofosbuvir və daklatasvir və çəkidən asılı olaraq (1000 və ya 1200 mq müvafiq olaraq <75 kq və ya ≥ 75 kq xəstələrdə) gündəlik ribavirin qəbulu. Bu xəstələrdə ribavirin gündəlik 600 mq dozada başlana bilər və sonradan dözümlükdən asılı olaraq doza tənzimləne bilər.

Dekompensasiya olunmuş sirrozu olan, HSK olmayan və 1, 4, 5 və ya 6 HCV genotipi ilə yoluxmuş, MELD indeksi <18-20 olan xəstələrə sofosbuvir və ledipasvir, sofosbuvir və velpatasvir və ya sofosbuvir və daklatasvir ribavirin ilə birgə 12 həftə müddətinə təyin edilməlidir.

Dekompensasiya olunmuş sirrozu olan, HSK olmayan və HCV genotip 2 ilə yoluxmuş MELD balı <18-20 olan xəstələr ribavirinin birgə istifadəsi ilə 12 həftə ərzində sofosbuvir və velpatasvir və ya sofosbuvir və daklatasvir ilə müalicə edilməlidir.

Dekompensasiya olunmuş sirrozu olan, HSK olmayan və HCV genotip 3 ilə yoluxmuş MELD balı <18-20 olan xəstələr 24 həftə

ərzində ribavirinin birgə istifadəsi ilə sofosbuvir və velpatasvir və ya sofosbuvir və daklatasvir ilə müalicə edilməlidir.

Ribavirinin istifadəsinə əks göstərişləri və ya ribavirinə pis dözümlülüyü olan dekompensasiya olunmuş sirrozlu xəstələr sofosbuvir və ledipasvirin (genotip 1, 4, 5 və ya 6), sofosbuvir və velpatasvirin sabit dozalı kombinasiyasını (bütün genotiplər) və ya sofosbuvir və daklatasvirin (bütün genotiplər) sabit dozalı kombinasiyasını ribavirinsiz 24 həftə ərzində qəbul etməlidirlər

Qaraciyər transplantasiyasını gözləyən dekompensasiya olunmuş sirrozlu xəstələrdə təhlükəsizliklə bağlı məlumatların məhdud sayda olması səbəbindən daha tez-tez klinik və laborator qiymətləndirmə tələb olunur.

MELD balı $\geq 18-20$ olan qaraciyər transplantasiyasını gözləyən HSK olmayan dekompensasiya olunmuş sirrozlu xəstələr antiviral müalicə almadan ilk növbədə transplantasiya olunmalıdır. HCV infeksiyası qaraciyər transplantasiyasından sonra müalicə edilməlidir.

MELD indeksi $\geq 18-20$ olan qaraciyər transplantasiyasını gözləyən HSK olmayan dekompensasiya olunmuş sirrozlu xəstələr, yerli vəziyyətdən asılı olaraq, transplantasiya siyahısında gözləmə müddəti 6 aydan çox olduqda, transplantasiyadan əvvəl müalicə oluna bilər.

HSK olan sirrozsuz və ya kompensasiya edilmiş (*Child-Pugh A*) sirrozu olan pasiyentlərdə müalicəvi terapiya göstəriş (QT daxil olmaqla)

Qaraciyərin rezeksiyası və ya ablasiyası ilə potensial müalicəvi terapiya üçün uyğun olan xəstələrdə HSK müalicəsi tamamlanana qədər BTVƏP ilə müalicə təxirə salınmalıdır.

HCV infeksiyası ilə QT gözləyən xəstələrdə antiviral müalicənin vaxtı gözləmə siyahısında olan xəstənin idarə olunmasına mane olmamalı və multidissiplinar müzakirə yolu ilə hər bir hal üzrə məyyən edilməlidir.

Uzun gözləmə müddəti olan mərkəzlərdə HCV infeksiyası ilə QT-ni gözləyən HSK olan xəstələrdə, şişin irəliləməsi səbəbindən gözləmə siyahısından çıxarılanların sayını azaltmaq üçün loko-regional müalicələri asanlaşdırmaq məqsədilə QT-dən əvvəl HCV müalicəsi başlanmalıdır.

QT gözləyən xəstələr HCV infeksiyasına görə ümumi tövsiyələrə uyğun müalicə olunmalıdırlar.

HSK olan, lakin sirrozu olmayan və ya kompensasiya edilmiş (Child-Pugh A) sirrozu olan qaraciyər transplantasiyasını gözləyən pasiyentlər transplantasiyadan əvvəl qaraciyər transplantasiyası gözləyən sirrozu olmayan və ya kompensasiya edilmiş sirrozu olan və HSK olmayan xəstələr kimi ümumi tövsiyələr əsasında müalicə edilməlidir.

QT üçün göstəriş olmadan müalicə olunan HSK olan xəstələrdə xroniki C virus hepatitinin müalicəsi

HSK terapiyasına tam cavab verən xəstələr HCV infeksiyasına görə HSK olmayan xəstələr kimi ümumi tövsiyələrə uyğun müalicə olunmalıdırlar.

HSK terapiyasına tam cavab verən və DVC əldə olunmuş xəstələrdə HSK residivinin davamlı riski olduğuna görə qeyri-müəyyən müddətdə DVC sonrası HSK nəzarəti tələb olunur*. Palliativ müalicə alan HSK ilə xəstələr ümumi proqnoz və potensial faydadan asılı olaraq XCVH görə müalicə oluna bilər.

* Hər 6 aydan bir ultrasəs müayinəsi əsasında multidisiplinar müzakirə yolu ilə.

Qaraciyər transplantasiyasından sonra residiv

Transplantasiyadan sonra HCV infeksiyasının residivi olan bütün xəstələr müalicə edilməlidir.

Transplantasiyasından sonra XCVH olan pasiyentlərdə DVC12 tezliyinin azalma ehtimalı olduğu üçün müalicə qaraciyər transplantasiyadan sonra erkən, ideal olaraq xəstə stabilləşdikdə (adətən transplantasiyadan 3 aydan sonra) mümkün qədər tez başlanmalıdır.

Fibrozlaşan xolestatik hepatit və ya mülayim və ya geniş fibroz və ya portal hipertenziyanın olması antiviral müalicənin təcili aparılmasını tələb edir.

Transplantasiyadan əvvəl sirrozu olmayan və ya kompensasiya olunmuş sirrozlu (*Child-Pugh* şkalası üzrə) pasiyentlər əməliyyatdan

sonra CVH-nin residivi olduqda aşağıdakı üsullardan biri ilə müalicə edilməlidir:

- a) 12 həftə ərzində sofosbuvir və velpatasvir sabit dozalarının kombinasiyası ilə (immunosupressantların dozasını tənzimləməyə ehtiyac olmadan);
- b) 12 həftə ərzində qlekaprevir və pibrentasvirin sabit dozalarının kombinasiyası ilə (immunosupressantların dozasını tənzimməsi ilə ehtiyac olduqda).

Alternativ olaraq:

- a) Transplantasiyadan əvvəl sirrozu olmayan, kompensasiya olunmuş (*Child-Pugh A*) sirrozu və ya dekompensasə olunmuş (*Child-Pugh B* və ya *C*) sirrozlu pasiyentlər əməliyyatdan sonra CVH-nin residivi olduqda sofosbuvir və ledipasvirin (genotiplər 1, 4, 5 və ya 6) sabit dozalarının kombinasiyası ilə müalicə edilə bilər
- b) Transplantasiyadan əvvəl 1, 4, 5 və ya 6-cı genotipli sirrozu olmayan (F0-F3), kompensasə olunmuş (*Child-Pugh A*) və ya dekompensasiya olunmuş (*Child-Pugh B* və ya *C*) sirrozlu pasiyentlər əməliyyatdan sonra CVH residivi olduqda sofosbuvir və ledipasvirin sabit dozalı kombinasiyası və ya sofosbuvir və daklatasvirin gündəlik çəkiyə əsaslanan ribavirin (<75 kq və ya ≥75 kq xəstələrdə müvafiq olaraq 1000 və ya 1200 mq) kombinasiyası ilə 12 həftə ərzində immunosupressant preparatın dozasının tənzimlənməsi (everolimus istisna olmaqla) aparılmadan müalicə olunmalıdır
- c) Transplantasiyadan əvvəl 2-cü genotipli sirrozu olmayan (F0-F3), kompensasiya olunmuş (*Child-Pugh A*) və ya dekompensasiya olunmuş (*Child-Pugh B* və ya *C*) sirrozlu pasiyentlər əməliyyatdan sonra CVH-nin residivi olduqda sofosbuvir və daklatasvirin gündəlik çəkiyə əsaslanan ribavirin (<75 kq və ya ≥75 kq xəstələrdə müvafiq olaraq 1000 və ya 1200 mq) kombinasiyası ilə birgə 12 həftə ərzində immunosupressant preparatın dozasının tənzimlənməsi (everolimus istisna olmaqla) aparılmadan müalicə olunmalıdır
- d) Transplantasiyadan sonra CVH-nin residivi olan 3-cü genotipli xəstələr, qaraciyər xəstəliyinin mərhələsindən asılı olmayaraq, sofosbuvir və daklatasvirin kombinasiyası və gündəlik, çəkiyə əsaslanan ribavirin (<75 kq və ya ≥75 kq xəstələrdə müvafiq olaraq

