



АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Внепеченочная заболеваемость и смертность у больных хроническим гепатитом С

С.В. Моисеев

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,
Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (HCV), сопровождается внепеченочными проявлениями, в частности повышает риск развития инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых исходов и прогрессирования хронической болезни почек. Эрадикация вируса под действием противовирусной терапии оказывала благоприятное влияние на некоторые внепеченочные эффекты HCV, в частности предупреждала рецидивы криоглобулинемического васкулита, улучшала чувствительность к инсулину, снижала частоту сахарного диабета и инсульта. Внепеченочные проявления HCV-инфекции могут служить основанием для применения противовирусных препаратов прямого действия даже при отсутствии признаков поражения печени или наличия низкого риска его прогрессирования. Высокая эффективность, безопасность и хорошая переносимость подобных препаратов позволяют назначать их при наличии сопутствующих заболеваний (например, аутоиммунных, сердечно-сосудистой системы, психических расстройств), которые служат противопоказаниями к лечению интерфероном- α и рибавирином. Некоторые препараты, которые не выводятся почками, могут быть использованы у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, получающих лечение программным диализом, а эффективность и безопасность grazопревира/элбасвира были установлены в проспективном исследовании у пациентов с наследственными заболеваниями крови, включая гемофилию, болезнь Виллебранда, бета-талассемию и серповидноклеточную анемию. При лечении препаратами прямого противовирусного действия следует учитывать риск взаи-

модействия с другими лекарственными средствами. Короткая длительность противовирусной терапии и удобство применения противовирусных препаратов (некоторые фиксированные комбинации назначают по одной таблетке в день) обеспечивают высокую приверженность к лечению, в том числе у пациентов, нуждающихся в приеме других лекарственных средств.

Ключевые слова. HCV-инфекция, внепеченочные проявления, препараты прямого противовирусного действия, сопутствующие заболевания, взаимодействие.

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (2), 4-12.

Результаты систематизированного обзора, опубликованного в 2013 г., показали, что количество HCV-инфицированных в мире составляет 185 млн человек, а количество пациентов с хронической HCV-инфекцией — 130-150 млн [1]. Хотя позднее эти данные были пересмотрены (110 млн HCV-инфицированных и 80 млн пациентов с хронической HCV-инфекцией) [2], хронический гепатит С остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности. Расчетное число случаев смерти от осложнений HCV-инфекции увеличилось с 333000 в 1990 г. до 499000 в 2010 г. и 704000 в 2013 г. [3], причем в ближайшие десятилетия этот рост может продолжиться, если не удастся увеличить охват пациентов с хроническим гепатитом С лечением современными противовирусными средствами [4].

Хроническая HCV-инфекция часто протекает бессимптомно, а причинами смерти больных являются поздние осложнения, в том числе декомпенсированный цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома и печеночная недостаточность, которые развиваются спустя десятилетия после инфицирования. У части больных хроническим гепатитом С наблюдаются системные про-

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5, клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева

явления, которые обычно обусловлены смешанной криоглобулинемией (гломерулонефрит, системный васкулит, поражение кожи, В-клеточная лимфома) [5,6]. Отмечена также ассоциация HCV-инфекции с гипертрофической и дилатационной кардиомиопатиями, иммунными цитопениями, поражением щитовидной железы, поздней кожной порфирией [7,8]. Кроме того, у HCV-инфицированных повышена частота инсулинорезистентности, сахарного диабета и атеросклероза, которые могут способствовать увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [9]. Неврологические проявления HCV-инфекции включают в себя повышенную утомляемость и когнитивную дисфункцию [8]. В эру интерферонотерапии внепеченочные проявления HCV-инфекции обычно рассматривали как противопоказания к противовирусной терапии, учитывая риск их ухудшения под действием лечения. Разработка эффективных и безопасных препаратов прямого противовирусного действия позволяет отказаться от применения интерферона- α и расширяет возможности лечения HCV-инфекции. При этом внепеченочные проявления могут быть уже не противопоказаниями, а показаниями к противовирусной терапии.

HCV-инфекция и внепеченочная смертность

Результаты крупных исследований свидетельствуют о том, что увеличение общей смертности у больных с хронической HCV-инфекцией может быть связано не только с печеночными осложнениями, такими как декомпенсированный цирроз или гепатоцеллюлярная карцинома. В ретроспективном когортном исследовании, проведенном в США, изучали смертность от различных причин у 10259 доноров, у которых при скрининге в 1991-2002 гг. были выявлены антитела к HCV [10]. Контрольную группу составили неинфицированные доноры крови, которых подбирали по возрасту и полу. В течение в среднем 7,7 лет риск смерти от любых причин у HCV-позитивных доноров был в 3,13 раза выше, чем в контрольной группе. Помимо увеличения смертности от печеночных осложнений, травм и употребления алкоголя, HCV-инфекция ассоциировалась с более высокой смертностью от сердечно-сосудистых причин (отношение рисков 2,21). Сходные данные были получены в другом исследовании, которое проводилось в Австралии [11]. В него были включены 75834 больных с HCV-инфекцией, диагностированной в 1990-2002 гг., 4008 из которых умерли. Авторы рассчитывали стандартизованное отношение смертности (*standardized mortality ratio* – SMR) к таковой в общей популяции с поправкой на возраст, пол и календарный год. Значение этого коэффициента для смертности от печеночных осложнений составило 16,8 (95% доверительный интервал [ДИ] 15,4-18,3). Кроме того, было выявлено увеличение смертности от сердечно-сосудистых причин (SMR 1,3; 95% ДИ 1,2-1,5), которое было более значительным у пациентов с HBV- и HCV-коинфекцией (SMR 2,6; 95% ДИ 1,6-4,0).

