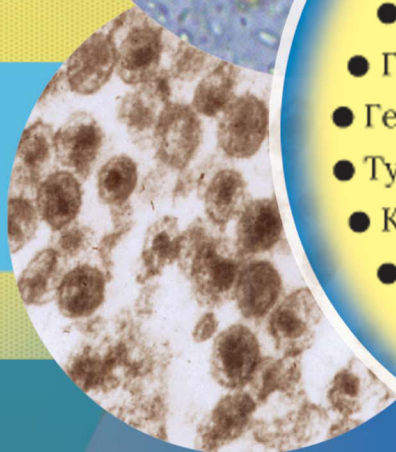
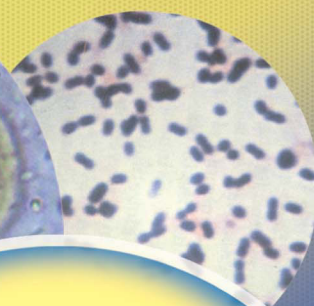
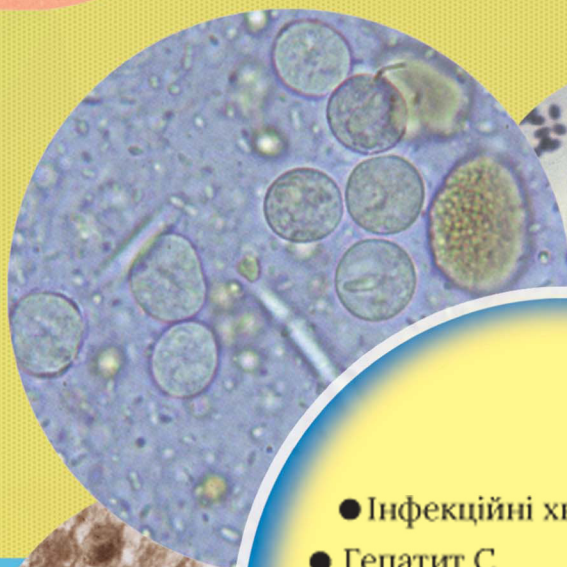




ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

3(81)2015

ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ



- Інфекційні хвороби в Україні
- Гепатит С
- Герпетична інфекція
- Туберкульоз легень
- Криптококовий менінгіт
- Побічна дія антибіотиків

ISSN 1681-2727



9 771681 272000

© Копча В.С., Пришляк О.Я., Дубинська Г.М., Шкурба А.І., 2015
УДК 616.36-002.14-022.7:578.891-085.282.8

В.С. Копча, О.Я. Пришляк, Г.М. Дубинська, А.І. Шкурба

АЛЬФАПЕГ® (ИНТЕРФЕРОН α -2b): ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЗА ОЦІНКОЮ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
Івано-Франківський національний медичний університет, Полтавська стоматологічна академія,
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця (м. Київ)

На підставі порівняльного аналізу за опублікованими результатами лікування хворих на хронічний гепатит С (ХГС) підтверджено переважачу ефективність застосування вітчизняного препарату Альфапег® порівняно з іншими лікарськими засобами на основі пегінтерферону α -2b за такими клінічними критеріями: стійка вірусологічна відповідь, у т.ч. й відповідно до генотипу HCV; ризик розвитку побічних реакцій, що призвели до припинення лікування; ризик розвитку побічних реакцій з боку психіки і дерматологічних проявів; ризик смертності (з будь-якої причини) та захворювань, опосередкованих патологією печінки.

Дані мета-аналізу підтверджують подібну або навіть вищу ефективність Альфапегу® порівняно з проаналізованими пегільованими інтерферонами. На підставі цього можна припустити, що Альфапег® має аналогічні фармакокінетичні показники.

Зважаючи на високий комплайєнс за рахунок зручності частоти застосування (1 раз на тиждень), максимальну протівірусну ефективність і можливість індивідуального підбору дози, відносно високий рівень безпеки застосування, препарат Альфапег® рекомендується для комплексного лікування хворих на ХГС.

Ключові слова: хронічний гепатит С, порівняльний аналіз, ефективність, безпека лікування, пегільовані інтерферони, альфапег.

За оцінками вчених, близько 170 млн людей у світі хворі на хронічний гепатит С, а від 3 до 4 млн осіб щороку інфікуються збудником цієї недуги [1]. У більшості пацієнтів гострий гепатит С перебігає безсимптомно, тож виявлення інфікування вірусом гепатиту С (HCV) зазвичай асоціюється з хронічною фазою хвороби [2]. Близько 85 % інфікованим HCV не вдається позбутися від вірусу, у зв'язку з чим вони стають хронічними носіями. Як повідомляється, у 5-20 % таких осіб розвивається цироз печінки протягом приблизно 20-25 років [3, 4]. У

2-4 % пацієнтів з вираженим фіброзом або цирозом печінки розвивається гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) [5, 6]. Крім того, ХГС є найчастішим показанням для трансплантації печінки [7].

