

УДК:616.36-002:616-08:615.065

О.К. ДУДА, д. мед. н., професор; І.А. БАЙДАЛЮК
/Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ/

Сучасна терапія хронічного вірусного гепатиту С: які можливі побічні ефекти нас очікують?

Резюме

Современная терапия хронического вирусного гепатита С: какие побочные эффекты нас ожидают?

А.К. Дуда, І.А. Байдалюк

Лечение гепатита С является одной из наиболее сложных проблем современной клинической медицины и, кроме того, затрагивает важные аспекты, поскольку является длительным и дорогостоящим. Ежегодно в рамках государственных программ всех развитых стран выделяются огромные средства, которые направляются на поиски путей повышения эффективности и разработки новых схем терапии этого заболевания. Основным и практически единственным действительно эффективным препаратом для терапии гепатита С в настоящее время является рекомбинантный альфа 2b-интерферон в сочетании с рибавирином. Однако такая терапия сопряжена с рядом осложнений, или побочных эффектов, которые возникают при лечении и часто являются причиной прекращения приема препаратов.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, противовирусная терапия, побочные эффекты

Summary

Treatment of Hepatitis C: Side Effects

А.К. Duda, І.А. Baydalyuk

Hepatitis C is one of the most difficult problems of modern clinical medicine and also addresses important issues, because it is time-consuming and costly. Each year, government programs of all countries to allocate huge funds that are directed to the search for ways to improve and develop new regimens of this disease. The main and almost the only truly effective drug for the treatment of hepatitis C is now the recombinant alpha 2b-interferon in combination with ribavirin. However, such therapy is associated with a number of complications or side effects that occur during treatment and often cause discontinuation.

Key words: hepatitis C, antiviral therapy, side effects

Вірусний гепатит С – надзвичайно поширене інфекційне захворювання, що є однією з головних причин хронічних дифузних захворювань печінки в усьому світі. До кінця 80-х рр. ХХ ст. його називали гепатит «ні А, ні В» з парентеральним механізмом передачі. Збудником є РНК-вмісний вірус гепатиту С (HCV). На сьогоднішній день відомо 6 генотипів вірусу, безліч субгенотипів і квазі-варіантів. Схематичну будову вірусу гепатиту С представлено на рисунку 1. За властивість до повільного, але неухильного прогресування, що часто призводить до летального наслідку, гепатит С прийнято називати «ласкавим убивцею» [1, 3, 9].

Офіційну реєстрацію та облік інфікованих гепатитом С розпочато набагато пізніше, ніж при інших вірусних гепатитах (в Україні – лише з 2003 р.). Поширеність гепатиту С у розвинених країнах сягає 2%. Припускається, що у світі налічується близько 500 млн осіб, інфікованих гепатитом С, в Україні – від 1 до 3 млн, деякі вважають, що ця цифра насправді становить близько 8% населення. Щорічно у світі 3–4 млн осіб інфікуються вірусом гепатиту С. Близько 150 млн людей хронічно інфіковані і піддаються ризику розвитку цирозу печінки і/або раку печінки. Кожного року понад 350 тисяч осіб помирають від пов'язаних з гепатитом С захворювань печінки. Приблизно у 75–85%

нещодавно інфікованих людей розвивається хронічне захворювання, а у 60–70% хронічно інфікованих людей розвивається хронічне захворювання печінки; у 5–20% розвивається цироз, а 1–5% – помирають від цирозу або раку печінки. У 25% пацієнтів із раком печінки первинною причиною є гепатит С [4, 11, 21].

Ця інфекція поширена в усьому світі (рис. 2). У число країн з високими показниками хронічної інфекції входять Єгипет (15%), Пакистан (4,8%) і Китай (3,2%) [2, 8].

Лікування гепатиту С є однією з найбільш складних проблем сучасної клінічної медицини і, крім того, торкається важливих соціальних аспектів, оскільки є тривалим і дорогим. Щорічно в рамках державних програм усіх розвинених країн витрачаються величезні кошти, які спрямовуються на пошуки шляхів підвищення ефективності і розробку нових схем терапії цього захворювання. У 1991 році для лікування було запропоновано інтерферон- α , але його ефективність не виправдала очікувань. Основним і практично єдиним дійсно ефективним препаратом для терапії гепатиту С на даний час є рекомбінантний альфа 2b-інтерферон у поєднанні з рибавирином. На сьогодні для прийому спільно з рибавирином схвалено дві форми пегільованого інтерферону: альфа-2a

(Pegasis) і альфа-2b (ПегІнtron) (з 2001 р.). Курс терапії становить 24–48 тижнів [3, 7, 14].