1000 və ya 1200 mq) ilə birgə 24 həftə ərzində immunosuppressant preparatın dozasının tənzimlənməsi (everolimus istisna olmaqla) aparılmadan müalicə olunmalıdır [12]

- e) Transplantasiyadan əvvəl dekompensasiya olunmuş sirrozu olan (*Child-Pugh* B və ya C) pasiyentlər əməliyyatdan sonra CVH-nin residivi olduqda sofosbuvir və velpatasvirin sabit dozaları və gündəlik, çəkiyə əsaslanan ribavirin (<75 kq və ya ≥75 kq xəstələrdə müvafiq olaraq 1000 və ya 1200 mq) ilə birgə 12 həftə ərzində müalicə olunmalıdır
- f) Transplantasiyadan əvvəl dekompensasiya olunmuş sirrozu olan (*Child-Pugh* B və ya C) pasiyentlərdə əməliyyatdan sonra CVH-nin residivi olduqda ribavirin gündəlik 600 mq dozada başlan və sonra dözümlülüyə uyğun olaraq doza tənzimlənə bilər
- g) Transplantasiyadan əvvəl dekompensasiya olunmuş (*Child-Pugh* B və ya C) sirrozu və ribavirinə əks göstərişləri və ya zəif dözümlülüyü olan pasiyentlər əməliyyatdan sonra CVH-nin residivi olduqda 24 həftə ərzində sabit dozada sofosbuvir və velpatasvir kombinasiyasını ribavirinsiz qəbul etməlidirlər.

Transplantasiyadan sonra CVH-nin residivi olan pasiyentlərin təkrar müalicə sxemlərini seçdikdə əvvəlki müalicə təcrübəsi nəzərə alınmalıdır.

Xüsusi qrupların müalicəsi. HCV və HBV koinfeksiyası

HCV və HBV koinfeksiyası olan xəstələrdə HBV DNT çox vaxt aşağı və ya aşkar edilməyən səviyyədə olur, ancaq bu səviyyə geniş şəkildə dalğalana bilər. Bu xəstələrdə HCV adətən xroniki iltihab aktivliyinin əsas faktorudur. Xəstələr həm HBV, həm də HCV replikativ statusu üçün diqqətlə dəyərləndirilməli və həmçinin hepatit D infeksiyasının olub-olmaması müəyyən edilməlidir.

HCV klirensi zamanı və ya ondan sonra HBV reaktivləşməsinin potensial riski var, lakin bu riskin baş vermə ehtimalı qeyri-müəyyəndir.

HCV və HBV koinfeksiyası olan xəstələr, onların İİV statusu məlum olmadıqda, İİV üçün test edilməlidir.

HCV və HBV koinfeksiyası olan xəstələr anti-HCV rejimlərini HCV monoinfeksiyalı xəstələrlə aid qaydalara əməl olunmaqla qəbul etməlidirlər.

BVH-nin standart müalicə meyarlarına cavab verən HCV və HBV koinfeksiyalı xəstələr HBV İdarə Edilməsi üzrə Klinik Təcrübə Təlimatına (HBV CPG EASL-2017) uyğun olaraq nukleozid/nukleotid analogları ilə müalicə edilməlidir.

HBsAg-müsbət olan xəstələr anti-HCV terapiyasından sonra ən azı 12-ci həftəyə qədər nukleozid/nukleotid analogları ilə profilaktika müalicə almalı və müalicə dayandırıldıqdan sonra aylıq monitorinq edilməlidir.

HBsAg-mənfi, lakin anti-HBc müsbət olan xəstələrdə mümkün reaktivləşməni aşkar etmək üçün serum ALT səviyyəsi müalicə dövründə aylıq monitorinq edilməlidir.

Xroniki HCV infeksiyasının immun komplekslərlə əlaqəli qaraciyərdənkənar təzahürləri

Xroniki HCV infeksiyasının immun komplekslərlə əlaqəli bir neçə ağır sistem təzahürləri təsvir edilmişdir.

Xroniki HCV infeksiyası ilə əlaqəli qarışıq krioqlobulinemiya və böyrək xəstəlikləri ümumi tövsiyələrə uyğun olaraq pangenotipik BTVƏP kombinasiyaları ilə müalicə edilməlidir

HCV ilə əlaqəli olan böyrək çatışmazlığında rituksimabın istifadəsinə göstərişlər multidissiplinar komanda tərəfindən müzakirə edilməlidir.

Ümumi tövsiyələrə əsasən, HCV ilə əlaqəli limfoma, potensial dərman qarşılıqlı təsirləri nəzərə alınmaqla, spesifik kimya terapiyası ilə birlikdə pangenotipik BTVƏP rejimləri ilə müalicə edilməlidir.

Yanaşı xəstəlikləri olan pasiyentlər

Böyrək çatışmazlığı olan xəstələr, o cümlədən hemodializ xəstələri

Ağır böyrək çatışmazlığı olan ($eGFR < 30$ ml/dəq/1.73m²) və hemodializdə olan son mərhələdə böyrək çatışmazlığı olan xəstələrin müalicəsi və müalicədən sonrakı monitorinqi multidissiplinar komandanın müşahidəsi ilə ekspert mərkəzlərində aparılmalıdır.

HCV infeksiyası olan xəstələr yüngül və ya orta dərəcəli ($eGFR \geq 30$ ml/dəq/1.73m²) və ya ağır ($eGFR < 30$ ml/dəq/1.73m²) böyrək çatışmazlığı ilə, o cümlədən hemodializdə olan son mərhələdə böyrək çatışmazlığı olan xəstələr HCV infeksiyasına görə müalicə edilməlidir. Müalicə BTVƏP-ların dozalarının tənzimlənməsinə ehtiyac olmadan ümumi tövsiyələrə uyğun olaraq aparılır.

Ağır böyrək çatışmazlığı ($eGFR < 30$ ml/dəq/1.73m²) olan, o cümlədən hemodializ tələb edən son mərhələdə böyrək çatışmazlığı olan pasiyentlər pibrentasvir və qlekaprevirin sabit dozalı kombinasiyası ilə müalicə olunmalıdır. Yalnız HCV genotip 1b ilə yoluxmuş xəstələr üçün qrazoprevir və elbasvirin sabit dozası müalicədə üstünlük verilən seçimdir.

Dekompensasiya olunmuş (*Child-Pugh B* və ya *C*) sirozu və yüngül və ya orta dərəcəli böyrək çatışmazlığı ($eGFR \geq 30$ ml/dəq/1.73m²) olan xəstələr 12 həftə ərzində sofosbuvir və velpatasvirin sabit dozalı kombinasiyası ilə müalicə edilməlidir. Ribavirin gündəlik 600 mq dozada başlanıla bilər və sonradan dozamluluq və hemoglobin səviyyəsindən asılı olaraq dozaya düzəliş edilə bilər.

Dekompensasiya olunmuş (*Child-Pugh B* və ya *C*) sirozu və ağır böyrək çatışmazlığı ($eGFR < 30$ ml/dəq/1.73m²) olan xəstələr 24 həftə ərzində ribavirinsiz sofosbuvir və velpatasvirin sabit dozalı kombinasiyası ilə müalicə edilməlidir.

Böyrək çatışmazlığının son mərhələsi olan xəstələrin müalicəsinin riskləri və faydaları və böyrək transplantasiyasından əvvəl və ya sonra aparılması, böyrək transplantasiyasına göstəriş fərdi qiymətləndirmə tələb edir.

2019-cu ilin noyabr ayında ABŞ FDA (Gida və Dərmanların təhlükəsizliyinə nəzarət Aqentliyi) tərəfindən $eGFR \leq 30$ mL/dəq/1.73m² böyrək xəstəliyi olan, o cümlədən dializdə olanlar da

daxil olmaqla, pasiyentlərin müalicəsi üçün bir neçə sofosbuvir tərkibli rejimlərin istifadəsinə icazə verilmişdir. Bu qərara əsasən sofosbuvir və daclatasvir rejimi yalnız eGFR ≥ 30 ml/dəq/1.73m² olan pasiyentlərin müalicəsində (ribavirinlə 12 həftə və ya ribavirinsiz 24 həftə) istifadə oluna bilər.