HCV є представником РНК-вірусів, вкритих оболонкою, що належить до роду *Hepacivirus*, родини *Flaviviridae* [8]. Існує шість генотипів вірусу гепатиту С, які відрізняються один від одного послідовністю нуклеотидів майже на 30 % та мають значну кількість підтипів, що постійно зростає [9]. Генотипи вірусу гепатиту С відрізняються за географічною локалізацією [10]. Хоча генотип вірусу не впливає на перебіг недуги, він дає можливість прогнозувати ймовірність вірусологічної відповіді на лікування, а в багатьох випадках зумовлює тривалість лікування [11].

Оскільки ХГС-інфекція є однією з основних причин хронічних захворювань печінки, пошук ефективних методів лікування залишається важливим завданням гепатології. Метою лікування хворих на ХГС є запобігання розвитку ускладнень, що можливо лише при успішній етіотропній терапії [12]. Відповідно лікування спрямоване на досягнення вірусологічної відповіді, яка визначається як відсутність РНК HCV у сироватці крові, вимірюється за допомогою чутливого тесту через 6 міс. після закінчення лікування (тобто стійка вірусологічна відповідь).

Більшість рандомізованих клінічних випробувань, перш за все, спрямовані на оцінку стійкої вірусологічної відповіді, яка є сурогатним маркером, а не на вивчення результатів, які можуть мати значення для більшості пацієнтів і лікарів, зокрема смертність (від будь-якої причини), розвиток і перебіг хвороб, опосередкованих захворюванням печінки, прогресування ГЦК та ін. [13].

Одними з перших засобів лікування вірусного гепатиту в середині 80-х років були інтерферони завдяки їх протівірусній, протипухлинній та імуномодулювальній активності.

Монотерапія інтерфероном забезпечує стійку вірусологічну відповідь у менш ніж 20 % пацієнтів [14]. Сучасна стратегія лікування хворих на ХГС базується на комбінованому застосуванні інтерферонів і рибавіріну, тому що приводить до пригнічення вірусної реплікації, зниження активності хронічного гепатиту і запобігання прогресуванню захворювання в цироз печінки і ГЦК. Тож запровадження комбінованої терапії інтерфероном з рибавірином вважається великим досягненням у зв'язку із суттєвим ефектом на розвиток стійкої вірусологічної відповіді у близько 40 % раніше пролікованих пацієнтів [15].

Протипоказаннями до противірусної терапії хворих на ХГС є декомпенсований цироз печінки, супутні тяжкі захворювання легень, нирок, серцево-судинної системи, декомпенсований цукровий діабет, аутоімунний гепатит і значні вірусіндуковані імунні порушення, захворювання щитоподібної залози, що не коригуються лікарськими засобами, цитопенічний синдром (тромбоцитопенія менше 100 000, лейкоцитопенія менше 3 000), психічні захворювання, у тому числі в анамнезі, а також судомний синдром, вагітність.

При монотерапії інтерфероном і комбінованій терапії з рибавірином нерідко виникають побічні реакції (ПР), які можуть бути протипоказанням або повинні враховуватися в особливих групах пацієнтів. Такі ПР включають значну цитопенію, тяжку депресію, психічні стани, захворювання серця та діабет. Перед початком лікування важливо мати результати контрольних досліджень функції печінки, а також дані лабораторно-інструментальних досліджень крові, базового рівня маркерів РНК і генотипу вірусу. Для пацієнтів з кардіологічною та офтальмологічною патологією необхідно провести додаткові дослідження з метою виключення ретинопатії, особливо у хворих з діабетом або артеріальною гіпертензією в анамнезі.

Не так давно у лікуванні хворих на вірусні гепатити стався суттєвий прорив, коли вдалося отримати пегільовані інтерферони. Пегілювання означає приєднання молекул поліетиленгліколю (ПЕГ) до молекули інтерферону, що зменшує швидкий кліренс цього білка крізь нирки за рахунок збільшення його гідродинамічного об'єму; запобігає імуногенності (діючи на різних рівнях); зменшує агрегацію білка внаслідок відштовхування між пегільованими поверхнями; а також збільшує термостабільність білків [16].

Застосування різних способів пегілювання інтерферону індукуює появу різних фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей. Так, пегінтерферон α -2a має вищу молекулярну масу (40 кДа проти 12 кДа), триваліший період напіввиведення, нижчий об'єм розподілу в організмі та інші шляхи виведення. Пегілят і його

кон'югати переважно виводяться через нирки, тож швидкість екскреції значно знижується при молекулярній масі понад 40 кДа (пегінтерферон α -2a переважно виводиться печінкою, а пегінтерферон α -2b – нирками) [16-18].

Таким чином, у результаті пегілювання подовжується час циркуляції молекули інтерферону в крові пацієнта. Це дає можливість значно зменшити дозу лікарського засобу, вводити препарат тільки один раз на тиждень, що позитивно впливає на психологічний настрій пацієнтів перед початком і під час лікування [19].