При використанні цих комбінацій повного звільнення від гепатиту С вдається домогтися в середньому у 54–56% пацієнтів з гепатитом, у ВІЛ-позитивних людей ця цифра становить близько 40%. Успішність лікування багато в чому залежить від генотипу гепатиту С, найкраще піддається лікуванню 2-й та 3-й генотипи вірусу (до 76–88% вірогідність вилікування), значно гірше – 1-й генотип (до 50%) [4, 10, 19, 31].

При цьому слід підкреслити, що терапія гепатиту С складна і пов'язана з низкою проблем:

- повна елімінація вірусу досягається в середньому лише у 30–50% пацієнтів;
- висока вартість одного курсу лікування, а часто і необхідність їх кількоразового повторення;
- значний відсоток рецидивів захворювання після відміни терапії;
- швидкий розвиток резистентності до препарату;
- виражені побічні ефекти, що в ряді випадків викликають необхідність його відміни.

Проте це успішність лікування, доведена у клінічних випробуваннях. На практиці результати не так вражають. Для досягнення вірусного навантаження гепатиту С, що не визначається, ключовим фактором є правильність дозування і регулярність прийому препаратів. Дотримання режиму терапії називається комплаєнсом (прихильністю) [12, 17, 32]. Головною причиною відсутності прихильності (тобто недотримання режиму терапії) у випадку з гепатитом С виявляються побічні ефекти, проблеми з переносимістю препаратів. Отже, для того щоб досягти кращих показників у лікуванні людей з гепатитом С, необхідно краще знати побічні ефекти і токсикози, що виникають під час терапії [6, 8, 15].

Нижче подано найбільш поширені токсикози і побічні ефекти, що виникають під час комбінованої терапії пегільованим інтерфероном і рибавірином у людей з гепатитом С, а також способи зниження або усунення цих небажаних дій [5, 13, 18].

Найбільш поширені побічні ефекти терапії пегільованим інтерфероном і рибавірином включають: симптоми, що нагадують грип, хронічну втому, алопецію (випадіння волосся), депресію та інші нейропсихічні розлади, шкірні висипання, кашель, безсоння, втрату апетиту, базедову хворобу, подразнення від ін'єкцій, порушення зору, анемію, нейтропенію і тромбоцитопенію. У рідких випадках спільне застосування альфа-інтерферону і рибавіріну супроводжується колітом, панкреатитом і легеневиими захворюваннями [9, 16, 28].

Рибавірин може призводити до вроджених вад розвитку і/або загибелі плоду. Тому в період пегінтерферонової-рибавіринової терапії слід вжити максимум заходів для запобігання вагітності у жінок-пацієнтів або жінок, які є партнерами пацієнтів-чоловіків. Не можна розпочинати терапію рибавірином без негативного тесту на вагітність [7, 19]. В ході лікування і протягом шести місяців після його завершення пацієнти повинні одночасно користуватися як мінімум двома ефективними способами контрацепції одночасно. До початку лікування обов'язково потрібна консультація гінеколога з питання підбору протизаплідних засобів. При цьому слід здійснювати щомісячні тести на вагітність [11, 29].

