

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

2 (02) 2012

Учредители:

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца
УП «Профессиональные издания»

Журнал зарегистрирован

Государственной регистрационной службой Украины
(регистрационное свидетельство
КВ № 18717-7517P)

Редакция в Беларуси

УП «Профессиональные издания»

Директор Евтушенко Л.А.

Выпускающий редактор Супрон А.В.

Технический редактор Каулькин С.В.

220023 Минск, ул. Чернышевского, 10а/805, 612
Тел.: (017) 280-01-12, 280-88-09, 385-65-08, 385-65-09
www.recipe.by

E-mail: infecto@recipe.by

Редакция в Украине

ООО «Издательский дом «Профессиональные издания»»

Директор Ильина В.А.

Тел.: (+38 067) 356-61-30

E-mail: profidom@ukr.net

© «Клиническая инфектология и паразитология»

При перепечатке материалов

ссылка на журнал обязательна.

Периодичность выхода – один раз в три месяца.

Тираж – 500 экземпляров. Заказ

Цена свободная.

Отпечатано в типографии

Ответственность за точность приведенных фактов,
цитат, собственных имен и прочих сведений,
а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи
в порядке обсуждения,
не разделяя точки зрения автора.

Рецензируемое издание

Главный редактор Голубовская О.А., д.м.н., Киев
Заместитель главного редактора Шкурба А.В., д.м.н., Киев
Ответственный секретарь Подолук О.А., к.м.н., Киев
E-mail: suinf@mail.ru

Редакционный совет:

Председатель редакционного совета Москаленко В.Ф.,
ректор Национального медицинского университета
имени А.А. Богомольца, академик НАМН Украины,
член-кор. НАПН Украины, профессор, д.м.н., Киев;

Андрейчин М.А., член-кор. НАМН Украины,
проф., д.м.н., Тернополь;
Бабак О.Я., член-кор. НАМН Украины, проф., д.м.н., Харьков;
Бодня Е.И., проф., д.м.н., Харьков;
Глумчер Ф.С., проф., д.м.н., Киев;
Герасун Б.А., проф., д.м.н., Львов;
Дикий Б.Н., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;
Дубинская Г.М., проф., д.м.н., Полтава;
Дуда А.К., д.м.н., Киев;
Дуйсенова А.К., проф., д.м.н., Алматы.
Зайцев И.А., проф., д.м.н., Донецк;
Зинчук А. Н., проф., д.м.н., Львов;
Каримов И.З., проф., д.м.н., Симферополь;
Козько В.Н., проф., д.м.н., Харьков;
Котенко О.Г., д.м.н., Киев;
Майданик В.Г., академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Малый В.П., проф., д.м.н., Харьков;
Мороз Л.В., проф., д.м.н., Винница;
Петренко В.И., проф., д.м.н., Киев;
Рябконов Е.В., проф., д.м.н., Запорожье;
Сервецкий К.Л., проф., д.м.н., Одесса;
Харченко Н.В., член-кор. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Широбоков В.П., академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.

Редакционная коллегия:

Антоненко М.Ю., доцент, к.м.н., Киев;
Дорошенко В.А., проф., д.м.н., Киев;
Карпов И.А., проф., д.м.н., Минск;
Крамарев С.А., проф., д.м.н., Киев;
Колесникова И.П., проф., д.м.н., Киев;
Митус Н.В., доцент, к.м.н., Киев;
Нетяженко В.З., член-кор. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Руденко А.А., проф., д.м.н., Киев;
Свиницкий А.С., проф., д.м.н., Киев;
Федорченко С.В., д.м.н., Киев;
Хобзей Н.К., проф., д.м.н., Киев;
Цыркунов В.М., проф., д.м.н., Гродно;
Шестакова И.В., доцент, к.м.н., Киев;
Яворовский А.П., член-кор. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.

Голубовская О.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Возможности применения человеческого лейкоцитарного интерферона в лечении хронического гепатита С

Поступила в редакцию 27.08.2012 г.

Контакты:

e-mail: suinf@mail.ru

В настоящее время основную проблему для национальных органов здравоохранения представляют гепатиты, передающиеся парентеральным путем, их ярким представителем является хронический гепатит С (ХГС). Тяжелые последствия (формирование хронических форм, цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы), практическое отсутствие желтушных форм заболевания при первичном инфицировании и высокий при этом хронизирующий потенциал (до 85% всех случаев заражения заканчиваются развитием ХГС), неоднородность и изменчивость вируса, отсутствие вакцин и далекая от совершенства противовирусная терапия этого заболевания ставят проблему гепатита С в ряд глобальнейших заболеваний современного мира. По экспертным оценкам, вирусным гепатитом С в мире инфицировано от 500 тыс. до 1 млрд людей. В Западной Европе 1–2% инфицированных. Считается, что в настоящее время наблюдается пандемия этого заболевания, которая по масштабам и количеству инфицированных в 4–5 раз превышает распространенность ВИЧ-инфекции в связи с тем, что биологические свойства вируса гепатита С позволяют ему в 10 раз превысить инфекционность ВИЧ [1, 2, 3].

В настоящее время определено 11 генотипов и свыше 100 субтипов вируса гепатита С. Генотипы 1a, 1b, 2a, 2в, 2с и 3a в сумме составляют более 90% всех изолятов вируса, полученных в Северной и Южной Америке, Европе, России, Китае, Японии, Австралии и Новой Зеландии. Генотипы 4, 5a и 6 соответственно выявляются в Центральной и Южной Африке, Юго-Восточной Азии. В Украине и странах СНГ отмечается некое преобладание генотипа 1b (около 60–70%) и 3a [3, 14].

Каждый год персистенции HCV увеличивает риск печеночной недостаточности или развития первичного рака печени. L. Benvegnu et al. в ходе 7,5-летнего наблюдения больных циррозом печени вирусной этиологии подтвердили развитие печеночной недостаточности у 31% –

В США ежегодно выявляются 35 тыс. новых случаев инфицирования, всего число инфицированных лиц достигает 4,1 млн.