В тайваньском исследовании изучали смертность от

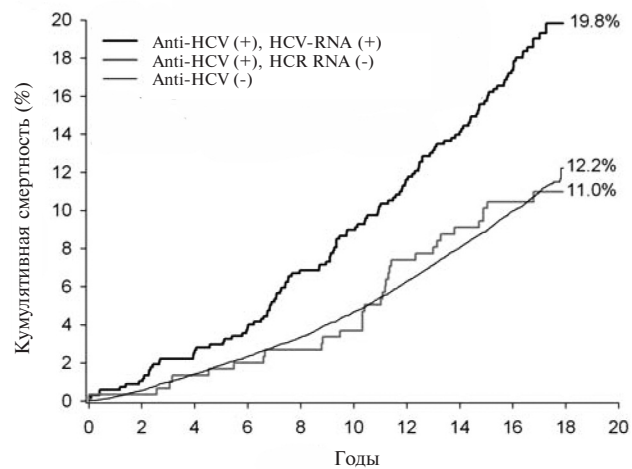


Рис. 1. Кумулятивная смертность от внепеченочных причин у пациентов, инфицированных и не инфицированных HCV

разных причин у 1095 пациентов, у которых определялись антитела к HCV (у 69,4% из них выявили HCV RNA в сыворотке), по сравнению с контрольной группой (n=18541) [12]. Средняя длительность наблюдения составила 16,2 года. HCV-инфекция ассоциировалась с увеличением риска смерти от печеночных осложнений (отношение рисков 12,48; 95% ДИ 9,34-16,66) и внепеченочных причин (1,35; 95% ДИ 1,15-1,57), в том числе сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний почек и некоторых злокачественных опухолей, включая рак пищевода, простаты и щитовидной железы (рис. 1). Достоверное увеличение смертности было отмечено только у пациентов, у которых в сыворотке определялась HCV RNA.

S. Petta и соавт. провели мета-анализ 22 исследований, в которых изучалась связь между HCV-инфекцией и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [13]. В трех когортных исследованиях (68365 пациентов, 735 случаев смерти) оценивали влияние HCV-инфекции на сердечно-сосудистую смертность. В двух из них у HCV-инфицированных было выявлено достоверное увеличение риска смерти от сердечно-сосудистых причин, в то время как в третьем исследовании такой эффект отсутствовал. В целом относительный риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов с HCV-инфекцией был повышен в 1,65 раза (95% ДИ 1,07-2,56).

Таким образом, хроническая HCV-инфекция не только приводит к увеличению смертности от печеночных осложнений, но и ассоциируется с умеренным, но статистически значимым повышением риска смерти от сердечно-сосудистых и, возможно, других причин. Механизмы нежелательного действия HCV на сердечно-сосудистую систему не установлены, но могут отражать его эффекты на обмен веществ или развитие атеросклероза.

Инсулинорезистентность и сахарный диабет

Сахарный диабет и ожирение являются предикторами прогрессирования фиброза печени у больных хрониче-

ским гепатитом С [14]. В свою очередь, HCV-инфекция, по-видимому, увеличивает риск развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа, хотя эта связь была подтверждена не во всех исследованиях [15]. В ретроспективных исследованиях частота выявления антител к HCV у больных сахарным диабетом 2 типа была в 3-10 раз выше, чем в общей популяции [16]. По данным мета-анализа 34 исследований, HCV-инфекция сопровождалась значительным увеличением риска развития сахарного диабета [17], причем его повышение было выявлено как в ретроспективных (отношение рисков 1,68; 95% ДИ 1,15-2,20), так и в проспективных (1,67; 95% ДИ 1,28-2,96) исследованиях. Необходимо подчеркнуть, что фактором риска развития сахарного диабета была именно HCV-инфекция, а не заболевание печени как таковое. В пользу этого свидетельствовало достоверное увеличение частоты сахарного диабета у HCV-инфицированных пациентов по сравнению с таковой у пациентов с HBV-инфекцией (отношение рисков 1,80). Сходные данные были получены и в другом мета-анализе [18]. В ретроспективном когортном исследовании частота сахарного диабета у HCV-инфицированных была достоверно выше, чем у пациентов с HBV-инфекцией (21% и 12%, соответственно; $p=0,0004$) [19]. По данным многофакторного анализа, только HCV-инфекция была независимым предиктором наличия сахарного диабета ($p=0,02$). Более того, в другом исследовании HCV-инфекция ассоциировалась с увеличением риска развития сахарного диабета 2 типа после трансплантации печени [20], что позволяло исключить роль терминального заболевания печени в патогенезе нарушения углеводного обмена.

Причиной высокой частоты сахарного диабета у больных хроническим гепатитом С считают инсулинорезистентность, развивающуюся под действием вируса [21]. R. Mousafi и соавт. выявили увеличение индекса HOMA-IR у 32,4% из 462 больных хроническим гепатитом С, не страдавших сахарным диабетом, в том числе у 15% из 145 больных без метаболического синдрома или выраженного фиброза печени [22]. Инсулинорезистентность ассоциировалась с высокой вирусной нагрузкой, а у пациентов с хроническим гепатитом В встречалась значительно реже, чем у подобранных по полу и возрасту пациентов с хроническим гепатитом С (5% и 35%, соответственно; $p<0,001$).

Результаты экспериментальных исследований позволяют предположить, что HCV оказывает действие на сигнальную систему инсулина. Возможные механизмы действия вируса включают в себя усиление фосфорилирования серина-треонина IRS и деградации IRS и ингибирование фосфорилирования тиродина IRS и фосфорилирования серина-треонина Akt/PKB [16]. Определенную роль в патогенезе инсулинорезистентности при HCV-инфекции может играть воспаление печени, сопровождающееся выделением провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α и интерлейкин-6, которые могут оказывать влияние на сигнальную систему инсулина в гепатоцитах [23].

Сердечно-сосудистые исходы

У HCV-инфицированных наблюдаются благоприятные изменения липидного профиля (в том числе снижение содержания общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов) [24], однако хронический гепатит С ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых исходов. Связь между HCV-инфекцией и сосудистыми осложнениями изучалась в 8 исследованиях в целом более чем у 390000 пациентов [13]. Результаты их оказались неоднозначными, но, тем не менее, при мета-анализе было выявлено увеличение риска как сердечно-сосудистых (отношение рисков 1,20; 95% ДИ 1,03-1,40), так и цереброваскулярных (1,35; 95% ДИ 1,00-1,82) исходов. Неблагоприятный эффект HCV-инфекции был более выраженным в выборках пациентов с более высокой частотой сахарного диабета ($>10\%$) или артериальной гипертензии ($>20\%$). Увеличение риска инсульта у пациентов с HCV-инфекцией было отмечено и в другом недавно опубликованном мета-анализе [25].