Qeyri-qaraciyər solid orqan transplantasiyası resipiyentləri

Böyrək, ürək, ağciyər, mədəaltı vəzi və ya nazik bağırsağ resipiyentləri də daxil olmaqla qeyri-qaraciyər solid orqan transplantasiyası resipiyentləri transplantasiyadan əvvəl və ya sonra HCV infeksiyasına görə müalicə edilməlidir.

Böyrək, ürək, ağciyər, mədəaltı vəzi və ya nazik bağırsağ transplantasiyası ilə bağlı gözləmə siyahısında olan xəstələr transplantasiyadan əvvəl yuxarıdakı ümumi tövsiyələrə uyğun olaraq HCV infeksiyasına görə müalicə oluna bilərlər.

Transplantasiyadan sonra solid orqan transplantasiyası resipiyentləri, o cümlədən böyrək, ürək, ağciyər, mədəaltı vəzi və ya nazik bağırsağ resipiyentləri immunosupressant preparatların dozasının tənzimlənməsinə ehtiyac olmadan 12 həftə ərzində sofosbuvir və velpatasvirin sabit dozalı kombinasiyası ilə müalicə edilməlidir.

Transplantasiyadan sonra bərk orqan transplantasiyası resipiyentləri, o cümlədən böyrək, ürək, ağciyər, mədəaltı vəzi və ya nazik bağırsağ resipiyentləri 12 həftə ərzində qlekaprevir və pibrentasvirin sabit dozalı kombinasiyası ilə müalicə oluna bilər, lakin immunosupressiv dərmanların səviyyəsinə nəzarət edilməli və lazım gəldikdə, müalicə dövründə və müalicə bitdikdən sonra tənzimlənməlidir.

Alternativ olaraq:

HCV (bütün genotiplər) ilə yoluxmuş xəstələr ümumi tövsiyələrə uyğun olaraq, immunosupressiv preparatların dozasının tənzimlənməsinə ehtiyac olmadan (everolimus istisna olmaqla) sofosbuvir və daklatasvirin kombinasiyası ilə müalicə edilə bilər.

Narkotik vasitələrin aktiv istifadəçiləri və sabit saxlayıcı əvəzedici preparatlar qəbul edən pasiyentlər

İnyeksion narkotik istifadəçiləri (İNİ) müntəzəm olaraq anti-HCV və HCV RNT-yə yoxlanılmalıdır.

HCV RNT-mənfi olan İNİ-ləri hər il və hər hansı yüksək riskli inyeksiya epizodundan sonra HCV RNT təyini üçün testdən keçirilməlidir.

İNİ-nin opioid əvəzedici terapiyaya (OƏT) və təmiz inyeksiya avadanlığına həyata keçirilən geniş proqram çərçivəsində müvafiq əlçatanlığı təmin edilməlidir. HCV-yə yoluxmuş bütün İNİ, o cümlədən OƏT qəbul edənlər, hazırda və keçmişdə inyeksion narkotik istifadəsi anamnezi olanlar ümumi tövsiyələrə uyğun olaraq müalicə edilməlidir.

Müalicəqabağı maarifləndirmə HCV-nin ötürülməsi, fibrozun inkişafı üçün risk faktorları, müalicə, infeksiyaya təkrar yoluxma riskinə dair məsələləri və zərərin azaldılması strategiyaları haqqında müzakirə və məsləhətləri əhatə etməlidir.

OƏT alan xəstələrdə BTVƏP əsaslı anti-HCV terapiyası metadon və ya buprenorfinin dozasının tənzimlənməsini tələb etmir.

DVC-dən sonra, daimi riskli davranışı olan İNİ-lərdə 6 aydan bir və ya ən azı hər ildə bir dəfə HCV RNT qiymətləndirilməsi vasitəsilə HCV-yə təkrar yoluxmanın monitorinqi aparılmalıdır. DVC-dən sonrakı təqib zamanı infeksiyaya yenidən yoluxma aşkar edilərsə, təkrar müalicə əlçatan olmalıdır.

Hemoqlobinopatiyalar və qanaxma pozğunluqları

Hemoqlobinopatiyalar və ya qanaxma pozğunluqları olan və olmayan xəstələrdə HCV terapiyasına göstərişlər eynidir.

Hemoqlobinopatiyaları və ya qanaxma pozğunluqları olan xəstələr HCV monoinfeksiyalı xəstələrlə eyni qaydalara riayət olunmaqla eyni anti-HCV rejimləri ilə müalicə edilməlidir.

Müalicənin gedişinə nəzarət

Müalicənin effektivliyinin qiymətləndirilməsi

Müalicənin effektivliyini qiymətləndirmək üçün hazırda minimal monitoring tələb olunur. Müalicəyə pis riayət etmə riski olan populyasiyalar istisna olmaqla, hazırda bütün hallarda, müalicə bitdikdən sonra 12 və ya 24-cü həftələrdə HCV RNT qiymətləndirilməsi müalicənin uğurlu olub-olmadığını göstərir.

DVC24 əldə edildikdən sonra yüksək riskli davranışı və təkrar yoluxma riski olan pasiyentlərdə reinfeksiyanın yüksək ehtimalını nəzərə alaraq hər 24 həftədən bir HCV RNT təkrar yoxlanılmalıdır.

Müalicənin təhlükəsizliyinin monitoringi

Klinikaya hər ziyarət zamanı BTVƏP tərkibli rejimlər alan xəstələr klinik əhəmiyyətli yan təsirlərin olmasına görə qiymətləndirilməlidir.

ALT səviyyələri ən azı ilkin mərhələdə, müalicə zamanı və müalicədən 12 (və ya 24) həftə sonra və ya şübhəli simptomlar yarandıqda, qiymətləndirilməlidir. Qlomerulyar filtrasiya sürəti azalmış xəstələrdə böyrək funksiyası hər ay yoxlanılmalıdır.

Tərkibində ribavirin olan IFN-siz rejimlərdə yüngül anemiya baş verə bilər; həqiqətən də, BTVƏP ribavirinlə birləşdirildikdə istifadə olunduqda, ribavirinsiz rejimlərə nisbətən hemoglobinin azalması daha çox hallarda və daha çox ifadəli olmuşdur. Ribavirin qəbul etmiş bütün heyvan növlərində əhəmiyyətli teratogen və/və ya embrioid təsirlər nümayiş etdirilmişdir. Reproduktiv yaşda olan qadınlar və/və ya onların kişi partnyorları müalicə zamanı və müalicə bitdikdən sonra 6 ay müddətində effektiv kontrasepsiya metodlarından istifadə etməlidirlər.

Müalicə gedişində hepatitin alovlanması (başlanğıcda normal olan ALT səviyyəsi 10 dəfə yüksəlsə) və ya neytrofillərin sayından asılı olmayaraq hər hansı bir ağır bakterial infeksiyanın inkişafı baş verərsə, müalicə dərhal dayandırılmalıdır. Müalicə zamanı baş verən hər hansı vizual simptomlar qiymətləndirilməli və fundoskopik müayinə aparılmalıdır. Sofosbuvir və ledipasvir, velpatasvir, daclatasvir, simeprevir, ritonavir ilə gücləndirilmiş paritaprevir üstəgəl ombitasvir və dasabuvir və ya grazoprevir və elbasvir üçün dozanın tənzimlənməsi tövsiyə olunmur. Dekompensasiya olunmuş sirrozlu

xəstələrdə sepsis kimi ağır arzuolunmaz halların inkişafı zamanı müalicə dayandırılmalıdır.

Sofosbuvir

Sofosbuvirin təxminən 80%-i böyrəklərlə, 15%-i isə nəcislə xaric olur. Sofosbuvir dozasının əksər hissəsi defosforilasiya nəticəsində əldə edilən GS-331007 nukleozid metaboliti (78%), yalnız 3,5%-i isə sofosbuvir kimi dəyişilmədən sidiklə çıxarılır.

Böyrək GS-331007 üçün əsas xaric olma yoludur, böyük hissəsi aktiv şəkildə ifraz olunur. Yüngül və ya orta dərəcəli böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə sofosbuvirin dozasının tənzimlənməsi tələb olunmur.