При поєднанні щотижневих підшкірних ін'єкцій пегінтерферону- α і рибавіріну перорально вдалося досягти загалом найвищої частоти розвитку стійкої вірусологічної відповіді – 56 % [12]. Це, як і раніше, є стандартом медичної допомоги для більшості пацієнтів відповідно до рекомендацій Американської та Європейської асоціацій з вивчення захворювань печінки [12, 20]. За рекомендацією погоджувальної конференції Європейської асоціації з вивчення печінки, хворим з вперше встановленим діагнозом хронічного гепатиту С і показаннями до лікування необхідно призначати комбінацію пегільованого інтерферону з рибавірином на такі терміни: 6 місяців при генотипах 2 і 3, 6 місяців при генотипі 1 і низькому рівні віремії, 12 місяців при генотипі 1 і високому рівні віремії.

У пацієнтів, які отримували тривалу терапію пегінтерфероном, автори відзначали значніше зниження кількості хвороб, опосередкованих захворюваннями печінки, а також істотно нижчу летальність [21]. Тим не менше, приблизно у 75 % пацієнтів, які отримували терапію пегінтерфероном- α або інтерфероном- α , спостерігався розвиток однієї чи декількох ПР (наприклад, грипоподібні симптоми, депресія, нейтропенія, тромбоцитопенія тощо) [12].

Згідно з даними літератури, більшість ПР при застосуванні пегільованих інтерферонів були легкими або середнього ступеня тяжкості і не вимагали змін терапії. Найчастішими ПР були біль голови та міалгії, біль і запалення в місці ін'єкції, підвищена втомлюваність, остуда, гарячка, фарингіт та інші грипоподібні симптоми, депресія, біль у суглобах, нудота, алопеція, м'язово-скелетний біль, дратливість, безсоння, діарея, біль у животі, астенія, зниження маси тіла, анорексія, відчуття тривоги, порушення концентрації уваги та запаморочення.

Менш частими ПР були свербіж, сухість шкіри, нездужання, пітливість, біль у правому підбер'ї, нейтропенія, лейкопенія, анемія, висип, блювання, сухість у роті, емоційна лабільність, нервозність, неспокій, задишка, сонливість, тиреоїдні розлади, біль у грудях, диспепсія, здуття живота, припливи, парестезії, кашель, збудження, синусит, артеріальна гіпертензія,

гіперестезія, затуманення зору, сплутаність свідомості, здуття живота, зниження лібідо, еритема, біль в очах, кон'юнктивіт, апатія, діарея, запор, менорагія, менструальні порушення.

При клінічних дослідженнях препаратів пегільованих інтерферонів рідко, але відзначали тяжкі або життєво небезпечні ПР з боку психіки, такі як суїцидальні спроби і суїцид, агресивна поведінка (іноді спрямована на оточуючих), психози та галюцинації.

При появі тяжких ПР або суттєвому погіршенні лабораторних показників рекомендовано проведення корекції (зменшення) дози препарату або припинення терапії до зникнення ПР.

Нині ліцензовано два продукти пегінтерферону: пегінтерферон α -2a, який складається з 40 кДа розгалуженого пегільованого ланцюга, що прикріплений до молекули інтерферону [18], і пегінтерферон α -2b, що складається з 12 кДа лінійного пегільованого ланцюга, зв'язаного з молекулою інтерферону [16, 17].

На фармацевтичному ринку України представлено такі препарати пегільованих інтерферонів:

I. Пегільований інтерферон α -2a (peginterferon alfa-2a):

а) ПЕГАСІС ПЕГ-інтерферон α -2a. Форма випуску: Розчин для ін'єкцій, 90 мкг/0,5 мл у попередньо наповненому шприці № 1. Виробник: Ф. Хоффманн-ЛяРош Лтд, Швейцарія. Номер реєстраційного посвідчення: UA/14223/01/01. Наказ МОЗ № 105 від 03.03.2015 р.

б) ПЕГФЕРОН ПЕГ-інтерферон α -2a. Форма випуску: Розчин для ін'єкцій по 180 мкг/1 мл у флаконах № 1, № 5. Виробник: ТОВ «Люм'єр Фарма», м. Київ (виробництво з пакування in bulk: Ф. Хоффманн-ЛяРош Лтд, Швейцарія (Базель); Ф. Хоффманн-ЛяРош Лтд, Швейцарія (Кайсерауст)), Україна. Номер реєстраційного посвідчення: 842/11-300200000. Наказ МОЗ № 665 від 24.09.2014 р.