Неблагоприятные последствия HCV-инфекции для сердечно-сосудистой системы могут отражать влияние вируса на развитие атеросклероза [9]. В крупном исследовании, проведенном в США, частота коронарной болезни сердца у 82083 HCV-позитивных пациентов была достоверно выше, чем у 89582 пациентов контрольной группы, не страдавших вирусной инфекцией (скорректированное отношение рисков 1,25; 95% ДИ 1,20-1,30) [26]. В 9 исследованиях случай-контроль у 9083 пациентов изучали частоту выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях в зависимости от наличия HCV-инфекции [13]. В 8 исследованиях HCV-инфекция ассоциировалась с увеличением частоты каротидного атеросклероза, хотя разница между группами достигла статистической значимости только в 5 из них. Тем не менее, результаты мета-анализа показали, что HCV-инфекция достоверно увеличивает вероятность наличия атеросклероза сонных артерий (отношение рисков 2,27; 95% ДИ 1,76-2,94). L. Adinolfi и соавт. выявили также ассоциацию между величиной вирусной нагрузки и каротидным атеросклерозом [27], что косвенно подтверждает причинно-следственную связь между вирусной инфекцией и атеросклеротическим поражением сонных артерий.

В то же время K. Forde в популяционном исследовании, проводившемся в Великобритании, не обнаружили увеличения частоты инфаркта миокарда у пациентов с HCV-инфекцией [28]. Какая-либо связь между HCV-инфекцией и развитием инфаркта миокарда или других проявлений атеросклероза отсутствовала и в нескольких других исследованиях [29-31].

Возможная ассоциация между HCV-инфекцией и риском сердечно-сосудистых осложнений может опосредоваться вызванной HCV инсулинорезистентностью, которая приводит к развитию гипергликемии и эндотелиальной дисфункции, играющих важную роль в патогенезе атеросклероза. Кроме того, хроническая

НСV-инфекция вызывает персистирующее системное воспаление, которое может способствовать ускорению атерогенеза [32]. Воспалительная теория атерогенеза подтверждается результатами исследований у пациентов с ревматическими заболеваниями, продемонстрировавших увеличение риска раннего атеросклероза у больных ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и системными васкулитами [33]. Персистирующее воспаление при аутоиммунных заболеваниях приводит также к увеличению риска развития венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) [34]. Недавно С. Wang и соавт. в популяционном когортном исследовании выявили увеличение риска ВТЭО у 3686 пациентов с НСV-инфекцией [35]. В течение в среднем около 5 лет частота ВТЭО в основной группе была более чем в 2 раза выше, чем в контрольной, причем увеличение риска оставалось статистически значимым после внесения поправки на возраст, пол и сопутствующие заболевания (отношение рисков 1,92; 95% ДИ 1,03-3,73).

Хроническая болезнь почек

Криоглобулинемический гломерулонефрит относится к наиболее серьезным внепеченочным проявлениям НСV-инфекции [6]. Циркулирующие криоглобулины определяются у 40-60% пациентов, инфицированных НСV, хотя клинические проявления (поражение почек и нервной системы, кожная пурпура и др.) наблюдаются только у 5-10% из них [36,37]. Соответственно, поражение почек относительно нечасто встречается у больных с НСV-инфекцией. С.В. Тэгай и соавт. диагностировали гломерулонефрит у 10 (17,5%) из 57 больных смешанной криоглобулинемией, выявленной среди 180 НСV-позитивных пациентов гепатологического отделения [38]. Таким образом, в целом частота криоглобулинемического гломерулонефрита у пациентов с НСV-инфекцией составила 5,5%.

Хроническая НСV-инфекция может способствовать развитию хронической болезни почек (ХБП) и терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН). F. Fabrizi и соавт. при мета-анализе 9 длительных исследований (n=2842421) выявили связь между наличием НСV-инфекции и развитием ХБП (отношение рисков 1,32; 95% ДИ 1,23-1,63), а также появлением протеинурии (отношение рисков 1,51; 95% ДИ 1,19-1,89) [39].

J. Tsui и соавт. в ретроспективном когортном исследовании анализировали риск развития ТХПН у 474369 взрослых людей, у 52874 (11,1%) из которых были выявлены антитела к НСV [40]. У пациентов с исходной скоростью клубочковой фильтрации ≥ 30 мл/мин/1,73 м² НСV-инфекция ассоциировалась более чем с 2-кратным увеличением риска развития ТХПН (отношение рисков 2,80; 95% ДИ 2,43-3,23). В тайваньском исследовании было проанализировано влияние НСV-инфекции на риск развития ТХПН у 4185 больных с ХБП [41]. Серологические признаки НСV-инфекции определялись у 7,6% из них. Кумулятивная 5-летняя частота развития ТХПН у пациентов, инфицированных и не

инфицированных НСV, составила 52,6% и 38,4%, соответственно (p<0,001). При многофакторном анализе было показано, что НСV-инфекция, в отличие от инфекции, вызванной HBV, ассоциировалась с достоверным увеличением риска развития ТХПН (отношение рисков 1,32; 95% ДИ 1,07-1,62).

Сходные результаты были получены в крупном исследовании у больных сахарным диабетом [42]. В этом исследовании было выявлено значительное увеличение частоты развития ТХПН у НСV-позитивных пациентов с сахарным диабетом, особенно более молодого возраста и инфицированных НСV в течение 4 лет после установления диагноза диабета. По данным модели пропорционального риска Кокса, НСV-инфекция была независимым фактором риска развития ТХПН у больных сахарным диабетом (отношение рисков 1,47; 95% ДИ 1,11-1,93).