вирусом гепатита С и у 53% – вирусом гепатита В и С [13]. У 26% инфицированных пациентов развился первичный рак печени. Сходные данные получены и у ряда других исследователей. Все это приводит к снижению качества жизни больных и преждевременной инвалидизации, а также диктует необходимость поиска новых подходов к терапии этого заболевания. Кроме этого, не стоит забывать о многочисленных внепеченочных проявлениях ХГС, которые, с одной стороны, снижают качество жизни больных, с другой – препятствуют проведению противовирусной терапии [12].

С момента открытия в 1989 году М. Houghnon с коллегами вируса гепатита С (ВГС) в его лечении произошли существенные изменения, направленные как на улучшение долгосрочного прогноза заболевания, так и улучшения качества жизни больных. Опираясь на опыт лечения ВГВ первыми лекарственными средствами, примененными для терапии ВГС, были линейные (стандартные) интерфероны (ИФН). Они оказывают преимущественно противовирусное действие благодаря блокированию синтеза нуклеиновых кислот вирусов, снижают их онкогенные свойства, увеличивают иммуноцитотоксическую активность, направленную на пораженные вирусом гепатоциты, а также способствуют уменьшению фибринообразования [4, 5, 7, 18].

Применение линейных интерферонов на первых порах в виде монотерапии ХГС позволяло достигать устойчивого вирусологического ответа (УВО) не более чем в 25% случаев. Добавление к стандартному интерферону нуклеозидного аналога рибавирина, одобренного FDA в середине 90-х годов в качестве противовирусного препарата для лечения ВГС, позволило увеличить этот показатель приблизительно до 40%. В настоящее время исследования, направленные на повышение эффективности ПВТ (противовирусной терапии) продолжаются, однако генетическая неоднородность вируса создает определенные трудности в получении желаемого эффекта от терапии и создании соответствующих вакцин [6, 8, 9, 24].

Известно, что наиболее трудно поддаются лечению генотипы 1 и 4: устойчивый вирусологический ответ (УВО) достигается не более чем в 40–60% случаев. Кроме того, исследования последних лет показали неоднородность гена ИЛ-28В, который кодирует синтез ИФН λ -3, сильно ассоциированного с достижением УВО. Оказалось, что люди, имеющие СС-генотип лучше всех отвечают на терапию (к счастью, европейцы в большинстве своем имеют именно этот генотип), лица с генотипом СТ умеренно отвечают на терапию и лица с генотипом ТТ хуже всех отвечают на лечение (в основном это афроамериканцы). Таким образом, эффект терапии зависит не только от генотипа вируса, но и человека [8, 17, 19, 20, 23].

Во многом эффект ПВТ зависит также от дозы назначаемых препаратов, особенно в первые месяцы терапии. Существенным недостатком современных схем ПВТ с использованием пегилированных интерферонов ПЕГ-ИФН являются частые побочные явления, заставляющие проводить коррекцию терапии уже в первые недели ее применения, что чревато снижением процента больных, достигших УВО (табл. 1).

Общая частота побочных эффектов, по поводу которых лечение должно быть прекращено, составляет 10–15%. Наиболее распростра-

Качественный прорыв в лечении ХГС связывают с введением в широкомасштабную клиническую практику пегилированных интерферонов (ПЕГ-ИФН $\alpha 2\alpha$ и ПЕГ-ИФН $\alpha 2\beta$) в комбинации с рибавирином. Это позволило увеличить процент УВО (оценивая все генотипы вируса) до 66%.

Таблица 1

Основные побочные эффекты противовирусной терапии хронического гепатита С

Связанные с применением интерферонов	Связанные с применением рибавирина
Гриппоподобный синдром Диспептический синдром Психические расстройства Аллоpecia Местные реакции Гематологические нарушения (нейтропения, тромбоцитопения, эритропения, панцитопения) Аутоиммунные нарушения	Гемолитическая анемия Тератогенность Кашель и одышка Сыпь и зуд Бессонница Анорексия

нены гриппоподобные симптомы (слабость, головная боль, подъем температуры тела) и психические нарушения (депрессия, раздражительность, бессонница), которые отмечаются у 22–31% пациентов. Снижение числа нейтрофилов в крови в процессе ПВТ наблюдается у 34–45% пациентов, причем при применении Пег-ИФН-α средняя степень нейтропении выше, чем при использовании стандартного рекомбинантного ИФН-α. Механизм нейтропении при проведении ПВТ обусловлен миелосупрессивным действием ИФН-α.

Небезопасным фактором также может быть способность к индукции ПЕГ-ИФН-α развития аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный тиреоидит) или ухудшать течение предсуществовавших аутоиммунных расстройств.

Самым частым побочным эффектом рибавирина является анемия. Модификация дозы препарата требуется у 9–15% пациентов. Клинические исследования эффективности и безопасности ПВТ продемонстрировали среднюю степень снижения содержания гемоглобина на 26% от исходного. При этом его уровень менее 10 г/дл (как правило, клинически значимый) на фоне комбинации с ПЕГ-ИФН-α отмечается, согласно разным литературным источникам, у 7–32% пациентов. Быстрая отрицательная динамика показателей гемоглобина наблюдается преимущественно в течение первых 8 недель ПВТ. В качестве факторов риска развития анемии рассматриваются исходная концентрация гемоглобина ≤ 14 г/дл, сидеропения, возраст более 55 лет, женский пол. Механизм анемии при ПВТ ХГС связан главным образом со способностью метаболитов рибавирина накапливаться в эритроцитах, уменьшая продолжительность их жизни, и в меньшей степени – с миелосупрессивным действием ИФН-α. Анемия относится к числу основных нежелательных явлений ПВТ, ухудшающих качество жизни больных. Снижение уровня гемоглобина на 20% и более от исходного обычно ведет к повышенной утомляемости, одышке, снижению толерантности к физическим нагрузкам. Анемия выступает в качестве отягчающего фактора течения ишемической болезни сердца, хронического нарушения мозгового кровообращения и обструктивной болезни легких [11, 15, 16, 21].

Общепринятые рекомендации по редукции дозы рибавирина на 50% при снижении уровня гемоглобина менее 10 г/дл или на 2 г/дл от исходного значительно уменьшают вероятность достижения УВО. С целью коррекции рибавирин-индуцированной анемии в последние

Наиболее небезопасными и частыми побочными явлениями ПВТ являются гематологические нарушения, требующие применения миелостимуляторов либо снижения доз интерферона.