Sofosbuvir tərkibli rejimlərin orta və ağır böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə, o cümlədən glomerulyar filtrasiyanın təxmini sürəti (eGFR) <30 ml/dəq/1.73m² olan xəstələrdə və qaraciyər dekompensasiyası olan və ya olmayan hemodializ tələb edən son mərhələdə böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə təhlükəsiz olduğu göstərilmişdir. Bu yaxınlarda aparılan bir araşdırma, dializdə olmayan 4-5-ci mərhələdə böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə sofosbuvirin təhlükəsizliyini təsdiqlədi (5-ci mərhələ - terminal mərhələdir, eGFR <15 ml/dəq/1.73m²).

Yüngül qaraciyər çatışmazlığı (Child-Pugh A sirrozu) olan xəstələrdə sofosbuvirin təsiri əhəmiyyətli dərəcədə dəyişmir, lakin orta dərəcədə qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə (Child-Pugh B sirrozu) 2,3 dəfə artır. Sofosbuvirin 12-24 həftə ərsində qəbuluna yaxşı dözümlülük müşahidə edilir.

Ribavirin ilə kombinasiyada ən çox müşahidə edilən yan təsirlər ($\geq 20\%$) halsızlıq və baş ağrısı olmuşdur. Həmçinin kreatinkinaza, amilaza və lipazanın klinik əhəmiyyəti olmayan cüzi yüksəlməsi də müşahidə edilmişdir. Sofosbuvir P450 sitoxromu ilə metabolizə olunmur, lakin P-gp ilə nəql olunur. P-gp güclü induktorları olan dərmanlar sofosbuvirin plazma konsentrasiyasını əhəmiyyətli dərəcədə azaldaraq terapevtik effektin zəifləməsinə səbəb ola bilər. Beləliklə, sofosbuvir P-gp-nin məlum induktorları, məsələn, rifampisin, karbamazepin, fenitoin və ya dazı otu preparatları ilə birlikdə tətbiq edilməməlidir. Rifabutin, rifpentin və modafinil ilə digər potensial qarşılıqlı təsirlər baş verə bilər.

Emtrisitabin, tenofovir, rilpivirin, efavirenz, darunavir/ritonavir və raltegravir antiretrovirus preparatları ilə aparılan tədqiqatlarda dərmanların heç bir əhəmiyyətli qarşılıqlı təsiri bildirilməmişdir və digər antiretrovirus preparatları ilə də potensial dərman qarşılıqlı təsiri aşkar edilməmişdir.

Həyati təhlükəsi olan aritmiyaların inkişaf riskinə görə amiodaronla antiaritmik müalicə olunan xəstələrə sofosbuvir əsaslı rejimlər əks göstərişdir. Həqiqətən də, bu xəstələrdə bradikardiya BTVƏP-la müalicə başlandıqdan sonra bir neçə saat və ya gün ərzində müşahidə edilir. Lakin, belə hallar həmçinin HCV müalicəsinin başlanmasından sonra 2 həftə ərzində müşahidə edilmişdir.

Amiodaronun yarımcıxarılma dövrü uzun olduğundan, onun qəbulunun dayandırılmasından sonrakı bir neçə ay ərzində qarşılıqlı təsir mümkündür. Əgər xəstədə in situ ürək stimulyatoru yoxdursa, amiodaronu dayandırdıqdan yalnız 3 ay sonra sofosbuvir əsaslı rejimlə müalicəyə başlamaq tövsiyə olunur. Sofosbuvir tərkibli rejimlər amiodaronunun istifadəsi olmadıqda belə ürək toksikliyi ilə əlaqəli olmuşdur, lakin bu məsələ mübahisəli olaraq qalmaqdadır. Dərmanların qarşılıqlı təsirinə dair xüsusi məlumatlar olmadıqda, amiodarondan başqa digər antiaritmik vasitələrin istifadəsi zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Sofosbuvir / ledipasvir

Sofosbuvir və ledipasvir bir tabletdə 400 mq sofosbuvir və 90 mq ledipasvir olan iki dərmanın sabit dozalı kombinasiyası formasında mövcuddur. Kombinasiyanın tövsiyə olunan dozası gündə bir dəfə qida qəbulundan asılı olmayaraq qəbul edilən bir tabletdir.

Dəyişməmiş ledipasvir əsasən öd vasitəsilə xaric olur, kiçik bir hissəsi isə (təxminən 1%-i) böyrəklər tərəfindən ifraz edilir.

Ağır qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə və normal qaraciyər funksiyası olan nəzarət qrupuna daxil edilmiş pasiyentlərdə ledipasvirin plazmada təsiri oxşar olmuşdur. HCV-yə yoluxmuş pasiyentlərdə əhalinin farmakokinetikasının təhlili göstərdi ki, qaraciyər sirrozu (o cümlədən dekompensasiya olunmuş sirroz) ledipasvirin təsirini klinik cəhətdən əhəmiyyətli dərəcədə dəyişdirmir.

Yüngül və ya orta dərəcəli böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə sofosbuvir və ledipasvirin dozasının tənzimlənməsi tələb olunmasa da,

ağır böyrək çatışmazlığı (eGFR <30 ml/dəq/1.73m²) və ya hemodializ tələb edən böyrək çatışmazlığının son mərhələsi olan xəstələrdə sofosbuvir-ledipasvir kombinasiyasının təhlükəsizliyi qiymətləndirilməmişdir, lakin məqbul risk və fayda nisbətində dair artan sübutlar toplanmaqdadır. Beləliklə, yüngül və ya orta-ağır dərəcəli böyrək çatışmazlığı olan xəstələr üçün dozanın tənzimlənməsi tələb olunmur.

Lakin, hazırda ağır böyrək çatışmazlığı (eGFR <30 ml/dəq/1.73m²) və ya son mərhələdə böyrək çatışmazlığı olan xəstələr üçün doza tövsiyələri vermək mümkün deyil.

Böyrəklər tərəfindən ifraz olunmayan pangenotipik dərmanların kombinasiyaları mövcuddur ki, bu da əlçatan olduqda sofosbuvir əsaslı müalicə rejimlərinə ehtiyacı aradan qaldırır.

Bu kombinasiyanın istifadəsi zamanı ən çox rast gəlinən mənfi reaksiyalar yorğunluq və baş ağrısı olmuşdur. Amiodaronun sofosbuvir/ledipasvir ilə eyni vaxtda istifadəsi ciddi simptomatik, hətta ölümcül bradikardiya və ya asistoliya riski səbəbindən əks-göstərişdir (yuxarıya baxın, qarşılıqlı təsir mexanizmi məlum deyil). Rosuvastatinin də birgə istifadəsi də tövsiyə edilmir və digər statinlərlə qarşılıqlı təsirlər istisna oluna bilməz. Statinlərin qəbulu ilə əlaqəli arzuolunmaz reaksiyaları yaxından izləmək vacibdir. Ledipasvirin həllolma qabiliyyəti pH-ın artması ilə azaldığından, mədə pH-nı artıran dərmanlar (antasidlər, H₂ reseptor antaqonistləri, proton pompası inhibitorları) ledipasvirin konsentrasiyasını azalda bilər. H₂ reseptor antaqonistləri eyni vaxtda və ya 12 saat ara ilə 40 mq famotidin ekvivalentindən çox olmayan dozada, proton pompası inhibitorları isə 20 mq omeprazol ilə müqayisə edilən dozada eyni vaxtda tətbiq oluna bilər.

Sofosbuvir/ledipasvir bütün antiretrovirus dərmanlarla birgə təyin edilə bilər. Bununla belə, başqa alternativlər olmadıqda, antiretrovirus rejimdə farmakokinetik gücləndirici (ritonavir və ya kobisistat) mövcud olduqda, bu birləşmələr (yəni, atazanavir/kobisistat, darunavir/kobisistat, hamısı tenofovir disoproksil fumarat ilə kombinasiyada) tenofovir disoproksil fumaratın (TDF) konsentrasiyasının artması səbəbindən, ehtiyatla, böyrəklərin tez-tez monitorinqi ilə istifadə edilməlidir. Qarşılıqlı təsir, 12 saata qədər fərqlə qəbul qaydası tətbiq olunduqda belə, zəifləmir. Efavirenz tərkibli rejimlərin istifadəsi zamanı da tenofovirin səviyyəsi yüksəldiyindən ehtiyatlı olmaq tələb olunur. Bu yaxınlarda tenofovirin plazma səviyyələrinin

əhəmiyyətli dərəcədə aşağı olmasına səbəb olan tenofovir alafenamidin (TAF) təsdiqlənməsi tenofovirin səviyyələrinin artması ilə əlaqədar qarşılıqlı təsirlərlə bağlı daha az narahatlıq yaradır.