НСV-инфекция вызывает также ухудшение исходов трансплантации почки. F. Fabrizi и соавт. провели мета-анализ 18 наблюдательных исследований (n=133530), в которых изучалось влияние хронического гепатита на выживаемость после трансплантации почки [43]. НСV-инфекция ассоциировалась с увеличением риска смерти от любых причин в 1,85 раза (95% ДИ 1,49-2,31) и потери трансплантата в 1,76 раза (95% ДИ 1,46-2,11)

Кроме того, НСV-инфекция ухудшает прогноз у диализных пациентов. По данным мета-анализа 14 наблюдательных исследований более чем у 140000 больных, получавших длительную терапию гемодиализом, наличие антител к НСV сопровождалось увеличением риска смерти от любых причин в 1,35 раза (95% доверительный интервал [ДИ] 1,25-1,47), смерти от печеночных осложнений в 3,82 раза (95% ДИ 1,92-7,61) и смерти от сердечно-сосудистых причин в 1,26 раза (95% ДИ 1,10-1,45) [44].

Влияние противовирусной терапии на внепеченочные проявления НСV-инфекции

Хотя значение препаратов интерферона- α для гепатологии трудно переоценить, тем не менее, эффективность комбинированной терапии пегилированным интерфероном- α и рибавирином у больных с хронической НСV-инфекцией, вызванной вирусом 1-го генотипа, была относительно невысокой [45]. К недостаткам интерферона- α относятся также высокая частота нежелательных явлений и достаточно большое количество противопоказаний к назначению. Применение пероральных препаратов прямого противовирусного действия, подавляющих репликацию НСV, не только сделало противовирусную терапию более удобной для пациентов, но и значительно повысило ее эффективность и безопасность. Например, в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании 3 фазы C-EDGE Treatment-Naive изучали эффективность 12-недельной терапии ингибитором NS3/4A гразопревиром и ингибитором NS5A элбасвиром у 421 первичного пациента с хроническим гепатитом С, инфицированного вирусами 1, 4 и 6 генотипов [46]. Два

препарата назначали в виде фиксированной комбинации по одной таблетке 100 мг/50 мг в день. У больных с HCV-инфекцией, вызванной вирусом 1-го генотипа, частота стойкого вирусологического ответа (СВО) через 12 недель после завершения противовирусной терапии составила 95%. Она не отличалась у пациентов, инфицированных вирусами 1a и 1b генотипов (92% и 99%, соответственно), и больных циррозом печени (97%), а также не зависела от пола, возраста, генотипа ИЛ-28В, величины исходной вирусной нагрузки, т.е. факторов, которые обычно используют в качестве предикторов ответа на интерферонотерапию. Профиль безопасности grazoprevira/эласвира был сопоставимым с таковым плацебо. Более того, эффективность двух препаратов не снижалась у пациентов, не ответивших на предыдущую терапию пегилированным интерфероном- α , рибавирином и ингибитором протеазы первого поколения. В исследовании C-SALVAGE частота СВО через 12 и 24 недель после завершения терапии grazoprevиром, эласвиром и рибавирином у таких больных составила 96,2% [47]. Частота СВО при лечении grazoprevиром и эласвиром оказалась высокой у ВИЧ-инфицированных больных хроническим гепатитом С (96%) [48] и пациентов с ХБП 4-5 стадии, в том числе получавших лечение гемодиализом [49]. Таким образом, применение двух препаратов позволяет достичь СВО примерно у 95% пациентов с HCV-инфекцией, вызванной вирусом 1-го генотипа, в том числе при наличии фактически любых предикторов низкой эффективности интерферонотерапии.

Эрадикация вируса у больных хроническим гепатитом С задерживает прогрессирование или вызывает регресс фиброза печени, снижает риск развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы и улучшает выживаемость. В. Simmons и соавт. при мета-анализе 31 исследования (n=33360) показали, что у больных с HCV-инфекцией, ответивших на противовирусную терапию, смертность в течение около 5 лет снизилась на 50% по сравнению с таковой у пациентов, у которых не удалось достичь СВО [50]. Еще более значительное снижение риска смерти было выявлено у пациентов с циррозом печени (на 74%) и ВИЧ-коинфекцией (на 79%). Эффективная противовирусная терапия может привести не только к снижению риска печеночных осложнений хронического гепатита С, но и уменьшению внепеченочных проявлений. Например, эрадикация вируса вызывает стойкую ремиссию у значительной части больных HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом [51,52].

Противовирусная терапия оказывает благоприятное влияние не только на аутоиммунные, но и другие внепеченочные проявления HCV-инфекции. В крупном исследовании у 3209 больных хроническим гепатитом С, получавших и не получавших интерферонотерапию, эрадикация HCV ассоциировалась со значительным снижением риска развития лимфомы (отношение рисков 0,13; p=0,049) [53]. Более того, эффективная интерферонотерапия приводила к регрессу спленической