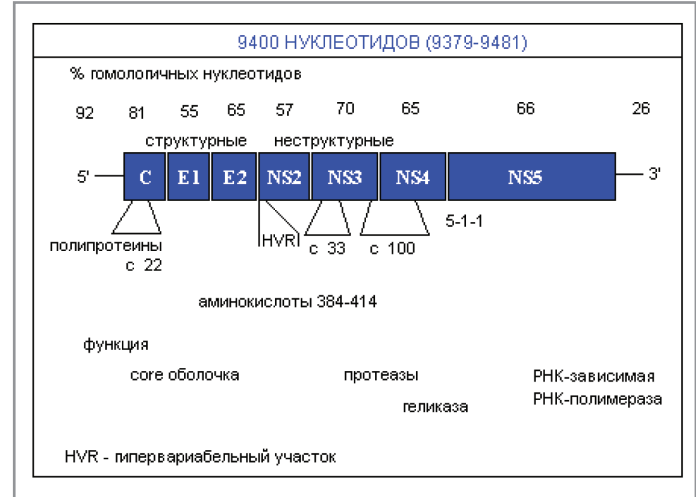


Рис. 1. Схематична будова вірусу гепатиту С

Симптоми, що нагадують грип

При комбінованій терапії зазвичай характерні симптоми, що нагадують грип. Це підвищення температури, озноб, біль у м'язах, головний біль, слабкість, загальне нездужання. Такі симптоми, як правило, виявляються через деякий час (від 2 до 24 годин) після ін'єкції інтерферону. Грипоподібні симптоми зазвичай найбільш яскраво виражені на початку курсу лікування і поступово знижуються по мірі адаптації організму до препарату. Якщо робити ін'єкцію інтерферону на ніч, це може зменшити небажані дії препарату [26]. Якісне збалансоване харчування і регулярні фізичні вправи можуть зменшити хронічну втому, пов'язану з лікуванням. Комбінована терапія може призводити до зневоднення організму, тому пацієнтам слід випивати склянку води кожні 3–4 години, що часто допомагає зняти грипоподібні симптоми.

Необхідно уникати шуму, яскравого світла, виключити з раціону алкоголь, кофеїн та їжу, що містить тирамін і фенілаланін. Це допоможе уникнути головного болю. Загальне нездужання, головний біль і м'язовий біль можуть бути зменшені за допомогою прийому нестероїдних протизапальних засобів, наприклад ібупрофену. Якщо головний біль триває, лікуючому лікарю слід шукати інші засоби.

Диспептичні розлади

Лікування може бути ускладнене нудотою, втратою апетиту і діареєю. Рибавірин може викликати нудоту при вживанні натще, тому приймати його потрібно під час їди. Для профілактики проблем з травленням краще приймати їжу часто, але невеликими порціями. Нудота може бути також спровокована жирною їжею, яку краще виключити з раціону. Якщо скарги на нудоту продовжуються, можна вдаватися до таких препаратів, як ондансетрон або метеразин.

При діарейі необхідно з'ясувати, який із препаратів її викликав. Якщо діарея стала реакцією на інтерферон, пацієнту слід споживати якомога більше рідини, приймати препарати проти діарейі,

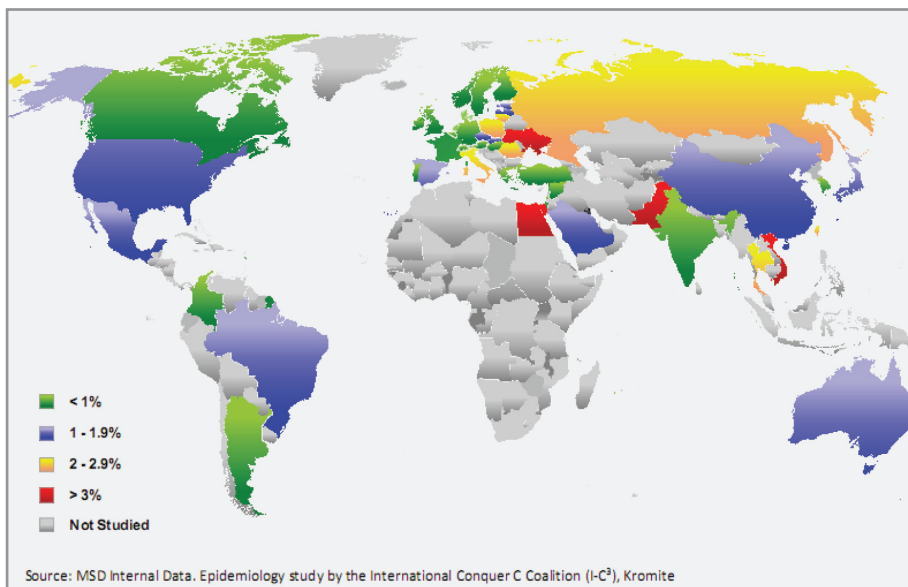


Рис. 2. Поширеність HCV інфекції у світі за даними на 2010 рік

включити в раціон банани, рис, яблучне пюре і підсмажений хліб [16].