Sofosbuvir / velpatasvir

Sofosbuvir və velpatasvir, bir tabletdə 400 mq sofosbuvir və 100 mq velpatasvir olan iki preparatın sabit dozalı kombinasiyası şəklində mövcuddur. Kombinasiyanın tövsiyə olunan dozası gündə bir dəfə, qida qəbulundan asılı olmayaraq qəbul edilən bir tabletdir.

Velpatasvir in vitro sitoxrom P450 (CYP) 2B6, CYP2C8 və CYP3A4 ilə metabolizə olunur. Preparat əsasən ödlə ifraz olunmaqla çıxarılır. Sofosbuvir/velpatasvir qəbul etdikdən sonra velpatasvirin orta yarımxaricolma dövrü təxminən 15 saat təşkil edir. Sirroz, o cümlədən dekompensasiya olunmuş sirroz, HCV-yə yoluxmuş şəxslərdə velpatasvirin ekspozisiyasına klinik cəhətdən əhəmiyyətli təsir göstərməmişdir. 12 həftə ərzində sofosbuvir/velpatasvir ilə müalicənin hemodializdə olan son mərhələdə böyrək çatışmazlığı olan xəstələr üçün təhlükəsiz olduğu bildirilmişdir.

Ən çox rast gəlinən yan təsirlər baş ağrısı, yorğunluq və ürəkbulanma olmuşdur.

Daklatasvir

Daklatasvir 60 mq dozada (bir tablet) gündə bir dəfə, qida qəbulundan asılı olmayaraq qəbul edilməlidir. Daklatasvirin təxminən 6.6%-i (əsasən dəyişmədən) sidiklə, 88%-i (53%-i dəyişmədən) isə nəcislə xaric olur.

Qaraciyər funksiyası pozulmuş xəstələrdə preparatın dozasının dəyişdirilməsinə ehtiyac yoxdur.

Daklatasvirin zülallarla yüksək dərəcədə bağlanması səbəbindən hemodializin aparılması onun qandakı konsentrasiyasına təsir göstərmir. Böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə preparatın dozasının dəyişdirilməsi tələb olunmur.

Sofosbuvir ilə birlikdə daklatasvirin ümumi təhlükəsizlik profili bu dərmanla əlaqəli ən çox rast gəlinən yan təsirlərin yorğunluq, baş ağrısı və ürəkbulanma olduğunu güman etməyə əsas verir.

Sofosbuvir və daklatasvir ribavirinlə birlikdə tətbiq edildikdə, ən çox rast gəlinən mənfi yan təsirlər ribavirinin məlum təhlükəsizlik

profilinə uyğun idi. Sofosbuvir qəbul edən xəstələrdə böyrək funksiyası mütəmadi olaraq yoxlanılmalıdır.

Sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir

Sofosbuvir, velpatasvir və voksilaprevir bir tabletdə 400 mq sofosbuvir, 100 mq velpatasvir və 100 mq voksilaprevir olan sabit dozalı üç preparatın kombinasiyası şəklində mövcuddur. Kombinasiyanın tövsiyə olunan dozası yemək zamanı gündə bir dəfə 1 tabletdir.

Bu preparatın qəbulu zamanı voksilaprevir əsasən ödlə xaric olur. Sofosbuvir, velpatasvir və voksilaprevir qəbulundan sonra voksilaprevirin orta yarımçıxılma dövrü təxminən 33 saat təşkil edir.

HCV-yə yoluxmuş xəstələrdə voksilaprevirin populyasiyon farmakokinetik təhlili göstərdi ki, kompensasiya edilmiş sirrozu (*Child-Pugh*) olan xəstələr sirrozu olmayanlara nisbətən voksilaprevirin təsirinə 73% daha çox məruz qalırlar. Beləliklə, kompensasiya edilmiş sirrozlu xəstələr üçün (*Child-Pugh A*) sofosbuvir, velpatasvir və voksilaprevirin dozasının tənzimlənməsi tələb olunmur. Voksilaprevirin birdəfəlik dozasının farmakokinetikası orta və ağır qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə (müvafiq olaraq, *Child-Pugh B* və *C*) də öyrənilmişdir. Normal qaraciyər funksiyası olan xəstələrlə müqayisədə orta və ağır qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə voksilaprevirin səviyyəsi müvafiq olaraq 3 və 5 dəfə yüksək olmuşdur. Buna görə də sofosbuvir, velpatasvir və voksilaprevirin kombinasiyası qaraciyər funksiyalarının orta (*Child-Pugh B*) və ya ağır (*Child-Pugh C*) pozulması olan xəstələrdə istifadə edilməməlidir.

Voksilaprevirin farmakokinetikası ağır böyrək çatışmazlığı olan (eGFR <30 ml/dəq/1,73 m²) HCV-mənfi xəstələrdə öyrənilmişdir. Böyrək funksiyası normal olan xəstələrlə müqayisədə, ağır böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə voksilaprevirin AUC göstəricisi 71% yüksək olmuşdur ki, bu da klinik əhəmiyyət kəsb etmirdi.

Sofosbuvir, velpatasvir və voksilaprevir üçün təhlükəsizlik II və III faza klinik sınaqların və real şəraitdə aparılan tədqiqatların məlumatlarına əsaslanır. Ən çox rast gəlinən arzuolunmaz yan təsirlər baş ağrısı, ishal və ürəkbulanma idi. Mədə-bağırsaq traktı tərəfindən

rast gələn yan təsirlərin tezliyi yalnız sofosbuvir və velpatasvirin kombinasiyası ilə müqayisədə daha yüksək olmuşdur.

Glecaprevir / pibrentasvir

Qlekaprevir və pibrentasvir iki preparatın- 100 mq qlekaprevir və 40 mq pibrentasvirin sabit dozalı kombinasiyası formasında buraxılır. Tövsiyə olunan doza gündə bir dəfə olmaqla yeməklə birlikdə 3 tabletin qəbuludur.

Həm qlekaprevir, həm də pibrentasvirin əsasən ödlə xaric olur. Onların yarımparçalanma dövrü müvafiq olaraq təxminən 6 və 23 saat təşkil edir. HCV ilə yoluxmuş şəxslərdə populyasiyon səviyyədə farmakokinetik təhlil göstərdi ki, qlekaprevir/pibrentasvirin qəbulundan sonra kompensasiya olunmuş qaraciyər sirrozu olan xəstələrdə (*Child-Pugh A*) qaraciyər sirrozu olmayan xəstələrlə müqayisədə qlekaprevirin təsiri təxminən 2 dəfə çox, pibrentasvirin təsiri isə eyni olmuşdur. Normal qaraciyər funksiyası olan xəstələrlə müqayisədə qlekaprevirin təsiri kompensasiya olunmuş sirrozlu xəstələrdə (*Child-Pugh A*) 33%, orta dərəcədə qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə (*Child-Pugh B*) 2 dəfə və ağır qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə (*Child-Pugh C*) 11 dəfəyədək artmışdır. Buna görə də, qlekaprevir/pibrentasvir *Child-Pugh B* və ya *C* qaraciyər sirrozu olan xəstələrdə istifadə edilməməlidir.

Qlekaprevir/pibrentasvir dializdə olmayan yüngül, orta-ağır, ağır və ya son mərhələdə böyrək çatışmazlığı olan HCV mənfi xəstələrdə tədqiq edilmiş və normal böyrək funksiyası olan xəstələrlə müqayisə edilmişdir. Böyrək çatışmazlığının istənilən mərhələsi olan bütün xəstələrdə AUC 56%-dən az artmışdır ki, bu da klinik əhəmiyyət kəsb etməmişdir (qlekaprevir/pibrentasvirin konsentrasiyası dializdə olan xəstələrdə də oxşar olmuşdur). Beləliklə, bu kombinasiya yüngül, orta-ağır, ağır və son mərhələdə böyrək çatışmazlığı olan xəstələrə tövsiyə edilə bilər. Pibrentasvir və qlekaprevirin təhlükəsizliyi II və III klinik sınaqlarda, eləcə də real şəraitdə aparılan tədqiqatlarda qiymətləndirilmişdir. Ən çox rast gələn arzuolunmaz yan təsirlər baş ağrısı və yorğunluq idi.

Grazoprevir / elbasvir

Qrazoprevir və elbasvir bir tabletdə 100 mq qrazoprevir və 50 mq elbasvir olan iki preparatın sabit dozalı kombinasiyası şəklində mövcuddur. Təvsiyə olunan kombinasiya dozası qida qəbulundan asılı olmayaraq gündə 1 dəfə qəbul olunan 1 tabletdir.