годы все шире используются препараты человеческого рекомбинантного эритропоэтина α . Эритроцитарные факторы роста (эритропоэтин) несколько улучшают самочувствие больных и уменьшают необходимость снижения дозы, но их благоприятное влияние на частоту достижения УВО не имеет убедительных доказательств и безопасность окончательно не установлена. Необходимо помнить, что их использование, хотя и редко, но может сопровождаться тромбозом, эритроцитозом, аплазией, прогрессированием ряда онкологических заболеваний и даже наступлением смертельного исхода. В связи с этим на сегодняшний день широкое применение эритроцитарных факторов роста на фоне комбинированной ПВТ гепатита С не может быть рекомендовано к широкому практическому использованию. Предпочтительным методом коррекции остается модификация дозы соответствующих препаратов.

Таким образом, применение ПЕГ-ИФН- $\alpha 2a$ и ПЕГ-ИФН- $\alpha 2b$ как наиболее эффективных средств лечения ХГС сопряжено с развитием гематологических осложнений, которые, согласно международным рекомендациям, служат показанием к уменьшению дозы противовирусных препаратов. Последнее снижает вероятность достижения ее основной цели – УВО, повышает и без того существенную стоимость лечения в связи с дополнительным назначением корректирующих субстанций, а иногда ведет к возникновению новых, еще более опасных нежелательных явлений. Назначение ПЕГ-ИФН- α чревато также трудностью оперативного контроля побочных эффектов ввиду пролонгированного действия препарата. В связи с этим сегодня исследователи разных стран пытаются искать компромиссы в терапии больных хроническими вирусными гепатитами, направленные на повышение как ее эффективности, так и качества жизни пациентов во время лечения, так как это способствует улучшению комплайенса терапии, а следовательно, увеличению количества больных, достигших УВО.

Исследование D. Hahn et al. показало, что противointерфероновые антитела значительно чаще выявляются у неэффективно пролеченных больных, в отличие от больных с эрадикацией HCV (71% против 22%) [15, 16]. При лечении рекомбинантными IFN- α больных ХГС противointерфероновые антитела выявляются у 6–46% пациентов [17, 18]. В процессе лечения ПЕГ-ИФН- α антиинтерфероновые антитела обнаруживаются у более чем 8% пациентов [19, 20].

Назначение ПВТ больным с ХГС должно быть тщательно взвешено. Крайне необходимо выявлять пациентов с прогнозируемыми серьезными нежелательными явлениями во время проведения лечения, которые могут потребовать срочной коррекции лечения. У некоторых категорий пациентов пролонгированность действия ПЕГ-ИФН является скорее недостатком, чем преимуществом. К таким категориям относятся пациенты с острым гепатитом С, пациенты, находящиеся на гемодиализе, пациенты с гемофилией, циррозом печени, высоким риском прогнозированной лейкопении и тромбоцитопении в процессе предстоящего лечения.

Во всех таких случаях в качестве рациональной альтернативной тактики лечения может быть предложена ПВТ лейкоцитарным человеческим ИФН- α , получаемый из лейкоцитов здоровых доноров (Le INF- α n3, Alfaferone®, AlfaWassermann) в связи с рядом его преимуществ,

Одной из причин неудач терапии ХГС рекомбинантными интерферонами- α является их способность индуцировать образование нейтрализующих антител.

в том числе профилем безопасности и эффективности. Он состоит из 18 подтипов человеческого интерферона α 2a, 2b и 2c с молекулярной массой от 17 до 27 kDa. Их процентное соотношение весьма сходное с природным: соответствие интерферонов, которые входят в состав Альфаферона, интерферонам, синтезированным клетками в физиологических условиях, составляет от 75 до 85%.

IFN- α n3 метаболизируется преимущественно в клетках-мишенях, лишь незначительное его количество выводится почками. Поскольку период полувыведения препарата составляет 18–36 часов, его можно назначать через каждые 48 часов [4].

T. Santantonio et al. указали на дополнительное положительное влияние Альфаферона на снижение уровня уже существующих противointерфероновых антител в сыворотке больных, пролеченных ранее ПЕГ-ИФН- α [20].

В сравнительных исследованиях, в которых изучалась частота обнаружения нейтрализующих антител к различным подтипам IFN- α (IFN- α 2a, IFN- α 2b и лейкоцитарного IFN- α), на 3-м месяце лечения хронического гепатита С частота появления нейтрализующих антител при использовании IFN- α 2a достигает 20%, IFN- α 2b – 7%, тогда как Le-IFN- α (Альфаферон) – 0%.

Ряд проведенных исследований зафиксировали и лучшую индивидуальную переносимость Альфаферона, что весьма важно для получения нужного комплайнса. Так, в своем исследовании D.L. Simon et al. зафиксировали головную боль у 30% больных, лихорадку – у 26%, боль в мышцах – у 22% и боль в суставах – у 9% пациентов. Лейкопению наблюдали у 30%, тромбоцитопению – у 9% больных. [8]. Переносимость препарата была довольно хорошей в течение всего периода лечения, которое не было прекращено ни у одного больного. Чаще всего отмечали гриппоподобные симптомы, которые проявлялись в первые 4 недели лечения (50%), эмоциональную лабильность (13%), а также легкие гриппоподобные проявления через 4 недели после первой дозы IFN (8%). Не выявлено каких-либо воспалительных местных изменений в месте инъекции.

Начинать лечение Альфафероном можно при количестве тромбоцитов в крови свыше 50 000/мкл, тогда как терапию ПЕГ-ИФН – свыше 75 000/мкл. Лечение Альфафероном не углубляет тромбоцитопению. A. Benci et al. при применении его у больных гепатитом С с низким уровнем тромбоцитов крови (в среднем ниже 140 000/мкл) не выявили существенного снижения в течение 48 недель терапии [15].