Діарея, нудота і втрата апетиту також можуть призвести до істотної втрати маси тіла. Якщо протягом кількох тижнів пацієнт втрачає понад 800 г щотижня, слід вдатися до агресивного застосування перерахованих вище засобів.

У період лікування засвоєння вітамінів може знизитися. Тому пацієнтам у період терапії рекомендується прийом полівітамінних препаратів, які не містять залізо, щоб поповнити можливу нестачу вітамінів [7].

Подразнення від ін'єкцій

Подразнення від ін'єкцій пегільованого інтерферону найчастіше проявляється у випадках застосування пегінтерферону альфа-2b (ПегІнtron). Подразнення може виглядати неестетично, але рідко стає причиною відмови від терапії. З метою зменшення можливого подразнення перед ін'єкцією рекомендується прикласти до місця ін'єкції лід, після обробки місця ін'єкції спиртом – дати йому висохнути і стежити за тим, щоб інтерферон для ін'єкції був кімнатної температури.

Під час ін'єкції голка повинна вводитися під кутом від 45 до 90 градусів. Після ін'єкції потрібно не торкатися місця уколу. Ін'єкції пегільованого інтерферону проводяться 1 раз на тиждень, тому рекомендується намітити 6–8 місць для ін'єкції на тілі, це дозволить мінімізувати місцеву реакцію та дозволить місцю ін'єкції повністю загоїтися [8, 19].

Випадіння волосся (алопеція)

Терапія може призвести до випадіння волосся, але зазвичай воно є помірним. Алопеція при терапії гепатиту С зовсім не схожа ні на серйозну втрату волосся при хіміотерапії раку, ні на обли-

сіння за чоловічим типом. Зазвичай збільшення випадіння волосся помітно тільки при митті голови і розчісуванні волосся. Дуже важливо розуміти, що це тимчасове явище, і після завершення терапії нормальний ріст волосся відновиться. Проте випадіння волосся може бути симптомом порушення роботи щитовидної залози, тому всім пацієнтам, які скаржаться на цей симптом, слід провести обстеження для визначення функції щитовидної залози. Можна мінімізувати алопецію, якщо коротко стригти волосся, сушити його рушником, а не феном, уникати зайвих хімічних засобів для волосся [28]. Багато пацієнтів повідомляли, що успішно боролися з цією побічною дією за допомогою засобів для волосся.

Безсоння

Однією з найпоширеніших скарг під час комбінованої терапії є нездатність виспатися і безсоння. Щодо цієї побічної дії слід вживати негайних заходів, оскільки в іншому випадку це призведе до тривожності, дратівливості і зниження якості життя. Порушення сну також часто є першим симптомом депресії, всі люди з безсонням мають проходити діагностику депресії. Якщо у людини немає інших симптомів депресії, необхідно боротися безпосередньо з безсонням. Головною запорукою успішної боротьби з безсонням є гігієна сну. Потрібно обмежити вживання кофеїну та алкоголю – ці речовини заважають засипанню і можуть викликати часті пробудження вночі. Пацієнтам рекомендується йти спати, тільки якщо вони відчують дрімоту, а також дотримуватися жорсткого режиму сну. Потрібно уникати будь-якого сну в денний час. Бажано розслабитися і готуватися до сну як мінімум за годину. При цьому дуже ефективні різні техніки релаксації, такі як йога і біологічний зворотний зв'язок. Спальню і ліжко краще використовувати тільки під час сну [24]. Якщо всі ці заходи сприятимуть позитивному результату, застосовують снодійні лікарські засоби.

Депресія

Найбільш частою причиною припинення терапії є нейропсихічні симптоми, наприклад депресія. У двох великих дослідженнях на цю тему появу депресії у пацієнтів відзначено відповідно у 31% і 21% випадків. Багато ВІЛ-інфікованих осіб вже страждають на депресію, а лікування у них гепатиту С може призвести до посилення її проявів. Зазвичай симптоми депресії проявляються протягом перших чотирьох тижнів з початку лікування, хоча вона може початися у будь-який період терапії.