Qrazoprevir və elbasvir CYP3A4 ilə qismən metabolizə olunur, lakin dövr edən metabolitləri plazma aşkar edilmir. Əsas ifraz yolu öd və nəcisdir, <1% sidikdə ifraz olunur. Qrazoprevir P-gp və OATP1B1 (organik anion daşıyıcı polipeptid 1B1) ilə nəql olunur, elbasvir isə P-gp üçün substratdır. Həm Elbasvir (>99,9%), həm də qrazoprevir (98,8%) plazma zülallarına əhəmiyyətli dərəcədə bağlanır. Terminal yarımxaricəmə dövrü müvafiq olaraq təxminən 24 və 31 saat təşkil edir. Farmakokinetik məlumatlara əsasən, elbasvir/qrazoprevir dekompensasiya olunmuş sirrozu olan xəstələrdə (Child-Pugh B və ya C) istifadə edilməməlidir.

Yüngül, orta-ağır və ya ağır böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə (hemodializ və ya peritoneal dializdə olanlar da daxil olmaqla) dozanın tənzimlənməsi tələb olunmur. Ən çox rast gəlinən yan təsirlər yorğunluq və baş ağrısıdır. Nadir hallarda (0,8%) alaninaminotransferaza (ALT) səviyyələrində əhəmiyyətli artımların olması, bir qədər tez-tez, qadınlarda, asiyalı pasiyentlərdə və yaşlılarda bildirilmişdir.

Dərmanların qarşılıqlı təsirinin monitorinqi

Yanaşı xəstəliklərə görə eyni vaxtda qəbul edilən dərmanların effektivliyi və toksikliyinə və potensial qarşılıqlı təsirlərinə müalicə gedişində nəzarət olunmalıdır. Xəstənin qəbul etdiyi bütün, o cümlədən reseptsiz buraxılan dərmanları və rekreasiyon narkotikləri nəzərdən keçirmək vacibdir. CVH müalicəsi dövründə bütün birgə qəbul olunan dərmanların zəruri olub-olmadığı müəyyən edilməlidir. Həmçinin aşağıdakı suallar cavablandırılmalıdır:

- ▶ HCV müalicəsi dövründə birgə istifadə olunan bütün dərmanlar lazımdır mı (8-12 həftə ərzində statin kimi dərman preparatını dayandırmaq mümkün ola bilər)?
- ▶ Əgər belə deyilsə, eyni terapevtik sinifdən dərman qarşılıqlı təsiri olmayan alternativ tapmaq lazımdır?

Dərmanların qarşılıqlı təsirlərini ya dozanın dəyişdirilməsi, ya da dəqiq nəzarət planı ilə də idarə etmək olar. HCV müalicəsi zamanı yeni dərmanların təyin edilməsi monitoring tələb edir.

Dərmanların uyğunluğu və onların qarşılıqlı təsir xüsusiyyətləri onlayn olaraq bu linkdə yoxlanıla bilər: <https://www.hep-druginteractions.org/>

Müalicə dozasının azaldılması.

Ribavirini qəbul edən dekompensasiya olunmuş (*Child-Pugh B* və ya *C*) sirrozu olan xəstələrdə əhəmiyyətli anemiya (hemoqlobin <10 q/dl) baş verərsə, ribavirinin dozası tədricən, 200 mq olmaqla azaldılmalıdır. Hemoqlobin öncədən aşağı səviyyədə olan və sürətlə azalan xəstələrdə dozanın daha sürətli azaldılması tələb oluna bilər. Hemoqlobin səviyyəsi 8,5 q/dl-dən aşağı düşərsə, ribavirinin qəbulu dayandırılmalıdır.

Qarşılıqlı müalicə üçün dozanın tənzimlənməsi: dozanın/qəbul tezliyinin tənzimlənməsini və ya qıbulun dayandırılmasını tələb edən əhəmiyyətli dərman qarşılıqlı təsirləri mövcuddur. Ətraflı məlumat almaq üçün dərmanların qarşılıqlı təsirlərinə dair məlumat bazasına müraciət edin.

Müalicəyə sadıqlıyı yaxşılaşdırmaq üçün tədbirlər

Bütün dərmanlara tam sadıqlıq yüksək DVC dərəcələri ilə əlaqələndirilir. Əksinə, terapiyaya suboptimal sadıqlıq virusoloji sıçrayış və ya müalicədən sonra residiv riski və dirəncliklə əlaqəli əvəzətmələrin (RAS-ların) əmələ gəlməsi ilə əlaqələndirilir. Beləliklə, müalicəyə sadıqlıyı yüksəltmək üçün sadə tədbirlər həyata keçirilməlidir.

Antiviral terapiyaya başlamazdan əvvəl xəstələrə gündəlik rejim və müalicə zamanı gözlənilən nadir yan təsirlər barədə təlimat verilməlidir. Opioid əvəzedici terapiya (OƏT) qəbul edən xəstələrin müalicəsi nəzarət altında aparıldıqda, müalicəsinin tamamlanmasının və DVC yüksək göstəricilərinin əldə edilməsi ilə birbaşa əlaqənin müşahidə edildiyinə dair sübutlar var.

CVH müalicəsi, qiymətləndirilməsi və idarə edilməsi sahəsində təcrübəsi olan həkim və zəruri hallarda multidisipliner komanda tərəfindən aparılmalıdır.

HCV-ə yoluxmuş xəstələrə DVC əldə etmək üçün müalicə rejiminə riayət etməyin vacibliyi barədə məlumatlar verilməlidir.

Əlverişsiz sosial-iqtisadi şəraiti olan xəstələr və miqrantların müalicə prosesi zamanı sosial dəstək xidmətləri HCV-nin klinik idarə olunmasının tərkib hissəsi olmalıdır.

HCV-nin klinik idarəetməsini yaxşılaşdırmaq üçün həmyaşıdları tərəfindən dəstək və xəstənin aktivləşdirilməsinin qiymətləndirilməsi tövsiyə olunur.

Müalicə dövründə alkohol qəbulundan sui-istifadə edən pasiyentlər antiviral terapiya ilə yanaşı əlavə dəstək almalıdır.

DVC əldə etmiş pasiyentlərin müalicədən sonrakı müşahidəsi

DVC48 əldə etmiş fibrozu olmayan və ya orta dərəcədə (METAVIR balı F0-F2) fibrozu olan pasiyentlər davam edən riskli davranışı olmadıqda, başqa heç bir yanaşı xəstəliklərin olmaması şərti ilə sonrakı tibbi müşahidədən çıxarılır.

DVC əldə etmiş ifadəli fibroz (F3) və ya sirroz (F4) olan xəstələrdə hər 6 aydan bir ultrasəs müayinəsi vasitəsilə HSK-nın monitorinqi aparılmalıdır. Bu xəstələrdə HSK de novo və ya təkrar inkişafı riski azalır, lakin tam aradan qalxmır.

Sirrozu olan xəstələrdə, müalicədən əvvəl endoskopiya zamanı qida borusu venaların varikoz genişlənməsi aşkar edilibsə və ya trombositlərin sayı 150.000-dən aşağı düşərsə və elastoqrafiyada qaraciyər sərtliyi artaraq 20 kPa və daha çox olduqda, qida borusu varikozlarına endoskopik nəzarət edilməlidir.

Risk qruplarında riskli davranışı müsbət şəkildə dəyişdirmək üçün təkrar yoluxma riski izah edilməlidir.

DVC əldə olunduqdan sonra, riskli davranışı davam edən (kişilərlə cinsi əlaqədə olan kişilərdə, İNİ-lərdə və s.) 6 aydan bir və ya ən azı ildə bir dəfə HCV RNT qiymətləndirmələri vasitəsilə HCV-yə təkrar yoluxmanın monitorinqi aparılmalıdır.

Yenidən yoluxmuş xəstələrə stiqma və ya gecikmə olmadan təkrar müalicə təklif edilməlidir.

Davamlı virusoloji cavab əldə edə bilməyən pasiyentlərin təkrar müalicəsi

► Pegilə edilmiş IFN və ribavirinlə uğursuz müalicədən sonra pasiyentlərin təkrar müalicəsi

Yalnız pegilləşdirilmiş İFN və ribavirinlə müalicədən sonra DVC əldə edə bilməyən pasiyentlərin təkrar müalicəsi yuxarıdakı ümumi tövsiyələrdə təsvir edilmişdir.