II. Пегільований інтерферон α -2b:

а) ПЕГІНТРОН®. Форма випуску: Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій, 50 мкг/0,5 мл, або 80 мкг/0,5 мл, або 100 мкг/0,5 мл, або 120 мкг/0,5 мл, або 150 мкг/0,5 мл у флаконах № 1 у комплекті з розчинником (вода для ін'єкцій) по 0,7 мл в ампулах № 1; у двохкамерних шприц-ручках (редипен) № 1 в комплекті з голкою для ін'єкцій; у двохкамерних шприц-ручках (редипен) № 1 в комплекті з голкою для ін'єкцій та 2 серветками. Виробник: Шерінг-Плау (Брінні) Компані, Ірландія, власна філія Шерінг-Плау Корпорейшн, США/Мерк Шарп і Доум Інтернешнл ГмбХ, Ірландія/США/Сінгапур. Номер реєстраційного посвідчення: UA/2630/01/01; UA/2630/01/02; UA/2630/01/03; UA/2630/01/04; UA/2630/01/05. Наказ МОЗ № 461 від 03.08.2011 р.

б) СИЛАТРОН®. Форма випуску: Ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 200 мкг, або 300 мкг, або 600 мкг

у флаконі № 1 у комплекті з розчинником (вода для ін'єкцій) по 0,7 мл в ампулі № 1, стерильним шприцом, 2 голками для ін'єкцій та 1 тампоном для очищення. Виробник: Шерінг-Плау (Брінні) Компані, Ірландія Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія Шерінг-Плау, Франція. Номер реєстраційного посвідчення: UA/13085/01/01; UA/13085/01/02; UA/13085/01/03. Наказ МОЗ № 939 від 05.12.2014 р.

в) ЮНІТРОН. Форма випуску: Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 50 мкг/0,5 мл, або 80 мкг/0,5 мл, або 100 мкг/0,5 мл, або 120 мкг/0,5 мл, або 150 мкг/0,5 мл у флаконі у комплекті з розчинником (вода для ін'єкцій) по 0,7 мл в ампулі № 1 у картонній пачці; у двокамерній шприц-ручці (редипен) з 0,7 мл розчинника (вода для ін'єкцій) у комплекті з голкою для ін'єкцій та 2 серветками в картонній пачці (пакування із in bulk фірми-виробника Шерінг-Плау (Брінні) Компані, Ірландія, власна філія Шерінг-Плау Корпорейшн, США; Мерк Шарп і Доум Інтернешнл ГмбХ, Сінгапур). Виробник: ТОВ «Люм'єр Фарма», м. Київ, Україна. Номер реєстраційного посвідчення: UA/12589/01/01; UA/12589/01/02; UA/12589/01/03; UA/12589/01/04; UA/12589/01/05. Наказ МОЗ № 869 від 02.11.2012 р.

г) ПЕГ-ІНТЕРФЕРОН. Форма випуску: Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 50 мкг/0,5 мл, або по 80 мкг/0,5 мл, або по 100 мкг/0,5 мл, або по 120 мкг/0,5 мл, або по 150 мкг/0,5 мл у флаконах № 1, № 200. Виробник: Вірхоу Біотек Приват Лімітед, Індія. Номер реєстраційного посвідчення: UA/11046/01/01; UA/11046/01/02; UA/11046/01/03; UA/11046/01/04; UA/11046/01/05. Наказ МОЗ № 843 від 07.10.2010 р.

Вже більше 2 років тому був зареєстрований і дозволений до застосування новий вітчизняний медичний імунобіологічний препарат Альфапег® виробництва ТОВ «НВК «Інтерфармбіотек» – лікарська форма пегільованого інтерферону α -2b рекомбінантного людини. Його було одержано шляхом приєднання активованого поліетиленгліколю з молекулярною масою 20 кДа до молекули інтерферону α -2b рекомбінантного людини. Цей інтерферон синтезований клітинами кишкової палички на основі гену, що кодує продукт, ідентичний α -2b інтерферону людини, з використанням фагозалежної генно-інженерної біотехнології.

Альфапег® використовується в клінічній практиці для лікування хворих на хронічні гепатити В і С у вигляді монотерапії або комбінованої терапії з рибавирином.

Мета роботи – порівняльний аналіз результатів клінічних випробувань щодо ефективності та безпеки препарату Альфапег® з результатами проведених багаточисельних рандомізованих клінічних досліджень препаратів пегільованих інтерферонів у дорослих хворих на ХГС, за даними літературних посилань.

Пацієнти і методи

У всьому світі клінічним випробуванням відводиться важливе місце у розробці нових лікарських засобів (ЛЗ), оскільки рішення щодо медичного застосування ЛЗ може бути ухвалене тільки на підставі даних доведеної ефективності та безпеки, отриманих під час відкритих чи сліпих клінічних досліджень.

Для отримання об'єктивної інформації можливе використання результатів уже проведених багатоцентрих рандомізованих клінічних досліджень. Безперечною перевагою такого підходу є високий ступінь надійності отриманих даних, низькі фінансові витрати на обробку наявних результатів.

Тож ми вдалися саме до такого способу порівняльного аналізу ефективності та безпеки препарату Альфапег® (пегінтерферон α -2b) з іншими пегільованими інтерферонами α -2a або α -2b, що застосовуються для лікування дорослих хворих на ХГС, використовуючи дані рандомізованих клінічних досліджень, інформація про які наведена у джерелах літератури.