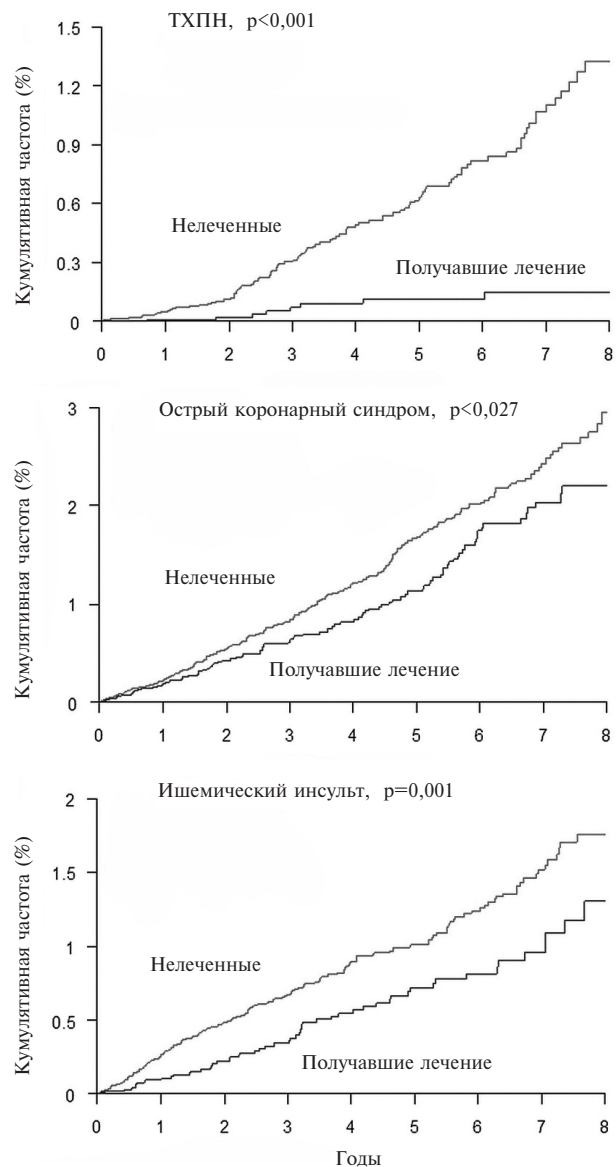


Рис. 2. Кумулятивная частота различных исходов у больных хроническим гепатитом С, получавших и не получавших противовирусную терапию

В-клеточной лимфомы [54].

С. Hsu и соавт. в ретроспективном исследовании у 3113 пациентов с впервые выявленной HCV-инфекцией наблюдали значительное снижение риска инсульта (скорректированное отношение рисков 0,39; 95% ДИ 0,15-0,95) в результате противовирусной терапии [55]. Те же авторы изучали риск внепеченочных осложнений у 12384 пациентов с хроническим гепатитом С, получавших противовирусную терапию [56]. Контрольную группу составили 24768 пациентов с хроническим гепатитом С, которым противовирусная терапия не проводилась. Средняя длительность наблюдения составила около 3 лет. С помощью модели множественной регрес-

сии Кокса было показано, что лечение противовирусными средствами ассоциировалось со значительным снижением риска развития ТХПН (отношение рисков 0,15; 95% ДИ 0,07-0,31), острого коронарного синдрома (0,77; 95% ДИ 0,62-0,97) и ишемического инсульта (0,62; 95% ДИ 0,46-0,83) (рис. 2)

Эффективная противовирусная терапия может привести к улучшению углеводного обмена. Т. Kawaguchi и соавт. у 89 больных хроническим гепатитом С изучали эффекты эрадикации HCV на инсулинорезистентность, функцию β -клеток и экспрессию IRS1/2 в печени [57]. У пациентов, не ответивших на лечение, и больных с рецидивом HCV-инфекции индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) существенно не изменился, в то время как у пациентов, достигших СВО, он снизился с $3,1 \pm 1,1$ до $1,7 \pm 0,8$ ($p < 0,05$). Кроме того, клиренс HCV привел к 3-кратному увеличению экспрессии IRS1/2 в гепатоцитах. В японском исследовании у 2842 пациентов с HCV-инфекцией эрадикация вируса сопровождалась значительным снижением риска развития сахарного диабета ($p < 0,001$) [58]. R. Simo и соавт. оценивали риск развития нарушений углеводного обмена в течение 3 лет после завершения противовирусной терапии у 234 больных хроническим гепатитом С [59]. У пациентов, ответивших и не ответивших на лечение, частота их составила 14,6% и 34,1%, соответственно ($p = 0,001$), а скорректированное отношение рисков — 0,48 (95% ДИ 0,24-0,98). В то же время в некоторых исследованиях не выявлено связи между СВО и частотой развития сахарного диабета 2 типа у больных хроническим гепатитом С [60].

Лечение хронического гепатита С у больных с сопутствующими заболеваниями

В клинической практике многие пациенты с HCV-инфекцией не получают противовирусную терапию даже при наличии четких показаний к лечению. По данным недавно опубликованного обзора [61], частота противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С в 6 странах Европы (Бельгии, Франции, Швейцарии, Италии, Греции и Румынии) составила в среднем 43%, однако она равнялась всего 11% в Румынии и 21% во Франции. Во многих странах основным препятствием к лечению HCV-инфекции служит отсутствие государственной программы возмещения затрат на противовирусную терапию, однако существуют и другие барьеры к лечению. Например, в том же обзоре было показано, что примерно у четверти пациентов лечение не проводилось из-за противопоказаний к назначению противовирусных препаратов или нежелания пациентов. Более того, пациенты с HCV-инфекцией нередко отказываются от интерферонотерапии даже при отсутствии каких-либо противопоказаний к ее применению. В 2/3 случаев это связано с бессимптомным течением инфекции и опасением по поводу возможных побочных эффектов [62]. Результаты опроса около 700 врачей из 29 стран также подтвердили, что одним из основных барьеров к противовирусной тера-

пии является отношение к ней самих пациентов (боязнь побочных эффектов, длительность, затраты) [63]. Хотя разработка препаратов прямого противовирусного действия не позволяет решить проблему возмещения затрат на противовирусную терапию, но, тем не менее, устраняет большинство других препятствий к лечению.

Хорошая переносимость. При лечении пегилированным интерфероном- α и рибавирином побочные эффекты (гриппоподобный синдром, анемия, психические расстройства и др.) развиваются практически у всех пациентов и нередко вынуждают досрочно прекращать лечение. Препараты прямого противовирусного действия последних поколений, напротив, характеризуются высокой безопасностью и прекрасной переносимостью. Например, в уже упоминавшемся исследовании C-EDGE Treatment-Naïve лечение grazoprevirem/эласвиром было прекращено досрочно из-за нежелательных явлений только у 3 из 316 пациентов, а основными нежелательными эффектами были головная боль (17%) и усталость (16%), частота которых была фактически идентичной таковой в группе плацебо (18% и 17%, соответственно) [46]. Во время исследования не зарегистрировали ни одного случая анемии 3-4 степени и ни одного серьезного нежелательного явления, которое можно было бы связать с исследуемыми препаратами. Безопасность препаратов прямого противовирусного действия позволяет назначать их пациентам с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которые являются противопоказанием к лечению интерфероном- α и рибавирином. Более того, противовирусная терапия современными препаратами прямого действия возможна у пациентов старческого возраста. Например, в Японии была показана высокая частота СВО (90,3%) при лечении даклатасвиром и асунапревиром у 103 больных в возрасте ≥ 75 лет, инфицированных HCV 1b генотипа [64]. При этом частота нежелательных явлений была сходной у пациентов в возрасте < 75 и ≥ 75 лет.