► Tərkibində bir və ya bir neçə BTVƏP olan relimlərlə (bütün genotiplər) uğursuz müalicədən sonra pasiyentlərin təkrar müalicəsi

Sofosbuvir və Daclatasvir müalicə rejimi istifadə edildikdə xroniki hepatiti olan HCV-monoinfeksiyalı və ya HCV/İİV-ə yoluxmuş, sirrozu olmayan və ya kompensə olunmuş (*Child-Pugh A*) sirrozu olan BTVƏP əsaslı rejimlərlə uğursuz müalicə olunmuş xəstələr üçün təkrar müalicə tövsiyələri (Cədvəl 10).

Təkrar müalicə üçün bu tövsiyələri dəstəkləyən məhdud sayda məlumatlar mövcuddur ki, bunlar şərti sübutlara və HCV genotipinin nəzərə alınmasına, əvvəllər qəbul edilmiş dərmanlara qarşı müqavimətin məlum profillərinə, istifadə olunan dərmanların miqdarına, ribavirin istifadəsinə və məlum müalicə müddətinə əsaslanır.

Cədvəl 10. Sofosbuvir və Daclatasvir müalicə rejimi istifadə edildikdə xroniki hepatiti olan HCV-monoinfeksiyalı və ya HCV/İİV-ə yoluxmuş sirrozu olmayan və ya kompensə olunmuş (Child-Pugh A) sirrozu olan bir və ya bir neçə BTVƏP ilə əvvəlki antiviral terapiya zamanı DVC əldə edə bilməyən xəstələrin təkrar müalicə üçün tövsiyələr

Uğursuz müalicə sxemi	Genotip	Sofosbuvir və daklatasvir
PegIFN- α + ribavirin və telaprevir, və ya boceprevir, və ya simeprevir	1	12 həftə ribavirin ilə
Sofosbuvir tək və ya ribavirin ilə, və ya sofosbuvir + PegIFN- α + ribavirin	1	12 həftə ribavirin ilə (F0-F2) və ya 24 həftə ribavirin ilə (F3-F4)
	2	12 həftə ribavirin ilə (F0-F2) və ya 24 həftə ribavirin ilə (F3-F4)
	3	12 həftə ribavirin ilə (F0-F2) və ya 24 həftə ribavirin ilə (F3-F4)
	4	12 həftə ribavirin ilə (F0-F2) və ya 24 həftə ribavirin ilə (F3-F4)
	5 və ya 6	12 həftə ribavirin ilə (F0-F2) və ya 24 həftə ribavirin ilə (F3-F4)
	Sofosbuvir + simeprevir	1 və ya 4
NS5A inhibitor tərkibli sxemlər (ledipasvir, velpatasvir, ombitasvir, elbasvir, daclatasvir)	1-6	Tətbiq olunmur

Müalicə olunmamış və müalicə uğursuz olan xəstələrin təqibi

Müalicə olunmamış və bir neçə əvvəlki müalicə kursu qəti şəkildə uğursuzluqla nəticələnmiş xroniki C hepatitli xəstələr (sağalmaz xəstələr) mütəmadi olaraq izlənməlidir.

Fibrozun mərhələsini təyin edən qeyri-invaziv üsullar 1-2 il aralıqlarla müşahidə üçün ən uyğun hesab edilir.

İrəliləmiş fibroz (F3) və sirroz (F4) olan xəstələrdə HCC monitorinqi hər 6 aydan bir aparılmaqla qeyri-müəyyən müddətdə davam etdirilməlidir.

Kəskin C virus hepatitinin müalicəsi

Yeni qazanılmış hepatit C de novo xəstələri sofosbuvir/velpatasvir və ya qlekaprevir/pibrentasvir kombinasiyası ilə 8-12 həftə ərzində müalicə edilməlidir.

Alternativ olaraq: Sofosbuvir və daclatasvir - 12 həftə.

Virusoloji cavab müalicədən 12-24 həftə sonra qiymətləndirilməlidir, belə ki, gecikmiş residivlər haqqında məlumatlar mövcuddur.

Xronik CVH uşaq və yeniyetmələrdə

Uşaq və yeniyetmələrdə fibrozun irəliləməsi yavaş sürətlə olduğuna görə, xəstəliyin inkişafı üçün müəyyən edilmiş dürüst risk faktorları az saylıdır. Bu qrup pasiyentlərdə irəliləmiş qaraciyər xəstəliyinin inkişafı nadir hallarda baş verir. Hepatosellyulyar karsinoma (HSK) uşaqlar arasında nadir hallarda, demək olar ki, yalnız sirroz zamanı rast gəlinir.

Qan zərdabında ALT səviyyəsinin yüksəlməsi tez-tez qeyd olunsa da, HCV-yə yoluxmuş 3 yaşdan kiçik uşaqlarda praktiki olaraq heç vaxt inkişaf etmiş qaraciyər xəstəliyi olmur. Bu günə qədər yeniyetmə dövründə xəstəliyin inkişafının sürətlənəcəyi kritik vaxtı proqnozlaşdırmaq mümkün deyil. Uşaqlar onilliklər ərzində bu xəstəliklə yaşayırlar ki, həmin müddət ərzində müalicəyə dirənlik riski potensial olaraq arta bilər. Beləliklə, həyatın erkən dövründə xroniki infeksiyası olan pasiyentlərin uğurlu müalicəsi xəstəliyin inkişafının qarşısını ala bilər.

Son vaxtlara qədər uşaqlarda C virus hepatitinin müalicəsi üçün yalnız interferon və ribavirin istifadəsi icazə verilirdi.

İnterferon və ribavirin ümumi və pediatrik spesifik toksik təsirlərə malikdir (məsələn, boy inkişafının müvəqqəti pozulması). Bu toksik təsir BTVƏP müasir sxemləri ilə müalicə zamanı rast gəlmir.

2017-ci ildən etibarən müasir BTVƏP ilə müalicənin bir neçə rejiminin 3 yaşdan 18 yaşa qədər uşaqlarda istifadəsinə icazə verilmişdir (Sofosbuvir / Ledipasvir, Sofosbuvir / Velpatasvir, Sofosbuvir / Velpatasvir / Voxilaprevir, Glecaprevir / Pibrentasvir).

HCV-yə yoluxmuş qadınlardan doğulan bütün uşaqlar 18 aylığından etibarən HCV infeksiyası üçün yoxlanılmalıdır.

Sirrozu olmayan və ya kompensasiya olunmuş (*Child-Pugh A*) sirrozu olan, müalicə almamış və ya müalicə təcrübəsi olan 12-17 yaşlı yeniyetmələr, aşağıdakılardan biri ilə yetkin xəstələr üçün ümumi tövsiyələrə müvafiq müalicə edilməlidir:

- ▶ bir tabletdə sofosbuvir (400 mq) və velpatasvirin (100 mq) sabit dozalı kombinasiyası gündə bir dəfə qəbulu; və ya
- ▶ qlekaprevir (300 mq) və pibrentasvirin (120 mq) sabit dozalı kombinasiyası 3 tabletdə (100 mq/40 mq) gündə bir dəfə qida ilə qəbulu.

Müalicə olunmamış və ya müalicə təcrübəsi olan, sirrozu olmayan və ya kompensasiya olunmuş (*Child-Pugh A*) sirrozu olan 3-11 yaş arası uşaqlar, 12 həftə ərzində gündə bir dəfə təyin olunan sofosbuvir və velpatasvirin sabit dozalı kombinasiyası ilə. bədən çəkisinə müvafiq müalicə edilə bilər:

- ▶ çəkisi ≥ 17 kq olanlar üçün sofosbuvirin (200 mq) və velpatasvirin (50 mq) sabit doza (200 mq/50 mq) kombinasiyası və ya bir tabletdə 50 mq sofosbuvir və 12.5 mq velpatasvir olan 4 oral qranul şəklində (bu buraxılış formasının təsdiq olunmasını gözlənilir);
- ▶ çəkisi 17 kq-dan az olanlar üçün 50 mq sofosbuvir və 12.5 mq velpatasvir olan 3 oral qranul şəklində sofosbuvir (150 mq) və velpatasvirin (37.5 mq) sabit dozalı kombinasiyası ilə (bu buraxılış formasının təsdiq olunmasını gözlənilir).