У порівняльний аналіз було включено результати клінічного дослідження ефективності й безпеки препарату Альфапег® із залученням 30 хворих на ХГС (здійснене кафедрою інфекційних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця), а також постреєстраційного клінічного моніторингу застосування цього засобу у комплексній терапії 50 подібних пацієнтів з негативними маркерами інших вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції, без вираженого фіброзу/цирозу печінки та з виключенням тяжкої супутньої патології. Усі досліджувані особи (49 чоловіків і 31 жінка) закінчили лікування Альфапегом®. Переважали хворі з 3-м генотипом HCV – 69 (86,3 %), 2-й генотип відзначався у 8 (10,0 %), 1-й генотип – у 3 (3,7 %).

В усіх хворих тривалість недуги становила 1-5 років. Найбільше було пацієнтів середнього віку – від 30 до 40 років. Вірусне навантаження коливалося від $6,53 \times 10^3$ МО/мл до $1,2 \times 10^7$ МО/мл, а активність АлАТ – від 29 до 321,9 од./л.

Альфапег® вводили підшкірно у дозі 1,5 мкг/кг 1 раз на тиждень, тривалість курсу визначали індивідуально – від 6 до 12 місяців. Це лікування доповнювали щоденним використанням препарату Рибавірин (Лівел, капсули по 200 мг, власник реєстраційного свідоцтва в Україні ТОВ «Універсальне агентство «ПРО-ФАРМА», реєстраційне свідоцтво UA/10583/01/01) у добовій дозі від 800 до 1200 мг (залежно від маси тіла).

Аналіз даних джерел літератури дозволив обрати для порівняльного дослідження результати рандомізованих досліджень, що максимально можуть бути зіставлені з проведеним власним дослідженням препарату Альфапег®:

Derbala (2005) [22]

Dollinger (2005) [23]

Izumi (2004) [24]

Lee (2005) [25]

Manns (2001) [26]

Napoli (2005) [27]

Rahman (2007a) [28]

Rahman (2007b) [29]

Scotto (2005) [30]

Sjogren (2007) [31]

Tsubota (2005) [32]

Wakil (2006) [33]

Ці дослідники вивчали ефективність та безпеку різних препаратів на основі інтерферону при різному їх дозуванні. Так, доза пегінтерферону α -2b була 1,5 мкг/кг/тиждень в дослідженнях: Manns (2001) [26]; Izumi (2004) [24]; Derbala (2005) [22]; Dollinger (2005) [23]; Lee (2005) [25]; Napoli (2005) [27]; Scotto (2005) [30]; Tsubota (2005) [32]; Wakil (2006) [33]; Rahman (2007a) [28]; Rahman (2007b) [29]; Sjogren (2007) [31]. У дослідженні Manns (2001) в третій досліджуваній групі призначали пегінтерферон α -2b в дозі 1,5 мкг/кг/тиждень протягом чотирьох тижнів, а потім 0,5 мкг/кг/тиждень протягом додаткових 44 тижнів [26].

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали з використанням методів описової статистики (для категоріальних змінних – кількість, частка у %; для кількісних даних – $\bar{x}$, середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімум та максимум), двохфакторного дисперсійного аналізу з наступним застосуванням контрастного аналізу. У випадках, коли розподіл залишків дисперсійного аналізу не узгоджувався з нормальним, згідно з [34], дані перетворювали на ранги і виконували дисперсійний аналіз рангів початкових даних.

Перевірку нормальності розподілу показників здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка при рівні значущості 0,01. При застосуванні усіх статистичних методів, крім критерію Шапіро-Уїлка, рівень значущості було взято рівним 0,05. Для розрахунків використовували програми MS Excel та SPSS 13.0.

Проведення огляду і мета-аналіз відповідали рекомендаціям Cochrane Collaboration [35] і Модулю кохранівської гепатобіліарної групи [36].

Аналіз було виконано з використанням ReviewManager 5.2 [37], MedCalc та «STATISTICA® for Windows 9.0» [38, 39].

Результати досліджень та їх обговорення

Оцінка отриманих результатів постреєстраційного клінічного моніторингу застосування препарату Альфапег® у комплексній терапії хворих на ХГС показала, що у пацієнтів спостерігалась значна біохімічна відповідь залежно від терміну лікування. Зокрема, у 60,0 % пацієнтів встановили нормальну активність трансаміназ вже на 4-у тиждні, у 75,0 % – на 12-у тиждні, у 90,0 % – наприкінці лікування. При цьому швидка вірусологічна

відповідь (ШВВ) настала у 53,8 % хворих, рання вірусологічна відповідь (РВВ) – у 70,0 %, відповідь наприкінці лікування (ВКЛ) – у 96,3 % пацієнтів. В 1 пацієнта з 1-м генотипом ХГС встановлена ШВВ, ще в 1 – РВВ. Отримані результати ранньої та швидкої вірусологічної відповіді у цих хворих свідчать про сприятливий прогноз терапії. Результати оцінки загальної ефективності терапії цих пацієнтів представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Результати оцінки загальної ефективності лікування хворих на ХГС за допомогою препаратів Альфапег® і лівел (n=80)

Категорія	n	%
Відсутність ефективності	3	3,8
Помірна ефективність	1	1,2
Висока ефективність	76	95,0

Таким чином, висока ефективність спостерігалася у 95,0 % пацієнтів. При цьому стійка вірусологічна відповідь (СВВ) розвинулася у 77 (96,3 %) пацієнтів.