M. Malaguamera et al. считают, что Альфаферон можно с успехом использовать у лиц, инфицированных HCV с наличием антинуклеарных (ANA), антимитохондриальных (AMA) аутоантител, наличием аутоантител к гладкой мускулатуре (ASMA), а также микросомного антигена печеночных и почечных клеток (LKM) [21]. Анализ полученных ими результатов свидетельствует об ограниченном иммуностимулирующем влиянии Альфаферона, преимущественно в плане активации аутоантител.

Критерии включения больного для противовирусного лечения ПЕГ-ИФН предусматривают оценку функционального состояния печени. Однако, A. Iacobellis et al. [24] в исследованиях по оценке эффективности

Доказано, что Альфаферон в отличие от рекомбинантных и пегилированных IFN- α не индуцирует появление нейтрализующих антител.

Результаты исследований свидетельствуют о незначительном влиянии Альфаферона на снижение количества лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов крови в процессе лечения, что имеет существенное практическое значение для решения проблемы применения этого интерферона у тех больных, которым в связи с гематологическими нарушениями противопоказана терапия ПЕГ-ИФН- α .

и побочных действий ПЕГ-ИФН у 66 больных с циррозом печени подтвердили, что смерть четырех пролеченных наступила из-за ухудшения функционального состояния печени в процессе терапии. В связи с этим, целесообразной представляется более тщательная оценка функционального состояния печени больных, инфицированных гепатитом С и нуждающихся в ПВТ. IFN- α п3 может быть препаратом выбора для лиц с противопоказаниями к лечению ПЕГ-ИФН [25].

Огромное медико-социальное значение имеет развитие неврологических и психиатрических побочных эффектов (депрессии) на фоне проводимого лечения ХГС различными модификациями «коротких» интерферонов. В сравнительном исследовании 90 пациентам был назначен Альфаферон. Через 6 месяцев лечения ни у одного пациента не наблюдались тяжелые неврологические и психиатрические нарушения, связанные с применением Альфаферона (Dughera et al., 2002)[10].

Таким образом, данные многочисленных исследований позволяют сделать вывод, что преимущества Альфаферона перед другими IFN- α заключаются в лучшей субъективной переносимости препарата, достоверно меньшей частоте побочных эффектов (в том числе гематологических), что позволяет обеспечить пациенту достойное качество жизни и улучшение комплайенса, и следовательно, повышает вероятность достижения УВО.

Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день золотым стандартом ПВТ в лечении больных с ХГС является назначение комбинации ПЕГ-ИФН- α и рибавирина. Однако для лиц с индивидуально плохим прогнозом переносимости такой терапии и повышенным риском развития нежелательных явлений человеческого лейкоцитарный интерферон в следующих случаях может быть препаратом выбора:

1. Возраст более 65 лет. В этом возрасте решение о начале ПВТ принимается строго индивидуально и, как правило, связано с высокой мотивацией пациента к лечению. В то же время риск развития тяжелых нежелательных явлений в этом возрасте гораздо выше как за счет уже имеющейся сопутствующей патологии, так и более «продвинутых» стадий фиброза в печени, выраженности внепеченочных проявлений в связи с давностью инфицирования. Все это в случае необходимости требует быстрой и безопасной коррекции терапии без снижения ее эффективности.
2. Наличие на старте терапии аутоиммунных проявлений: тиреоидит, различные кожные проявления криоглобулинемического синдрома, титр ANA $\leq$ 1:320 и т.д. Эти состояния, как правило, не являются противопоказаниями для проведения ПВТ, однако имеется риск усугубления признаков тиреоидита, а процент развития в процессе терапии гематологических нарушений у данной категории лиц несколько выше.
3. Пациенты с наличием депрессивных состояний в анамнезе. По результатам ряда исследований при применении альфаферона нежелательные явления в виде депрессии встречаются гораздо реже.
4. Основные гематологические показатели на старте терапии ниже нормы или близки к нижней границе нормы (особенно в отношении нейтрофилов и тромбоцитов). У таких лиц очень высокий прогноз быстрого критического снижения основных гематологических по-

казателей уже в первые недели лечения, что требует частого назначения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов либо коррекции терапии в сторону снижения дозы интерферонов, что крайне негативно влияет на дальнейшее достижение УВО.

5. Пациенты с неблагоприятным анамнезом жизни (онкозаболевания в анамнезе, тиреоидэктомия, работа с источниками ионизирующего излучения).
6. Наличие мостовидного фиброза или цирроза печени по результатам ее пункционной биопсии. Риск развития тромбоцитопении на фоне ПВТ у таких больных в 3–4 раза выше, а нейтропении в 2–3 раза выше, чем у лиц с начальными признаками фиброза печени.
7. Пациенты после неэффективного курса стандартной ПВТ рекомбинантными интерферонами (в том числе пегилированными). У таких пациентов достаточно низкая эффективность повторного лечения рекомбинантными интерферонами в связи с возможностью образования антиинтерфероновых антител и более высокой вероятностью развития гематологических нарушений.
8. Пациенты с развившимися выраженными нежелательными явлениями (клиническими и гематологическими) на фоне стандартной ПВТ в качестве временной меры до стабилизации показателей либо уменьшения кратности введения колониестимулирующих факторов для уменьшения выраженности нежелательных явлений без снижения дозы интерферона.

Человеческий лейкоцитарный интерферон применяют в стандартной дозировке 3 млн. ЕД ежедневно с рибавирином (в расчетной дозе). Однако следует помнить, что в случае необходимости в связи с фармакодинамическими особенностями препарата (длительный период полувыведения) альфаферон допустимо применять через день до наступления клинического или лабораторного улучшения состояния, после чего можно рассмотреть вопрос о переходе на ежедневный прием препарата либо даже вернуться к назначению стандартного лечения ПЕГ-ИФН.

Таким образом, применение человеческого лейкоцитарного ИФН в лечении ХГС может быть рекомендовано в тех ситуациях, в которых зафиксирована его лучшая переносимость – у пациентов, ранее прервавших лечение другими интерферонами в связи с непереносимостью, у пациентов с рецидивом или отсутствием ответа на лечение, а также находящихся на гемодиализе, страдающих гемофилией, циррозом печени, высоким риском прогнозируемых лейко- и тромбоцитопении в ходе предстоящего лечения, а также некоторыми аутоиммунными проявлениями.