Əvvəllər müalicə almamış və ya müalicə təcrübəsi olan, sirrozu olmayan və ya kompensasiya olunmuş (*Child-Pugh A*) sirrozu olan 3-11 yaşlı uşaqlar 12 həftə ərzində gündə bir dəfə təyin edilən qlekaprevir və pibrentasvirin sabit dozalı kombinasiyası ilə müalicə

edilə bilər. Plyonka ilə örtülü 50 mq qlekaprevir və 20 mq pibrentasvir qranulaları olan paketlərdə, bu dərman formasının təsdiqini gözləyərək, onların bədən çəkisinə müvafiq, az miqdarda qida ilə bir-birinə qarışdırılmış şəkildə:

- ▶ çəkisi 30-44 kq olanlar üçün tərkibində 50 mq qlekaprevir və 20 mq pibrentasvir olan 5 paket şəklində qlekaprevir (250 mq) və pibrentasvirin (100 mq) sabit dozalı kombinasiyası;
- ▶ çəkisi 20-29 kq olanlar üçün tərkibində 50 mq qlekaprevir və 20 mq pibrentasvir olan 4 paket şəklində qlekaprevir (200 mq) və pibrentasvirin (80 mq) sabit doza kombinasiyası;
- ▶ çəkisi 12-19 kq olanlar üçün tərkibində 50 mq qlekaprevir və 20 mq pibrentasvir olan 3 paket şəklində qlekaprevir (150 mq) və pibrentasvirin (60 mq) sabit dozalı kombinasiyası.

Uşaq və yeniyetmələrdə xroniki HCV zamanı sofosbuvir+daklatasvir rejiminin istifadəsinin effektivliyi və təhlükəsizliyinə dair əzsaylı və məhdud miqyaslı tədqiqatlar mövcuddur.

Xüsusi qrup xəstələrdə (irsi hemoqlobinopatiyalar, hemolitik anemiyalar, G-6FDH defisiti, onkohematoloji xəstələr və s.) İFN və/və ya ribavirin tərkibli sxemlərinin istifadəsinə əks-göstəriş olduğu hallarda və yuxarıda qeyd olunan rejimlər əlçatan olmadıqda sofosbuvir və daklatasvir rejiminin istifadəsi mümkündür. Sofosbuvir və ribavirin sxeminin istifadəsinin gözlənilən effektivliyi çox aşağı olması nəzərə alınaraq həyati vacib hallarda sofosbuvir və daklatasvir sxeminin tətbiq olunması mümkün hesab edilir.

Bütün bu qeyd olunan hallarda uşaq və yeniyetmələrdə sofosbuvir və daklatasvir kombinasiyasının istifadəsi, fayda-zərər nisbəti nəzərə alınmaqla, konsilium qərarı əsasında valideynlərin məlumatlandırılmış yazılı razılığı ilə tətbiq oluna bilər. Belə hallarda müalicənin mümkün yan təsirlərinin daha ciddi monitorinqi tələb olunur.

Hamilə qadınlarda xroniki C virus hepatitinin müalicəsi

Reproduktiv yaşda olan qadınlar arasında HCV yayılması artmaqda davam edir. Dünyanın bəzi yerlərindəki məlumatlar 2006-2014-cü illər arasında bu infeksiyanın insidentliyinin iki dəfə artdığı göstərmişdir. Lakin, bir çox hallarda diaqnozun qoyulmaması səbəbindən əsl global insidentliyi müəyyən etmək çətindir.

Butun reproduktiv yaşda olan qadınların hamiləlik planlaşdırıldığı dövrdə HCV infeksiyasına müayinəsi tövsiyə olunur.

Əksər bölgələrdə hamilə qadınlarda HCV-nin universal skriningi aparılır.

Araşdırmalar göstərmişdir ki, universal prenatal HCV infeksiyasının skriningi CVH-i olan qadınlarda sağlamlıq nəticələrini, risk qrupunda olan yenidoğulmuşlarda HCV-nin aşkar edilməsini yaxşılaşdırır və iqtisadi effektivdir. Skrining 0,07% yayılma olduqda rentabellidir, bu da Avropa əhalisinə tətbiq edilə bilər. Buna görə də hamilə qadınlarda universal HCV testi qlobal eliminasiya strategiyasının bir hissəsi kimi tövsiyə olunur. Müvafiq istiqaməti təmin etmək üçün HCV testləmənin hamiləliyin erkən mərhələlərində digər prenatal testlərlə yanaşı aparılması tövsiyə olunur. Lakin bu, istənilən mərhələdə həyata keçirilə bilər.

HCV infeksiyası hamiləliyin nəticələrinə təsir göstərə bilər ki, bu da vaxtından əvvəl doğuşların və dölün bətdaxili ölümünün tezliyinin artmasına səbəb olur. Doğuşdan əvvəl və sonrakı qanaxmaların, hestasion diabetin və ya döl qişalarının vaxtından əvvəl yırtılmasının daha çox rast gəlməsi bildirilmişdir.

Xroniki HCV infeksiyası həmçinin hamiləliyin intrahepatik xolestazının daha çox rast gəlməsi ilə əlaqələndirilmişdir. Hamiləlik dövründə HCV infeksiyası aşkar edilmiş qadınlar, imkan olduqda, hepatoloq, ginekoloq və pediatrın daxil olduğu multidissiplinar qrupun müşahidəsi altında olmalıdır.

Hazırda hamilə qadınlarda CVH-nin müalicəsi üçün BTVƏP-ların təhlükəsizliyi və effektivliyi ilə bağlı iri miqyaslı dərc edilmiş məlumatlar yoxdur və bu preparatların heç biri hamiləlikdə istifadə üçün lisenziya almamışdır.

Hamiləlik dövründə CVH-nin müalicəsi təhlükəsizlik və effektivlik haqqında məlumat olmadığı üçün tövsiyə edilmir.

Müalicə hamiləlik dövründə və ya müalicə zamanı təsadüfi hamiləlik baş verdikdə, yalnız fərdi halda potensial risklər və faydalar barədə xəstə ilə ətraflı müzakirə edildikdən sonra və hepatoloji və mamalıq xidmətlərinin birgə yanaşması ilə nəzərdən keçirilə bilər.

HCV olan qadınlarda ana südü ilə qidalandırma əks-göstəriş deyildir, yalnız döş giləsi çatlarının və qanaxmanın olması hallarında istisna təşkil edir. Belə hallarla rastlaşdıqda mütəxəssisə müraciət olunmalıdır.

Ədəbiyyat

1. AASLD and IDSA HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C; <https://www.hcvguidelines.org/>
2. Daclatasvir - drug information; medically reviewed by Drugs.com. Last updated on May 5, 2020. <https://www.drugs.com/ppa/daclatasvir.html>
3. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update, J Hepatology 2021, vol 75, p659-689
4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016, J Hepatology 2017 vol. 66, p.153-194
5. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018, J Hepatology 2018 vol. 69, p.461-511
6. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020, J Hepatology 2020; vol 73, p.1170-1218
7. HCV sequence database; <https://hcv.lanl.gov/content/sequence/HCV/ToolsOutline.html>
8. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology 1994 Jul; 20(1Pt 1):15-20
9. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis, J Hepatology, 1995; 22:696-9.
10. J. Dubuisson, F-L. Cosset, Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle – An update, J. Hepatology, Vol 61, Is.1, P. S3-S13 (Nov. 2014); DOI: 10.1016/j.jhep.2014.06.031
11. M. U. Khan, et al, Hepatitis c virus and chronic kidney disease; Expert review of Gastroenterology & Hepatology 2020, vol. 14, № 7, 579-589; <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1776111>
12. M.K. Mammadov, A.E. Dadasheva, M.I. Michailov; Epidemiology and Vaccinal prophylaxis, № 4 (65)/2012
13. Stefan Wirth et al, High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin, J Hepatology 2010 vol. 52, 501-507
14. Tawhida Y. Abdel Ghaffar, et al, Safety and efficacy of combined sofosbuvir/daclatasvir treatment of children and adolescents with

- chronic hepatitis C Genotype 4, *J Viral Hepatitis* 2019; 26:263-270; <https://doi.org/10.1111/jvh.13032>
15. U.S. National Library of Medicine, Evaluation of Daclatasvir (DCV) in Combination With Sofosbuvir (SOF) in Children From 3 to Less Than 18 Years of Age With GT-1 to -6 Chronic Hepatitis C (CHC) Infection; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03487848>
 16. Van der Meer AJ, Berenguer M., Reversion of disease manifestations after HCV eradication, *J Hepatology* 2016; 65:S95-S108;
 17. WHO guidelines on hepatitis B and C testing ISBN 978-92-4-154998-1 © World Health Organization 2017 <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1080581/retrieve>
 18. WHO, Hepatitis C, Key facts, 27 July 2021; <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
 19. Y.M. Alxazov, “EuroMed” ÖTM, daxili məlumatlar, “C virus Hepatiti müalicəsində aktual məsələlər” konfrasında təqdim edilmişdir; Bakı, Azərbaycan, 04 iyun 2012.