Згідно з даними літератури, максимальний ефект для СВВ було досягнуто у 81,8 % із 148 хворих [30]. Ці дані було покладено в основу доказу непоступливої ефективності терапії за допомогою препарату Альфапег®.

Подальший аналіз отриманих результатів було проведено із застосуванням матеріалів, що отримані при аналізі світової літератури. Аналіз стосувався порівняння розвитку СВВ (без урахування генотипу HCV) у пацієнтів, які отримували комплексне лікування, до складу якого входив Пегінтрон® та Альфапег® (табл. 2).

На підставі отриманих результатів порівняльного мета-аналізу доведено вищу ефективність препарату Альфапег® порівняно з Пегінтроном® за показником СВВ при лікуванні хворих на ХГС без урахування генотипу HCV.

За результатами ефективності, враховуючи генотип HCV, був проведений аналіз розвитку СВВ (табл. 3). Основну підгрупу пацієнтів у дослідженні препарату Альфапег® складали пацієнти з II та III генотипом HCV (загальне співвідношення ризиків = 0,8223), меншою мірою пацієнти з I генотипом (загальне співвідношення ризиків = 0,4265).

Таблиця 2

Порівняльний аналіз розвитку СВВ (без урахування генотипу HCV) залежно від використаного виду інтерферону

Дослідження	Пегінтрон + рибавірин, n/N	Альфапег® + рибавірин, n/N	Співвідношення ризиків
Derbala (2005) [22]	10/35	77/80	0,3061 [0,1797 to 0,5214]
Dollinger (2005) [23]	5/22	77/80	0,2435 [0,1120 to 0,5293]
Izumi (2004) [24]	10/23	77/80	0,4658 [0,2895 to 0,7496]
Lee (2005) [25]	51/76	77/80	0,7190 [0,5980 to 0,8644]
Manns (2001) [26]	518/1025	77/80	0,5415 [0,4835 to 0,6064]
Napoli (2005) [27]	21/32	77/80	0,7031 [0,5376 to 0,9196]
Rahman (2007a) [28]	62/156	77/80	0,4258 [0,3432 to 0,5283]
Rahman (2007b) [29]	88/132	77/80	0,7143 [0,6124 to 0,8332]
Scotto (2005) [30]	13/26	77/80	0,5357 [0,3605 to 0,7961]
Sjogren (2007) [31]	12/29	77/80	0,4433 [0,2845 to 0,6909]
Tsubota (2005) [32]	12/28	77/80	0,4592 [0,2962 to 0,7117]
Wakil (2006) [33]	12/18	77/80	0,7143 [0,5082 to 1,0039]
Загалом	814/1602	77/80	0,5444 [0,4891 to 0,6059]

Примітка (тут і далі). Співвідношення ризиків розраховане за методом Мантела-Ханзела, випадковий розподіл. Довірчий інтервал становить 95 %.

Як видно з таблиць 2 і 3, лише 3 з 80 досліджених осіб не відповіли на лікування. Серед невідповідачів була 1 особа з 1-м генотипом HCV, а 2 – з 3-м. Поряд з цим, СВВ на лікування препаратом Альфапег® розвивається достовірно частіше, порівняно з матеріалами інших

клінічних випробувань. Тому можна констатувати, що результати терапії з використанням досліджуваного препарату (Альфапег®) не поступають результатам за наведеними відомостями літератури.

Таблиця 3

Порівняльний аналіз розвитку СВВ (відповідно до генотипу HCV) залежно від використаного виду інтерферону