Депресія проявляється цілим спектром різних симптомів. Згідно з поточною класифікацією захворювань DSM-IV депресія – це пригнічений настрій і/або втрата інтересу, що тривають більше двох тижнів і супроводжуються принаймні чотирма з таких ознак: зміни апетиту або маси тіла, безсоння або підвищена сонливість,

хронічна втома або втрата енергії, підвищена психомоторна активність або загальмованість, почуття власної непотрібності і провини, зниження уваги або думки про самогубство.

Характерними симптомами депресії є безсоння, дратівливість, зниження уваги, зміни звичного характеру харчування, що призводять до різкого зниження або набору маси, втрата інтересу до сексу, нездатність отримувати задоволення навіть від раніше улюблених занять. Саме тому важливо при появі цих змін поведінки проводити діагностику депресії [8, 20, 29].

Депресія лікується як за допомогою бесід із психотерапевтом, так і за допомогою ретельно підібраних медикаментозних засобів. Найбільш «популярними» препаратами проти депресії за наявності гепатиту С є інгібітори зворотного захоплення серотоніну, такі як флуоксетин, сертралін, пароксетин і циталопрам.

Анемія

Рибавірин – синтетичний нуклеозидний аналог, який трансформується у його активну трифосфорилатну форму рибавірин трифосфат за допомогою аденозинкінази всередині еритроцитів. В еритроцити він проникає за допомогою нітробензилтіоінозинчутливого нуклеозидного трансферу. Фосфорильовані форми рибавірину накопичуються в еритроцитах. Для виведення із клітини рибавірин має бути дефосфорильований. Проте в еритроцитах відсутні дефосфорилуючі ферменти, тому рибавірин накопичується в них. 87% рибавірину всередині еритроцитів існує у формі фосфорильованого метаболіту, а його період напіввиведення з еритроцитів становить більше 40 днів порівняно з 24 годинами з плазми [11, 16]. Таке накопичення всередині еритроцитів призводить до виснаження аденозинтрифосфату, оксидативного стресу та оксидативного пошкодження мембран еритроцитів з розвитком позасудинного гемолізу та анемії відповідно. Це призводить до хронічної втоми і може викликати біль у ділянці серця, задишку або навіть серцевий напад. Падіння рівня гемоглобіну залежить від дози рибавірину. У багатьох пацієнтів рівень гемоглобіну в перші вісім тижнів лікування падає до 3–4 г/дл. При клінічних дослідженнях виражена анемія відзначалася у 13–22% пацієнтів.

Звичайний метод боротьби з анемією – зниження дози рибавірину. Пацієнтам, у яких в анамнезі не було серцевих захворювань, доза рибавірину знижується на 200 мг (або одну таблетку), якщо рівень гемоглобіну падає нижче 10 г/дл. Якщо рівень гемоглобіну знизився нижче 8,5 г/дл, прийом рибавірину припиняють.

Якщо у пацієнта до початку терапії були серцеві захворювання, прийом рибавірину скорочують, якщо рівень гемоглобіну впав більше ніж на 2 г/дл за останні 4 тижні. Якщо рівень гемоглобіну не піднімається вище 12 г/дл, незважаючи на зниження дозування, прийом рибавірину припиняють.

Останнім часом з'явилися дані про те, що будь-які зниження дози рибавірину негативно позначаються на результатах лікування. Отже, необхідно шукати інші способи боротьби з анемією і намагатися не знижувати дозування рибавірину. Тому зараз широко застосовують призначення еритропоетину як додаткового препарату, хоча його застосування офіційно поки не схвалено. Еритропоетин – ін'єкційний препарат, що дозволяє підняти рівень гемоглобіну на 40 000–60 000 одиниць на тиждень. Прийом

цього засобу дозволяє усунути анемію і надзвичайно покращує якість життя пацієнта [22, 25].

Нейтропенія

Пегільовані інтерферони можуть викликати нейтропенію та тромбоцитопенію – значне зниження кількості нейтрофілів та тромбоцитів. Цей побічний ефект частіше викликається саме пегільованими інтерферонами, ніж звичайними, і відзначається у 18–20% пацієнтів, часто приводячи до переривання терапії.