Как указано выше, лечение некоторыми препаратами, в частности grazoprevirem/эласвиром или даклатасвиром/асунапревиром, которые не выводятся почками, возможно у больных ХБП, в том числе получающих лечение гемодиализом. В исследовании C-EDGE IBLD установлены эффективность и безопасность grazoprevира/эласвира у больных с HCV-инфекцией и наследственными заболеваниями крови, включая гемофилию, болезнь Виллебранда, бета-талассемию и серповидноклеточную анемию, которые относятся к стандартным противопоказаниям к назначению рибавирина.

Короткая длительность лечения. Длительность комбинированной терапии пегилированным интерфероном- α /рибавирином у больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, составляет 6-12 мес, в то время как максимальная длительность многих современных схем противовирусной терапии не превышает 12 недель, в том числе у пациентов с циррозом печени и больных, не

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

ТАБЛИЦА 1. Возможные взаимодействия препаратов прямого противовирусного действия

	Даклатасвир	Элбасвир/ гразопревир	Ледипасвир/ софосбувир	3D-терапия
Амиодарон	●	■	●	●
Амлодипин	■	■	■	■
Амоксициллин	◇	◇	◇	◇
Антациды	◇	◇	■	◇
Аспирин	◇	◇	◇	◇
Атенолол	◇	◇	◇	◇
Аторвастатин	■	■	■	●
Азитромицин	◇	◇	◇	◇
Бисопролол	■	◇	■	■
Цефотаксим	◇	◇	◇	◇
Клопидогрел	■	◇	◇	■
Дабигатран	■	■	■	■
Диклофенак	◇	◇	◇	◇
Эналаприл	◇	◇	◇	■
Фуросемид	◇	◇	◇	■
Глибенкламид	◇	◇	◇	■
Гидрохлортиазид	◇	◇	◇	◇
Ибупрофен	◇	◇	◇	◇
Индапамид	◇	◇	◇	■
Левифлоксацин	◇	◇	◇	◇
Лозартан	◇	◇	◇	◇
Метформин	■	◇	■	◇
Нифедипин	◇	◇	◇	◇
Омепразол	◇	◇	■	■
Парацетамол	◇	◇	◇	◇
Ривароксабан	■	■	■	■
Розувастатин	■	■	●	■
Симвастатин	■	■	●	●
Варфарин	■	■	■	■

Примечание: подготовлено с помощью <http://www.hep-druginteractions.org/checker#>. ● - сочетать нельзя, ■ - возможно взаимодействие, ◇ - взаимодействие не ожидается. 3D-терапия - омбитасвир, паритапревир/ритонавир, дасабувир

ответивших на предыдущее лечение. Отсутствие необходимости в добавлении рибавирина позволяет избежать дополнительного риска непереносимости терапии, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В ближайшее время можно ожидать дальнейшего сокращения сроков противовирусной терапии. Например, в исследовании ION-3 частота СВО при 8-недельном лечении ледипасвиром/софосбувиром у первичных больных хроническим гепатитом С без цирроза и с исходной вирусной нагрузкой <6 млн МЕ/мл составила 97% [65]. В рандомизированном исследовании C-WORTHY/C у 61 больного хроническим гепатитом С изучали эффективность 8-недельной комбинированной терапии гразопревиром/элбасвиром ± рибавирином [66]. В исследование включали первичных пациентов, инфицированных вирусом 1b генотипа и не страдавших циррозом печени (примерно у 90% из них имелась F0-F2 стадия фиброза по METAVIR). У пациентов, получавших гразопревир/элбасвир, частота СВО через 12 недель после прекращения лечения составила 94%. Присоединение рибавирина не оказывало влияния на частоту СВО (93%), но сопровождалось ухудшением переносимости терапии.

Удобство применения. Использование мощных препа-

ратов прямого противовирусного действия нивелирует роль известных предикторов ответа на терапию пегилированным интерфероном-α и рибавирина, что упрощает выбор оптимальной схемы лечения. Более того, некоторые препараты (например, гразопревир/элбасвир, ледипасвир/софосбувир) этой группы выпускаются в виде фиксированных комбинаций, которые назначают по одной таблетке в сутки, что способствует максимальной приверженности пациентов, в том числе при необходимости приема других лекарственных средств для лечения сопутствующих заболеваний.

У пациентов с сопутствующими заболеваниями необходимо учитывать возможность взаимодействия препаратов прямого противовирусного действия с другими лекарственными средствами. С. Honer Zu Siederdisen и соавт. проанализировали теоретическую возможность взаимодействия у 261 пациента с HCV-инфекцией, которому в обычной клинической практике назначали препараты прямого противовирусного действия [67]. 80% больных принимали сопутствующие препараты (до 15), в том числе ингибиторы протонной помпы (24,1%), селективные β-адреноблокаторы (18,4%), антагонисты альдостерона (16,9%), гормоны щитовидной железы (16,5%), блокаторы рецепторов ангиотензина II (13,0%), ингибиторы АПФ (11,1%), антагонисты кальция (10,7%). Потенциальная вероятность взаимодействия отмечалась примерно у 30-60% пациентов, получавших различные противовирусные препараты (омбитасвир/паритапревир/ритонавир ± дасабувир, софосбувир в комбинации с симепревиром, даклатасвиром или ледипасвиром). Следует отметить, что возможность взаимодействия далеко не всегда заставляет отказываться от сочетанного применения препаратов разных групп. В части случаев необходимо только более тщательное наблюдение за пациентами, учитывая возможность изменения эффективности сопутствующей терапии. Оценить риск взаимодействия препаратов прямого противовирусного действия с другими лекарственными средствами можно с помощью инструкций по их применению, а также специальных сайтов, таких как <http://www.hep-druginteractions.org> (табл.1). Преимуществами последних являются удобство и постоянное обновление содержащейся информации.