По данным литературы, перспективным считается применение Альфаферона в онкологии при новообразованиях лимфатической и гемопоэтической систем – множественной миеломе, волосатоклеточном лейкозе, Неходжкинской лимфоме, грибовидном микозе, хроническом миелолейкозе, а также солидных опухолях – саркоме Капоши у пациентов с ВИЧ/СПИДом, почечной карциноме.

Длительность терапии определяется стандартными рекомендациями для лечения больных ХГС и зависит от генотипа вируса, факторов хозяина и времени достижения быстрого вирусологического ответа.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Жданов К.В., К.В. Козлов, В.С. Сукачев. – Эволюция противовирусной терапии хронических гепатитов В, С и D // Журнал инфектологии. – Т.1, №4. – 2009. – С. 23–35.
2. Голубовская О.А. Вирусные гепатиты: проблемы и перспективы // Туберкулез. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – №4 (07). – 2011. – С. 83–87.
3. Sy T., Jamal M.M. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection // Int. J. Med. Sci. – 2006. – V. 3. – P. 41–46.
4. Halota W., Pawlowska M., Andrejczyn M. Interferony alfa w leczeniu przewleklych zakazen HCV // Przegl. Epidemiol. – 2004. – V. 58. – S. 405–411.
5. Balan V. et al. A phase I/II study evaluating escalating doses of recombinant human albumin-interferon-alpha fusion protein in chronic hepatitis C patients who have failed previous interferon-alpha-based therapy // Antivir. Ther. – 2006. – V. 11. – P. 35–45.
6. Calleri G. et al. A short course of pegylated interferon-alpha in acute HCV hepatitis // J. Viral. Hepat. – 2007. – V. 14. – P. 116–121.
7. Nomura H. et al. Short-term interferon-alpha therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial // Hepatol. – 2004. – V. 39. – P. 1213–1219.
8. Simon D.M. et al. Treatment of chronic hepatitis C with interferon alfa-n3: a multicenter, randomized, open-label trial // Hepatol. – 1997. – V.25. – P. 445–448.
9. T.Lapinsky, M.Dibovska, R. Flysyak. Human leukocyte interferon-alpha (IFN-A N3) in treatment the patients with chronic HCV-hepatitis// Twoje Zdrowie. – 2008. – 1.
10. Dughera L. Battaglia E. Serra A.M. i in. Human leukocyte interferon treatment for chronic HCV-related hepatitis in hemofilic patients previously intolerant to other interferons. Dig. Dis. Sci. – 2002. – V. 47 (2). – P. 427–431.
11. Malaguarnera M. Laurino A. Di Fazio I. i in. Neoropsychiatric effects and type of INF-alpha in chronic hepatitis C // J. Interferon Cytokine Res. – 2001. – V. 21. – P. 273–278.
12. Dibovska D., Halota W. Interferon-alpha in clinical practice // Przegląd Epidemiologiczny. – 2007. – V. 61. – P. 17–22.
13. Benvegnu L. et al. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications // Gut. – 2004. – V. 53. – P. 744–749.
14. Toccaceli R. Leukocytes and platelet lowering by some interferon types during viral hepatitis treatment// Hepato-Gastroenterol. – 1998. – V.45. – P. 1748–1752.
15. Benci A., Caremani M., Tacconi D. Thrombocytopenia in patients with HCV-positive chronic hepatitis: efficacy of leukocyte interferon-alpha treatment // Int. J. Clin. Pract. – 2003. – V. 57. – P. 17–19.
16. Habu D. et al. The influence of anti-interferon-alpha 2a antibodies in initial daily four-week interferon-alpha 2a therapy for chronic hepatitis C//Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi. – 1997. – V. 94. – P. 319–327.
17. Barone A.A. et al. Are anti-interferon antibodies the cause of failure in: chronic HCV hepatitis treatment? // Braz. J. Infect. Dis. – 2004. – V. 8. – P. 10–17.
18. Balint E. et al. Therapy-induced antibodies against the antiviral and antiproliferative effects of interferons in patients with chronic hepatitis C virus infection // Acta Microbiol. Immunol. Hung. – 2004. – V. 51. – P. 359–369.
19. Jorns C. et al. Rapid and simple detection of IFN-neutralizing antibodies in chronic hepatitis C non-responsive to IFN-alpha // J. Med. Virol. – 2006. – V. 78. – P. 74–82.
20. Santantonio T. et al. Neutralizing antibodies to interferon alpha in a chronic hepatitis C patient non-responder to pegylated interferon // J. Hepatol. – 2006. – V. 45. – P. 759–761.
21. Malaguarnera M. et al. Intravenous immunoglobulin plus interferon-alpha in autoimmune hepatitis C // Biodrugs. – 2004. – V. 18. – P. 63–70.
22. Fagioli S. et al. Natural leukocyte interferon alfa for the treatment of chronic viral hepatitis in heart transplant recipients // Transplantation. – 2003. – V.15. – P. 982–986.
23. Bargiggia S. et al. Is interferon-alpha therapy safe and effective for patients with chronic hepatitis C and inflammatory bowel disease? A case-control study//Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – V. 22. – P. 209–215.
24. Iacobellis A. et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study//J. Hepatol. – 2007. – V. 46. – P. 206–212.
25. Tripi S. et al. Leucocyte interferon-alpha for patients with chronic hepatitis C intolerant to other alpha-interferons//Biodrugs. – 2003. – V.17. – P. 201–205.

ІНСТРУКЦІЯ (скорочена) для медичного застосування препарату ПЕГ-Інтерферон (PEG-Interferon)

Склад:

діюча речовина: пегінтерферон альфа-2b;
0,5 мл містять: 100 мкг/0,5 мл пегінтерферон альфа-2b; 120 мкг/0,5 мл пегінтерферон альфа-2b;

Фармакотерапевтична група. Імуностимулятори, цитокіни та імуномодулятори; інтерферони. Код АТС L03AB10

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування хронічного гепатиту В та С у пацієнтів від 18 років при відсутності декомпенсації захворювання печінки.