Альфа-інтерферон має виражену супресивну дію на кістковий мозок. Тому пацієнти з порушеною функцією кісткового мозку, цитопенією (кількість тромбоцитів <75 000 клітин/мкл, нейтрофілів <1000 клітин/мкл) повинні лікуватися з обережністю і з частим моніторингом показників гемограми.

Якщо кількість нейтрофілів знизилася <0,75 10⁹/л, а тромбоцитів <50 000 в 1 мкл (у разі використання ПегІФН -2а) і <80 000 в 1 мкл (при ПегІФН -2b), дозу пегільованого інтерферону слід зменшити на 50%. Якщо кількість нейтрофілів знижується <0,50 10⁹/л, а тромбоцитів <25 000 (ПегІФН -2а) і <50 000 (ПегІФН -2b) в 1 мкл, терапію слід перервати. Зазвичай кількість нейтрофілів відновлюється в наступні 4 тижні. Враховуючи ризик нейтропенії, деякі лікарі рекомендують прийом фактора стимуляції гранулоцитів (G-CSF). На даний момент ефективність цього препарату не доведена у клінічних випробуваннях, хоча клінічний досвід показує ефективність препарату в певних ситуаціях. При тяжкій тромбоцитопенії рекомендують застосування замісної терапії тромбоцитарною масою [22].

Легеневі захворювання

Наслідком комбінованої терапії гепатиту С можуть стати порушення функції легень, наприклад, утруднене дихання. Якщо з'являється кашель, пацієнти повинні пройти обстеження з метою виключення таких захворювань, як пневмонія або легеневий фіброз. Якщо причину кашлю не виявлено, необхідно збільшити кількість вживаної рідини, уникати подразнення легень цигарковим димом, використовувати зволожувач повітря, а також протикашльові препарати, які полегшують цей симптом.

Утруднене дихання – інший симптом, який може стати наслідком комбінованої терапії. У цьому випадку необхідно виключити анемію, яку міг викликати рибавірин [21]. Якщо утруднене дихання спостерігається за відсутності анемії, потрібно провести обстеження з метою виключення пневмонії.

Дисфункція щитовидної залози

Пегільований інтерферон може призводити до надмірної або недостатньої функції щитовидної залози. Під час лікування і в наступні 6 місяців необхідно контролювати функцію щитовидної залози. Слід знати, що порушення функції щитовидної залози внаслідок противірусної терапії можуть бути незворотними. Так, пацієнтам, у яких функція щитовидної залози залишиться зниженою, потрібний постійний пожиттєвий прийом гормонів щитовидної залози [18].

Офтальмологічні проблеми

Негативною реакцією на прийом пегільованого інтерферону і рибавіріну іноді стають проблеми із зором. Люди, схильні до таких офтальмологічних захворювань, як ретинопатія (особливо за наявності цукрового діабету або артеріальної гіпертензії), повинні пройти обстеження у офтальмолога перед початком терапії, а також обстеження під час лікування. При будь-яких скаргах на погіршення зору слід негайно звернутися до лікаря [27].

Інші побічні ефекти

Є поодинокі дані про декілька інших станів, які може викликати пегільований інтерферон. Протягом 12 тижнів від початку терапії у поодиноких випадках відзначається виразковий, геморагічний або ішемічний коліт, який зазвичай проявляється болем у животі, кривавою діареєю і підвищеною температурою тіла. Також відомі випадки розвитку панкреатиту. У подібних випадках терапія негайно припиняється і пацієнт направляється до відповідного фахівця.

Високий рівень побічних ефектів, що призводять до зниження якості життя, зумовлює той факт, що майже 60% хворих з хронічним гепатитом С починають вдаватися до альтернативних методів лікування. На сьогодні альтернативних напрямом стало застосування інгібіторів протеази NS3-4A телупревіру і боцепревіру, розроблених з метою лікування вірусу гепатиту з генотипом 1. Проте монотерапія цими препаратами виявилася непрактичною через швидке формування стійких варіантів вірусу [29].

Як вихід зі становища виникає ідея поєднати два сильні протівірусні препарати прямої дії з різною стійкістю, що не співпадає за профілем. Ключовим фактором такого поєднання є здатність зазначеної комбінації препаратів досягти стійкої вірусологічної відповіді без використання інтерферону [26].