Дослідження	Пегінтрон® + рибавірин, n/N	Альфапег® + рибавірин, n/N	Співвідношення ризиків
Генотип I			
Manns (2001) [26]	263/697	2/3	0,4043 [0,3532 to 0,4627]
Izumi (2004) [24]	10/23	2/3	0,4658 [0,2895 to 0,7496]
Dollinger (2005) [23]	5/22	2/3	0,2435 [0,1120 to 0,5293]
Scotto (2005) [30]	13/26	2/3	0,5357 [0,3605 to 0,7961]
Tsubota (2005) [32]	12/28	2/3	0,4592 [0,2962 to 0,7117]
Lee (2005) [25]	25/38	2/3	0,7049 [0,5498 to 0,9037]
Napoli (2005) [27]	12/21	2/3	0,6122 [0,4176 to 0,8976]
Rahman (2007a) [28]	62/156	2/3	0,4258 [0,3432 to 0,5283]
Sjogren (2007) [31]	12/29	2/3	0,4433 [0,2845 to 0,6909]
Загалом	414/1040	2/3	0,4265 [0,3778 to 0,4816]
Генотип II та III			
Manns (2001) [26]	243/300	75/77	0,8679 [0,7773 to 0,9690]
Napoli (2005) [27]	9/11	75/77	0,8766 [0,6530 to 1,1769]
Rahman (2007b) [29]	88/132	75/77	0,7143 [0,6124 to 0,8332]
Загалом	340/443	75/77	0,8223 [0,7378 to 0,9166]

Побічні реакції (небажані й небезпечні для здоров'я людини реакції за умови, коли не може бути виключений причинно-наслідковий зв'язок між ними й застосуванням лікарського препарату) були типовими для лікування пегільованим інтерфероном з рибавірином.

За підсумками оцінки отриманих результатів застосування препарату Альфапег® у комплексній терапії хворих на ХГС встановили, що профіль побічних ефектів був таким: гарячка спостерігалася у 45 осіб (56,3 %), сухість шкіри та слизових оболонок – у 24 (30,0 %), шкірні

висипання – у 5 (6,3 %), алопеція – у 2 (2,5 %). Частота виникнення зазначених побічних реакцій вкладається в загальноприйняту статистику виникнення подібних явищ, що трапляються при терапії пегінтерферонами. Серед гематологічних порушень частіше розвивалися гранулоцитопенія (16,3 %) та анемія (13,8 %). Представлені відхилення не вимагали відміни препарату (табл. 4). Натомість задля повернення гематологічних показників до допустимих значень було знижено дозу Альфапегу® у 2, а дозу лівела – у 3 пацієнтів.

Таблиця 4

Порівняльний аналіз розвитку побічних реакцій, що призвели до припинення лікування при використанні різних видів інтерферону

Дослідження	Пегінтрон® + рибавірин, n/N	Альфапег® + рибавірин, n/N	Співвідношення ризиків
Derbala (2005) [22]	5/35	0/80	9,4722 [0,5452 to 164,58]
Dollinger (2005) [23]	1/22	0/80	4,0435 [0,1724 to 94,8212]
Izumi (2004) [24]	3/23	0/80	9,0417 [0,4901 to 166,7962]
Lee (2005) [25]	14/76	0/80	11,6753 [0,7184 to 189,75]
Manns (2001) [26]	27/1025	0/80	1,6618 [0,1037 to 26,6270]
Scotto (2005) [30]	3/26	0/80	8,0370 [0,4343 to 148,7160]
Загалом	53/1207	0/80	2,7459 [0,1735 to 43,4652]

При аналізі досліджень було встановлено, що за показником припинення досліджень з причин побічних

реакцій препарат Альфапег® демонструє значно вищі результати безпеки.

Результати аналізу частоти розвитку психічних порушень вказують на те, що при лікуванні препаратом

Альфапег® зазначений ризик значно нижчий порівняно з використанням Пегінтрону® (табл. 5).

Таблиця 5

Порівняльний аналіз розвитку психічних порушень у хворих на ХГС, які отримували комплексне лікування з використанням різних видів інтерферону

Дослідження	Пегінтрон® + рибавірин, n/N	Альфапег® + рибавірин, n/N	Співвідношення ризиків
Депресія			
Izumi (2004) [24]	1/23	3/80	1,3043 [0,0861 to 19,7630]
Lee (2005) [25]	21/76	3/80	8,2895 [1,1664 to 58,9147]
Manns (2001) [26]	307/1025	3/80	8,9854 [1,3051 to 61,8633]
Napoli (2005) [27]	9/32	3/80	8,4375 [1,1361 to 62,6626]
Scotto (2005) [30]	9/26	3/80	10,3846 [1,4080 to 76,5913]
Sjogren (2007) [31]	9/30	3/80	9,0000 [1,2143 to 66,7068]
Загалом	356/1212	3/80	8,8119 [1,2803 to 60,6509]
Безсоння			
Lee (2005) [25]	35/76	3/80	13,8158 [1,9807 to 96,3677]
Manns (2001) [26]	410/1025	3/80	12,0000 [1,7444 to 82,5514]
Napoli (2005) [27]	12/32	3/80	11,2500 [1,5559 to 81,3416]
Загалом	457/1133	3/80	12,1006 [1,7593 to 83,2305]

Подібним чином результати дослідження вказують на те, що дерматологічні порушення при лікуванні пре-

паратом Альфапег® також розвиваються значно рідше (табл. 6).