Гепатит С. Лікування пацієнтів з хронічним гепатитом С за наявності підвищеного рівня трансамінз, HCV-RНК або анти-HCV в сироватці крові, у тому числі пацієнтів, інфікованих ВІЛ, з клінічно стабільним перебігом.

Комбінована терапія застосовується у нелікованих пацієнтів, у тому числі інфікованих ВІЛ, з клінічно стабільним перебігом; пацієнтів, в яких попередня комбінована терапія інтерфероном альфа (яким-небудь неpegільзованим або pegільзованим) і рибавирином або монотерапія інтерфероном альфа виявилася не ефективною.

Монотерапія інтерфероном, включаючи ПЕГ-Інтерферон, показана переважно при переносимості рибавіріну або наявності протипоказань до його застосування. Оптиміальне лікування хронічного гепатиту С — комбінована терапія з рибавирином.

Протипоказання.

Гіперчутливість до активного або будь-якого з неактивних компонентів препарату.

Гіперчутливість до будь-якого інтерферону.

Вагітність. Не слід починати комбіновану терапію ПЕГ-Інтерфероном і рибавирином до отримання негативного результату тесту на вагітність.

Чоловікам, партнерка яких вагітна, при лікуванні ПЕГ-Інтерфероном у комбінації з рибавирином.

Аутоімунний гепатит або аутоімунне захворювання в анамнезі.

Захворювання печінки в стадії декомпенсації.

Пацієнтам з кліренсом креатиніну ≤ 50 мл/хв, при застосуванні комбінації з рибавирином.

Спосіб застосування та дози.

Хронічний гепатит В

Терапію ПЕГ-Інтерфероном повинен проводити лікар, що має досвід лікування хворих на гепатит В.

ПЕГ-Інтерферон вводять підшкірно у дозі 1 або 1,5 мкг/кг 1 раз на тиждень протягом принаймні від 24 до 54 тижнів. Дозу підбирають з урахуванням передбачуваної ефективності та безпечності. Пацієнтам, які інфіковані вірусним генотипом С або D, що важче піддаються лікуванню, може бути необхідне лікування вищими дозами та тривалішим курсом.

Хронічний гепатит С

Терапію ПЕГ-Інтерфероном повинен проводити лікар, що має досвід лікування хворих на гепатит С.

При призначенні комбінованої терапії слід керуватися також Інструкцією для медичного застосування рибавіріну.

Монотерапія.

ПЕГ-Інтерферон вводять підшкірно у дозі 0,5 або 1 мкг/кг 1 раз на тиждень протягом принаймні 6 місяців. Дозу підбирають з урахуванням передбачуваної ефективності та безпечності.

Тривалість лікування. Якщо через 6 місяців відбувається елімінація РНК вірусу із сироватки, то лікування продовжують ще протягом 6 місяців (тобто в цілому протягом 1 року). Якщо через 6 місяців не відбувається елімінації РНК вірусу, лікування не продовжують.

Комбінована терапія з рибавирином. ПЕГ-Інтерферон застосовують підшкірно в дозі 1,5 мкг/кг 1 раз на тиждень. У таблиці 2 вказані дози ПЕГ-Інтерферону залежно від маси тіла пацієнта і наведені відповідні найзручніші форми випуску препарату. Рибавірин застосовують внутрішньо з їжею кожен день у 2 прийоми: вранці та ввечері.

Таблиця 2

Маса тіла (кг)	ПЕГ-Інтерферон		Рибавірин	
	Флакони/форма випуску (мкг/0,5 мл)	Застосування 1 раз на тиждень (мл)	Загальна добова доза, мг	Кількість капсул по 200 мг, шт
< 40	50	0,5	800	4 (2 вранці, 2 ввечері)

40 – 50	80	0,4	800	4 (2 вранці, 2 ввечері)
51 – 64	80	0,5	800	4 (2 вранці, 2 ввечері)
65 – 75	100	0,5	1000	5 (2 вранці, 3 ввечері)
76 – 85	120	0,5	1000	5 (2 вранці, 3 ввечері)
85-105	150	0,5	1200	6 (3 вранці, 3 ввечері)
105	150	0,5	1400	7 (3 вранці, 4 ввечері)

Тривалість лікування.

Неліковані пацієнти

Прогнозування розвитку стійкої вірусологічної відповіді: у пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С генотипу 1, які не досягли вірусологічної відповіді на 12-му тижні лікування, ймовірність розвитку стійкої вірусологічної відповіді дуже низька.

Генотип 1: пацієнтам, які продемонстрували вірусологічну відповідь на 12-му тижні лікування, терапію слід продовжувати наступні 9 місяців (у цілому 48 тижнів).

Серед пацієнтів з HCV 1-го генотипу та низьким вірусним навантаженням ($\leq 2\,000\,000$ копій/мл), в яких результат аналізу на HCV РНК стає негативним на 4-му тижні лікування і залишається негативним до 24-го тижня, лікування може бути або припинено після цього 24-тижневого курсу, або проведено ще протягом додаткових 24 тижнів (тривалість лікування у цілому 48 тижнів). Проте 24-тижневий курс лікування може бути асоційований з вищим ризиком рецидиву, ніж 48-тижневий курс.

Генотип 2 чи 3: рекомендована тривалість лікування всіх пацієнтів становить 24 тижні.

Генотип 4: вважається, що пацієнти, інфіковані вірусом генотипу 4, важче піддаються лікуванню та обмежені клінічні дані (n=66) виявили подібність у тривалості лікування цих пацієнтів і пацієнтів з генотипом 1.

Тривалість лікування при неефективності попередньої терапії (пацієнти з рецидивом або пацієнти, які не відповіли на лікування).

Прогнозування розвитку стійкої вірусологічної відповіді: всі пацієнти з рецидивом або пацієнти, які не відповіли на лікування, незалежно від генотипу, в яких на 12-му тижні лікування рівень HCV-RНК в сироватці крові нижчий за рівень визначення, терапію слід продовжувати подальші 9 міс (48 тиж).

У пацієнтів, в яких не отримано вірусологічної відповіді на 12-му тижні лікування, вірогідність розвитку стійкої вірусологічної відповіді дуже низька.

Корекція дози.