В даний час завдяки швидкому розвитку препаратів багатьох класів стало можливим перевірити дану концепцію. За допомогою призначення комбінації перорального інгібітора вірусної протеази та інгібітора NS5A протягом 24 тижнів дослідники досягли стійкої вірусологічної відповіді у 36% пацієнтів, які не реагували на терапію пегінтерфероном і рибавірином, що попередньо проводилася. Дійсно, терапія інгібітором нуклеотидної полімерази в поєднанні з рибавірином у нещодавно проведеному дослідженні дозволила отримати у пацієнтів з 2-м та 3-м генотипом вірусу гепатиту С разюче високу частоту стійкої вірусологічної відповіді.

З урахуванням високої частоти розвитку індукованої рибавірином анемії на фоні комбінованої протівірусної терапії вірусного гепатиту С в даний час розроблені і проходять клінічні випробування різні препарати, альтернативні рибавіріну. Це близькі до рибавіріну за ефективністю, але з поліпшеним профілем безпеки левовірін і вірамідін, які є попередниками або проліками рибавіріну. Вже отримані попередні обнадійливі результати, проте остаточні дані будуть опубліковані після завершення дослідження.

Тому лікування пегільованим інтерфероном і рибавірином, як і раніше, залишається необхідним, а побічні ефекти потрібної терапії можуть виявитися навіть більш тяжкими, ніж при терапії лише пегільованим інтерфероном і рибавірином [31].

Висновки

У той час як комбінована терапія пегільованим інтерфероном і рибавірином є найбільш ефективним способом лікування гепатиту С, який може зумовити позбавлення від вірусу, її токсичність і побічні ефекти залишаються головним чинником, що обмежує ефективність даного методу. Також велике занепокоєння лікарів викликають пацієнти, які вдаються до альтернативних методів лікування, щоб відкласти або уникнути прийому традиційної терапії гепатиту. Кращий контроль і боротьба з побічними ефектами, велика поінформованість пацієнта і його безпосередня участь у прийнятті рішень, можуть допомогти у боротьбі з цією проблемою.

У майбутньому будемо сподіватися на підтвердження ефективності препаратів, які знаходяться на етапі розробки, лабораторних і клінічних випробувань, як альтернативу інтерфероноворибавіриновій терапії.

Зараз ми знаходимося на порозі революції у лікуванні гепатиту С, яка значно підвищить ефективність протівірусної терапії за рахунок істотного збільшення числа сприйнятливих до лікування пацієнтів. Ще ніколи до цього часу не було більш хвилюючого моменту для пацієнтів і лікарів, які борються з цим «ласкавим вбивцею».

Список використаної літератури

1. Afdhal N., Dieterich D., Pockros P. et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 126. – P. 1302–1311.
2. Barbaro G., Grisorio B., Fruttaldo L. et al. Good safety profile and efficacy of leucocyte interferon-alpha in combination with oral ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C: a multicentre, randomised, controlled study // *BioDrugs*. – 2003. – Vol. 17 (6). – P. 433–439.
3. Dev A., Patel K., Muir A., McHutchison J.G. Erythropoietin for ribavirin-induced anemia in hepatitis C: more answers but many more questions // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98 (11). – P. 2344–2347.
4. El-Serag H., Kunik M., Richardson P., Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 123 (2). – P. 476–482.
5. Ferenci P. Peginterferon alfa-2a (40 kD) (Pegasys) for the treatment of patients with chronic hepatitis C // *Int. J. Clin. Practice*. – 2003. – Vol. 57, №7. – P. 610–615.
6. Fried M.W., Hadziyannis S.J. Treatment of chronic hepatitis C infection with peginterferons plus ribavirin // *Seminars in Liver Disease*. – 2004. – Vol. 24 (Suppl. 2). – P. 47–54.
7. Fried, M.W. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347 (13). – P. 975–982.
8. Gleason O., Yates W., Philipsen M. Major depressive disorder in hepatitis C: an open-label trial of escitalopram // *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 7 (5). – P. 225–230.
9. Hepatitis C. // *Wkly Epidemiol. Rec.* – 2011. – Vol. 86 (41). – P. 445–447.
10. Jacobson I.M. et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364 (25). – P. 2405–2416.
11. Lindahl K., Schvarcz R., Bruchfeld A., Stahle L. Evidence that plasma concentration rather than dose per kilogram body weight predicts ribavirin-induced anemia // *J. Viral. Hepat.* – 2004. – Vol. 11. – P. 84–87.
12. Manns M., McHutchison J., Gordon S. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358 (9286). – P. 958–965.
13. Manns M.P. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis: a randomised trial // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358 (9286). – P. 958–965.
14. McHutchison J., Manns M., Lon-go D. Definition and management of anemia in patients infected with hepatitis C virus // *Liver Int.* – 2006. – Vol. 26. – P. 389–398.
15. Oppenheim Y., Ban Y., Tomer Y. Interferon induced autoimmune thyroid disease (AITD): a model for human autoimmunity // *Autoimmun. Rev.* – 2004. – Vol. 3. – P. 388–393.
16. Stefan Zeuzem, Moises Diago, Edward Gane et al. Использование пегинтерферона альфа-2а (молекулярная масса 40кД) и рибавирина