Заключение

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что HCV-инфекция не только сопровождается аутоиммунными внепеченочными проявлениями, но и повышает риск развития инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых исходов и прогрессирования ХБП, а эрадикация вируса может оказаться эффективной в профилактике этих неблагоприятных исходов. Оценивать эти данные следует с долей осторожности, так как ассоциация HCV-инфек-

ции с сердечно-сосудистыми и другими исходами была подтверждена не всеми авторами, а благоприятные эффекты противовирусной терапии были показаны в ретроспективных исследованиях. Появление более эффективных и безопасных пероральных препаратов прямого противовирусного действия расширяет показания к лечению HCV-инфекции. Аутоиммунные проявления вирусного гепатита и сопутствующие заболевания, такие как депрессия или сердечно-сосудистые болезни, являются противопоказаниями к назначению интерферона- α , в то время как они не препятствуют применению новых противовирусных препаратов. Некоторые препараты прямого противовирусного действия не выводятся почками (гразопревил/элбасвир, даклатасвир/асунапревил) и могут быть использованы у больных ХБП 4-5 стадии, в том числе получающих лечение гемодиализом. В настоящее время противовирусную терапию считают обоснованной у пациентов по крайней мере с умеренным фиброзом печени (F2 по METAVIR), у которых имеется высокий риск прогрессирования заболевания. Однако внепеченочные проявления могут послужить основанием для применения эффективных и безопасных противовирусных препаратов даже при отсутствии признаков поражения печени или наличии низкого риска его прогрессирования.

- Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013;57(4):1333-42.
- Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61(1 Suppl):S45-57.
- GBD Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;385:117-71.
- Razavi H, Waked I, Sarrazin C, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepatitis* 2014;21(Suppl 1):34-59.
- Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции. *Росс мед журнал* 2001;32:13-8.
- Мухин Н.А., Козловская Л.В., Малышко Е.Ю. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С. *Тер архив* 2000;6:1-5.
- Лопаткина Т.Н., Стрижаков Л.А., Копышева А.А. и др. Варианты поражения сердца при хроническом гепатите С. *Клин фармакол тер* 2014;23(4):90-4.
- Negro F, Forton D, Craxi A, et al. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2015;149:1345-60.
- Лопаткина Т.Н., Стрижаков Л.А., Танащук Е.Л. и др. Влияние хронического гепатита С на прогрессирование атеросклероза. *Клиническая медицина* 2015;93(2):9-13.
- Guiltean AM, Kaidarova Z, Buster B, et al. Increased all-cause, liver and cardiac mortality among hepatitis C virus seropositive blood donors. *Am J Epidemiol* 2008; 167:743-50.
- Amin J, Law MG, Bartlett M, et al. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. *Lancet* 2006; 368:938-45.
- Lee MH, Yang HI, Lu SN, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012;206:469-77.
- Petta S, Maida M, Macaluso F, et al. Hepatitis C virus infection is associated with increased cardiovascular mortality: A meta-analysis of observational studies. *Gastroenterology* 2016;150:145-55.
- Dyal HK, Aguilar M, Bhuket T, et al. Concurrent obesity, diabetes, and steatosis increase risk of advanced fibrosis among HCV patients: A systematic review. *Dig Dis Sci* 2015;60(9):2813-24.
- Ruhl CE, Menke A, Cowie CC, Everhart JE. Relationship of hepatitis C virus infection with diabetes in the U.S. population. *Hepatology* 2014;60(4):1139-49.
- Lonardo A, Adinolfi LE, Petta S, et al. Hepatitis C and diabetes: the inevitable coincidence? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7(3):293-308.
- White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2008;49(5):831-44.
- Naing C, Mak JW, Ahmed SI, Maung M. Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012;18(14):1642-51.
- Mason AL, Lau JY, Hoang N, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999;29(2):328-33.
- Delgado-Borrego A, Casson D, Schoenfeld D, et al. Hepatitis C virus is independently associated with increased insulin resistance after liver transplantation. *Transplantation* 2004;77(5):703-10.
- Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, et al. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:647-52.
- Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;134:416-23.
- Burman BE, Bacchetti P, Ayala CE, et al. Liver inflammation is a risk factor for prediabetes in at-risk Latinos with and without hepatitis C infection. *Liver Int* 2015;35:101-7.
- Dai CY, Chuang WL, Ho CK, et al. Associations between hepatitis C viremia and low serum triglyceride and cholesterol levels: a community-based study. *J Hepatol* 2008;49:9-16.
- He Huang, Kang R, Zhao Z. Hepatitis C virus infection and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(11):e81305.
- Butt AA, Xiaoqiang W, Budoff M, et al. Hepatitis C virus infection and the risk of coronary disease. *Clin Infect Dis* 2009;49(2):225-32.
- Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, et al. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerosis* 2012;221:496-502.
- Forde KA, Haynes K, Troxel AB, et al. Risk of myocardial infarction associated with chronic hepatitis C virus infection: a population-based cohort study. *J Viral Hepat* 2012;19:271-7.
- Arcari CM, Nelson KE, Netski DM, et al. No association between hepatitis C virus seropositivity and acute myocardial infarction. *Clin Infect Dis* 2006;43: e53-6.
- Volzke H, Schwahn C, Wolff B, et al. Hepatitis B and C virus infection and the risk of atherosclerosis in a general population. *Atherosclerosis* 2004;174:99-103.
- Bilora F, Campagnolo E, Rinaldi R, et al. Carotid and femoral atherosclerosis in chronic hepatitis C: a 5-year follow-up. *Angiology* 2008;59:717-20.
- Hansson G. Inflammation, Atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
- Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM, et al. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2013;12(10):1004-15.
- Lee JJ, Pope JE. A meta-analysis of the risk of venous thromboembolism in inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2014;16(5):435.
- Wang CC, Chang CT, Lin CL, et al. Virus infection associated with an increased risk of deep vein thrombosis: A population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(38):e1585.
- Cacoub P, Comarmond C, Domont F, et al. Cryoglobulinemia vasculitis. *Am J Med* 2015;128:950-955.
- Милованова С.Ю., Игнатова Т.М., Козловская Л.В. Особенности течения хронического гепатита С с криоглобулинемией. *Клин гепатология* 2006;2(1): 15-8.
- Тгай С.В., Лопаткина Т.Н., Косминкова Е.Н. и др. Поражение почек, ассоциированное с вирусами гепатитов В и С. *Consilium Med* 2002;4(7): 337-41.
- Fabrizi F, Verdesca S, Messa P, Martin P. Hepatitis C virus infection increases the risk of developing chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2015;60(12):3801-13.
- Tsui JJ, Vittinghoff E, Shlipak MG, et al. Association of hepatitis C seropositivity with increased risk for developing end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2007;167(12):1271-6.
- Lee JJ, Lin MY, Chang JS, et al. Hepatitis C virus infection increases risk of developing end-stage renal disease using competing risk analysis. *PLoS One* 2014;9(6):e100790.
- Hwang JC, Jiang MY, Lu YH, Weng SF. Impact of HCV infection on diabetes patients for the risk of end-stage renal failure. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(3):e2431.
- Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Messa P. Meta-analysis of observational studies: hepatitis C and survival after renal transplant. *J Viral Hepat* 2014;21(5):314-24.
- Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Impact of hepatitis C on survival in dialysis patients: a link with cardiovascular mortality? *J Viral Hepat* 2012;19(9):601-7.
- Моисеев С.В. Лечение хронического гепатита С: результаты рандомизированных контролируемых исследований. *Инфекционные болезни* 2010;8(3): 52-7.
- Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KJ, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic HCV genotype 1, 4, or 6 infection. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;163(1):1-13.
- Buti M, Gordon SC, Zuckerman E, et al. Grazoprevir, elbasvir, and ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection after failure of pegylated interferon and ribavirin with an earlier-generation protease inhibitor: Final 24-week results from C-SALVAGE. *Clin Infect Dis* 2016;62(1):32-6.
- Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV* 2015;2(8):e319-27.
- Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015;386:1537-45.
- Simmons B, Saleem J, Heath K, et al. Long-term treatment outcomes of patients infected with hepatitis C virus: A systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response. *Clin Infect Dis* 2015;61(5):730-40.
- Игнатова Т, Чернова О, Новиков П, Моисеев С. HCV-ассоциированный криоглобулинемический васкулит: triple/dual antiviral treatment and/or rituximab? *Ann Rheum Dis* 2014;73(9):e58.
- Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, et al. Antiviral therapy for hepatitis C