Якщо під час лікування ПЕГ-Інтерфероном або ПЕГ-Інтерфероном у комбінації з рибавирином спостерігаються тяжкі небажані явища або погіршення лабораторних показників, рекомендовано корекцію доз препаратів або припинення терапії до зникнення небажаних ефектів.

Рекомендації щодо модифікації дози під час монотерапії ПЕГ-Інтерфероном.

Таблиця 3.

Лабораторні показники	Зниження дози ПЕГ-Інтерферону до половини терапевтичної дози, якщо:	Припинення прийому ПЕГ-Інтерферону, якщо:
Число нейтрофілів	$< 0,75 \times 10^9/\text{л}$	$< 0,5 \times 10^9/\text{л}$
Число тромбоцитів	$< 50 \times 10^9/\text{л}$	$< 25 \times 10^9/\text{л}$

Рекомендації щодо модифікації дози під час комбінованої терапії

Таблиця 4

Лабораторні показники	Зниження дози тільки рибавіріну до 600 мг/добу*, якщо:	Зниження дози тільки ПЕГ-Інтерферону до половини терапевтичної дози, якщо:	Припинення прийому і рибавіріну, і ПЕГ-Інтерферону, якщо:
Вміст гемоглобіну	< 10 г/дл	-	$< 8,5$ г/дл
Вміст гемоглобіну у пацієнтів із захворюванням і серця в стадії компенсації	Вміст гемоглобіну знизився на ≥ 2 г/дл протягом будь-яких 4 тижнів під час лікування (постійне застосування зниженої дози)		< 12 г/дл через 4 тижні після зниження дози
Число лейкоцитів	-	$< 1,5 \times 10^9/\text{л}$	$< 1,0 \times 10^9/\text{л}$
Число нейтрофілів	-	$< 0,75 \times 10^9/\text{л}$	$< 0,5 \times 10^9/\text{л}$
Число тромбоцитів	-	$< 50 \times 10^9/\text{л}$	$< 25 \times 10^9/\text{л}$

Вміст прямого білірубину	-	-	2,5 x ВМН**
Вміст непрямого білірубину	> 5 мг/дл	-	> 4 мг/дл більше 4 тижнів
Вміст креатиніну	-	-	> 2 мг/дл
АЛТ/АСТ	-	-	2 x значення початкового рівня > 10 x ВМН**

*Пациєнти, яким знизили дозу рибавіріну до 600 мг на добу, повинні приймати 1 капсулу 200 мг гранці та 2 капсули по 200 мг ввечері.

**ВМН — верхня межа норми

При спрощеному дозуванні модифікація зниження дози на 50% можлива за рахунок використання різних форм випуску препаратів.

Побічна дія.

Монотерапія. Більшість небажаних явищ була легкою або середньої важкості та не потребували змін терапії. Найчастіше відзначали головний біль і міалгію. Найбільш частими небажаними явищами (≥10% хворих) були біль та запалення в місцях ін'єкцій, підвищена втомлюваність, озноб, гарячка, депресія, біль в суглобах, нудота, алопеція, м'язово-скелетний біль, роздратованість, гриппоподібні симптоми, безсоння, діарея, біль в животі, астения, фарингіт, зменшення маси тіла, анорексія, відчуття тривоги, порушення концентрації уваги, запаморочення.

Менш частими небажаними явищами (≥ 2% хворих) були свербіж, сухість шкіри, нездужання, пітливість, біль в правому підребер'ї, нейтропенія, лейкопенія, анемія, висип, блювання, сухість в роті, емоційна лабільність, нервозність, задишка, вірусні інфекції, сонливість, тиреоїдні розлади, біль в грудях, диспепсія, припливи, парестезія, кашель, збудження, синусит, артеріальна гіпертензія, гіперстезія, затуманення зору, сплутаність свідомості, здуття живота, зниження лібідо, еритема, біль в очях, алатія, гіпестезія, діарея, кон'юнктивіт, закладеність носа, запор, запаморочення, менорагія, менструальні порушення.

При клінічних дослідженнях рідко відзначалися важкі або життєво небезпечні психіатричні розлади, такі як суїцид, спроби самогубства, суїцидальні ідеї, агресивна поведінка (інколи спрямована на оточуючих), психоз, включаючи галюцинації. Гранулоцитопенія (< 0,75·10⁹/л) спостерігалася в 41 7% хворих, а тромбоцитопенія (< 70·10⁹/л) — в 1 і 3% хворих, що отримували Пег-інтерферон у дозах 0,5 або 1 мг/кг відповідно.

Комбінована терапія з рибавірином. Крім небажаних явищ, що спостерігалися при монотерапії Пег-Інтерфероном, були також відзначені такі побічні ефекти: з частотою 5–10% — тахікардія, риніт, зміни смаку; з частотою 2–5% — артеріальна гіпотензія, несприятливі, артеріальна гіпертензія, порушення сльозовиділення, тремор, кровоточивість ясен, глосит, стоматит, виразковий стоматит, порушення/втрата слуху, шум у вухах, відчуття серцебиття, спрага, агресивна поведінка, грибова інфекція, простатит, середній отит, бронхіт, респіраторні порушення, риноррея, екзема, підвищена ламкість волосся, фотореакції, лімфаденопатія.

Ко-інфекція ВІЛ і вірусом гепатиту С. У пацієнтів, інфікованих ВІЛ і вірусом гепатиту С, терапія пегінтерфероном альфа-2b в комбінації з рибавірином спричиняла зниження абсолютного числа CD4+клітин у перші 4 тижні, відсотковий вміст CD4+клітин залишався незмінним. Рівень CD4+клітин відновлювався після зниження дози або припинення терапії. Застосування пегінтерферона альфа-2b у комбінації з рибавірином не спричинило негативного впливу на контроль ВІЛ-віремії в плазмі крові протягом лікування або періоду подальшого спостереження. Дані щодо безпеки терапії в пацієнтів із рівнем CD4+кліток < 200/мл обмежені.