- при хроническом гепатите С, протекающем без повышения уровня аминотрансфераз в сыворотке крови // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2008. – Т. 1, №2. – С. 132–139.
17. Swain M.G. et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139 (5). – P. 1593–601.
 18. Watson J. Prospects for hepatitis C virus therapeutics: levovirin and viramidine as improved derivatives of ribavirin // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. – 2002. – Vol. 3 (5). – P. 680–683.
 19. Yachimski P., Chung R. Erythropoietin for treatment-related anemia in persons with hepatitis C – questions remain // *AIDS Read*. – 2004. – Vol. 14. – P. 568–569.
 20. Zeuzem S. et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection // *N. Eng. J. Med*. – 2011. – Vol. 364 (25). – P. 2417–2428.
 21. Абдурахманов Д.Т. Новые препараты в лечении хронического гепатита С // *С. Фарматека*. – 2010. – №15. – С. 50–53.
 22. Бакулин И.А., Шарбанов А.С., Моляренко Е.В. Тромбоцитопения у больных вирусным гепатитом С // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2010. – №5. – С. 52–58.
 23. Боброва И.А., Боброва А.О., Шевчук В.Б. Тактика применения препарата «Пегасис» при хроническом гепатите С // *Сучасна гастроентерологія*. – 2006. – №1 (27).
 24. Вашакидзе Э.Т. et al. Побочные эффекты комбинированной противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С // *Georgian. Med. News*. – 2007. – №148–149. – С. 26–28.
 25. Головченко А.И. Коррекция побочных эффектов противовирусной терапии при хроническом вирусном гепатите С // *Газета «Новости медицины и фармации»*. *Гастроэнтерология*. – 2009. – №279 (темат. выпуск).
 26. Заплотная А.А. Коррекция анемии у пациентов, находящихся на комбинированной противовирусной терапии по поводу хронического вирусного гепатита С // *Газета «Новости медицины и фармации»*. *Инфекционные болезни, гепатология*. – 2009. – №281 (темат. выпуск).
 27. Лопаткина Т.Н. Новое в лечении хронических вирусных гепатитов // *Лечащий врач*. – 2007. – №1. – С. 11–14.
 28. Малый В.П., Звягинцева Т.Д., Титовский С.П. HCV-инфекция (острая и хроническая) клинико-патогенетические и терапевтические аспекты. – К., 2005. – 291 с.
 29. Огурцов П.П., Мазурчик Н.В. Депрессия при интерферонотерапии гепатита С: патогенез, диагностика и ведение. – 2006. – 285 с.
 30. Порохницький В.Г., Топольницький В.С. Вірусні гепатити. – К.: Книга-плюс, 2010. – С. 199–320.
 31. Степанов Ю.М. Вопросы современной тактики лечения вирусных гепатитов // *Газета «Новости медицины и фармации»*. *Гастроэнтерология*. – 2009. – №294 (темат. выпуск).
 32. Чухалова И.В. Опыт применения комбинированной терапии пегинтерфероном альфа-2а и рибавирином у пациентов с особенностями течения хронического вирусного гепатита С // *Газета «Новости медицины и фармации»*. *Гастроэнтерология*. – 2009. – №279 (темат. выпуск).