- virus - associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2006;54:3696-706.
53. Kawamura Y, Ikeda K, Arase Y, et al. Viral elimination reduces incidence of malignant lymphoma in patients with hepatitis C. *Am J Med* 2007;120:1034-41.
 54. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:89-94.
 55. Hsu CS, Kao JH, Chao YC, et al. Interferon-based therapy reduces risk of stroke in chronic hepatitis C patients: a population-based cohort study in Taiwan. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(4):415-23.
 56. Hsu YC, Ho HJ, Huang YT, et al. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection. *Gut* 2015;64:495-503.
 57. Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, et al. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 2007;102(3):570-6.
 58. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49(3):739-44.
 59. Simó R1, Lecube A, Genesà J, et al. Sustained virological response correlates with reduction in the incidence of glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Diabetes Care* 2006;29(11):2462-6.
 60. Giordano CI, Bugianesi E, Smedile A, et al. Incidence of type 2 diabetes mellitus and glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C infection by response to treatment: results of a cohort study. *Am J Gastroenterol* 2008;103(10):2481-7.
 61. Papatheodoridis GV, Tsochatzis E, Hardtke S, Wedemeyer H. Barriers to care and treatment for patients with chronic viral hepatitis in Europe: a systematic review. *Liver Int* 2014;34(10):1452-63.
 62. Khokhar OS, Lewis JH. Reasons why patients infected with chronic hepatitis C virus choose to defer treatment: do they alter their decision with time? *Dig Dis Sci* 2007;52(5):1168-76.
 63. McGowan CE, Monis A, Bacon BR, et al. A global view of hepatitis C: physician knowledge, opinions, and perceived barriers to care. *Hepatology* 2013;57(4):1325-32.
 64. Ogawa E, Furusyo N, Yamashita N, et al. Effectiveness and safety of daclatasvir plus asunaprevir for HCV genotype 1b patients aged 75 and over with or without cirrhosis. *Hepatol Res* 2016 May 3. [Epub ahead of print].
 65. Keating GM. Ledipasvir/Sofosbuvir: a review of its use in chronic hepatitis C. *Drugs* 2015;75(6):675-85.
 66. Vierling JM. Efficacy of an eight-week regimen of grazoprevir plus elbasvir with and without ribavirin in treatment-naïve, noncirrhotic HCV genotype 1b infection. *EASL 2015, Abs. P0769*.
 67. Höner Zu Siederdisen C, Maasoumy B, Marra F, et al. Drug-drug interactions with novel all oral interferon-free antiviral agents in a large real-world cohort. *Clin Infect Dis* 2016;62(5):561-7.

Extrahepatic morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C

S.V. Moiseev

HCV-infection can be associated with the extrahepatic manifestations, e.g. increased risk of insulin resistance, type 2 diabetes, cardiovascular outcomes and progression of chronic kidney disease. Viral eradication was shown to have favorable impact on certain extrahepatic effects of HCV (prevention of relapses of cryoglobulinemic vasculitis, improved sensitivity to insulin, reduced risk of type 2 diabetes and stroke). Extrahepatic manifestations may justify treatment with novel direct-acting antiviral agents (DAAs) even in patients without significant liver fibrosis or with low risk of its development. DAAs are safe and well-tolerated in patients with autoimmune, cardiovascular and mental disorders which prevent treatment with interferon alfa and ribavirin. Certain DAAs which are mainly metabolized by the liver can be given to patients with end-stage kidney disease treated with dialysis, while efficacy and safety of grazoprevir/elbasvir were shown in patients with the inherited blood disorders, including hemophilia A/B, von Willebrand disease, beta thalassemia and sickle cell anemia. DAAs interaction can be an issue in comorbid patients who usually receive multiple medications. Compliance to current antiviral treatment in HCV-positive patients is high given its short duration and convenience of oral DAAs.

Key words. *HCV-infection, extrahepatic manifestations, DAA, comorbidity, interaction.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (2), 4-12.