У ко-інфікованих пацієнтів, які застосовували пегінтерферон альфа-2b у складі комбінованої терапії з рибавірином, під час проведення клінічних досліджень спостерігалися такі небажані явища: нейтропенія (26%), набута ліпідострофія (13%), зниження рівня CD4 лімфоцитів (8%), зниження апетиту (8%), підвищення рівня γ-глутамілтрансферази (9%), біль в спині (5%), риніт (5%), підвищення рівня амілази в крові (6), підвищення рівня молочної кислоти в крові (5%), цитолітичний гепатит (6%), парестезія (5%), підвищення рівня ліпази (6%).

Дані лабораторних досліджень пацієнтів, інфікованих ВІЛ і вірусом гепатиту С. Гематологічна токсичність (нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія), яка часто спостерігалася в пацієнтів, інфікованих ВІЛ і вірусом гепатиту С, у більшості випадків могла бути скоригована шляхом підбору оптимальної дози і лише в деяких випадках вимагала дострокового завершення лікування.

Зниження рівня абсолютного числа нейтрофілів нижче 0,5·10⁹/л спостерігалася у 4% пацієнтів, зниження рівня тромбоцитів нижче 50·10⁹/л — у 4% пацієнтів, анемія (гемоглобін < 94 г/л) — у 12% пацієнтів, які приймали пегінтерферон альфа-2b в комбінації з рибавірином (див. також інструкцію для медичного застосування антиретровірусних засобів щодо побічних реакцій).

Всі пацієнти/пост маркетингове дослідження:

Із застосуванням інтерферону альфа-2b рідко пов'язують виникнення судом, панкреатиту, гіпертригліцеридемії, аритмії, діабету, периферичної нейропатії.

Дуже рідко альфа-інтерферон, включаючи Пег-Інтерферон, при монотерапії

або у комбінації з рибавірином можуть бути асоційовані з виникненням апластичної анемії або істинної еритроцитарної аплазії.

Інші побічні ефекти, які можуть виникати при використанні моно- або комбінованій терапії: офтальмологічні розлади, про які рідко повідомлялося у зв'язку із застосуванням інтерферону альфа-2b — ретинопатії (включаючи макулярний набряк), геморагії сітківки, вогнищеві зміни сітківки, обструкції артерії або вени сітківки, зниження гостроти або обмеження полів зору, неврит зорового нерва, набряк дисків зорових нервів.

Виникнення небажаних явищ з боку серцево-судинної системи, особливо аритмії, пов'язані головним чином з вже існуючими серцево-судинними захворюваннями або з попередньою терапією кардіотоксичними засобами. Повідомлялось про поодинокі випадки кардіоміопатії у пацієнтів без попередніх серцево-судинних захворювань, прояви якої зникали після припинення лікування інтерфероном альфа.

Рідко відзначали рабдоміоліз, міозит, порушення функції нирок і ниркова недостатність, дуже рідко — ішемія міокарду, інфаркт міокарду, цереброваскулярна ішемія та геморагія, енцефалопатія, виразковий або ішемічний коліт, саркоїдоз або його загострення, мультиформна ексудативна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, некроз в місці ін'єкції. Також повідомлялось про діабет, діабетичний кетоацидоз та гіпертригліцеридемію.

При застосуванні інтерферону альфа-2b повідомлялось про розвиток різноманітних аутоімунних й імунноопосередкованих розладів, включаючи ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру та тромбоцитичну тромбоцитопенічну пурпуру, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, васкуліт та синдром Фогта-Коянагі-Хараді.

Повідомлялось про випадки реакцій гострої гіперчутливості, включаючи анафілаксію, кров'янку та ангіоневротичний набряк.

Повідомлялось про астеничні стани (включаючи астеною, нездужання та слабкість), зневоднення, параліч обличчя, мігрень, думки про бажиство людини, бактеріальні інфекції, включаючи сепсис, гіпотиреоз, гіпертиреоз та псоріаз.

Передозування.

Даних про передозування небагато. Кілька пацієнтів випадково отримали більшу дозу, ніж їм було приписано (доза в 2 рази перевищувала терапевтичну), при цьому серйозних реакцій відмічено не було.

Особливості застосування.

Див. повну інструкцію до застосування

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Монотерапія. Встановлено, що інтерферон альфа-2b має абортуючу дію у призматів. Швидше за все, ПЕГ-Інтерферон також може спричиняти таку дію. Враховуючи відсутність даних щодо застосування ПЕГ-Інтерферону у вагітних жінок, застосовувати його у період вагітності не рекомендується. ПЕГ-Інтерферон можна застосовувати для лікування жінок репродуктивного віку в тому випадку, коли протягом усього лікування вони користувалися ефективними засобами контрацепції.

Відомостей щодо виділення компонентів цього препарату з грудним молоком немає. У зв'язку з цим рішення щодо припинення терапії або припинення годування має бути прийнято залежно від важливості даної терапії для матері.

При комбінованій терапії з рибавірином (у зв'язку з тератогенним та ембріотоксичним ефектами) слід звернути увагу на особливості застосування рибавіріну (див. Інструкцію для медичного застосування Рибавіріну).

Діти.

Протипоказано дітям віком до 18 років.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

На період лікування слід утримуватися від керування автомобілем та роботи зі складними механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій При застосуванні комбінованої терапії ПЕГ-Інтерфероном з рибавірином слід ознайомитися з особливостями застосування рибавіріну (див. Інструкцію для медичного застосування Рибавіріну).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. При неодноразовому сумісному застосуванні пегінтерферону альфа-2b і рибавіріну ознак фармакокінетичної взаємодії між ними не виявлено.

Результати дослідження з оцінки субстратів цитохрому P₄₅₀ у пацієнтів з хронічним гепатитом С, які отримували пегінтерферон альфа-2b 1 раз на тиждень по 1,5 мг/кг протягом 4 тижнів, не виявили зміни активності CYP1A2, CYP3A4 або N-ацетилтрансферази. Спостерігалось підвищення активності CYP2C8/9 та CYP2D6. Тому слід з обережністю призначати пегінтерферон альфа-2b з медикаментами, що метаболізуються CYP2C8/9 і CYP2D6, особливо з тими, що мають вузькі терапевтичні індекси.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ), зростає ризик виникнення лактоацидозу. Тому слід обережно застосовувати комбіновану терапію на фоні ВААРТ.

Категорія відпуску. За рецептом.