Таблиця 6

Порівняльний аналіз розвитку дерматологічних симптомів у хворих на ХГС, які отримували комплексне лікування з використанням різних видів інтерферону

Дослідження	Пегінтрон® + рибавірин, n/N	Альфапег® + рибавірин, n/N	Співвідношення ризиків
Алопеція			
Lee (2005) [25]	38/76	2/80	15,0000 [2,1553 to 104,3946]
Manns (2001) [26]	333/1025	2/80	9,7463 [1,4160 to 67,0855]
Napoli (2005) [27]	10/32	2/80	9,3750 [1,2759 to 68,8860]
Загалом	381/1133	2/80	10,0883 [1,4661 to 69,4193]
Висипання на шкірі			
Lee (2005) [25]	18/76	5/80	3,5526 [0,8774 to 14,3841]
Manns (2001) [26]	236/1025	5/80	3,4537 [0,9011 to 13,2373]
Napoli (2005) [27]	7/32	5/80	3,2813 [0,7392 to 14,5660]
Загалом	261/1133	5/80	3,4554 [0,9019 to 13,2382]

Летальних вислідів при проведенні дослідження не спостерігали. У той же час, за даними Lee S.D. et al. (2005), із 76 хворих на ХГС, які отримували лікування пегінтерфероном α -2b з рибавірином, 1 людина померла [25].

На основі отриманих результатів, які вказують на практично зіставну ефективність і безпеку лікарського засобу Альфапег®, можна стверджувати, що зазначений препарат володіє фармакокінетичними властивостями, подібними з іншими інтерфероновими препаратами, описаними в уже згаданих джерелах літератури.

Висновки

1. Порівняльний аналіз підтвердив переважуючу ефективність застосування Альфапегу® за такими клінічними критеріями: стійка вірусологічна відповідь, у т.ч. й відповідно до генотипу HCV; ризик розвитку побічних реакцій, що призвели до припинення лікування; ризик розвитку побічних реакцій з боку психіки і дерматологічних проявів; ризик смертності (з будь-якої причини) та захворювань, опосередкованих патологією печінки. Отримані дані засвідчують ефективність і безпеку препарату для лікування хворих на хронічний гепатит С.

2. Дані мета-аналізу підтверджують подібну або навіть вищу ефективність препарату Альфапег® порівняно з проаналізованими лікарськими засобами на основі пегінтерферону α -2b. На підставі цього можна припустити, що Альфапег® має аналогічні фармакокінетичні показники.

3. Зважаючи на високий комплайєнс за рахунок зручної частоти застосування (1 раз на тиждень), максимальну противірусну ефективність і можливість індивідуального підбору дози, а також відносно високий рівень безпеки застосування, препарат Альфапег® рекомендується для комплексного лікування хворих на хронічний гепатит С.

Література

1. WHO. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). – www.who.int/ictcp/en/ (accessed 27 May 2013).
2. Hodgson H.J.F. Viral hepatitis-clinical aspects / Hodgson H.J.F. // Oxford Textbook of Medicine / Ed. D.A. Warrell, T.M. Cox, J.D. Firth, E.J. Benz. – 4th Edition. – Oxford – New York: Oxford University Press, 2003. – 344 p.
3. Seeff L.B. National institutes of health consensus development conference: management of hepatitis C: 2002 / L.B. Seeff, J.H. Hoofnagle // Hepatology. – 2002. – Vol. 36, Issue 5, Suppl. 1. – S1-S2.
4. Seeff L.B. The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009) / L.B. Seeff // Liver International. – 2009. – N 29. – P. 89-99.
5. Benvegnu L. Patterns of hepatocellular carcinoma development in hepatitis B virus and hepatitis C virus-related cirrhosis / L. Benvegnu, A. Alberti // Antiviral Research. – 2001. – N 52. – P. 199-207.
6. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients / [G. Fattovich, M. Pantalena, I. Zagni et al.] // Amer. J. Gastroenterology. – 2002. – Vol. 97, N 11. – P. 288-295.
7. United Network for Organ Sharing. Chapter IV; Liver and Intestine Transplantation in the United States, 1998-2007. Penin 2008.
8. Structural biology of hepatitis C virus / [F. Penin, J. Dubuisson, F.A. Rey et al.] // Hepatology. – 2004. – Vol. 39, Issue 1. – P. 5-19.
9. Rosenberg S. Recent advances in the molecular biology of hepatitis C virus / S. Rosenberg // J. Molecular Biology. – 2001. – Vol. 313. – P. 451-464.
10. Davis G.L. Hepatitis C virus genotypes and quasispecies / G.L. Davis // Amer. J. Med. – 1999. – Vol. 107, N 6B. – P. S21-S26.
11. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of the effect of treatment duration and ribavirin dose / [S.J. Hadziyannis, H. Sette, T.R. Morgan et al.] // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 140. – P. 346-355.
12. American Association for the Study of Liver Disease. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update / [M.G. Ghany, D.B. Strader, T. Wright et al.] // Hepatology. – 2009. – Vol. 49, N 4. – P. 1335-1374.
13. Hepatology may have problems with putative surrogate outcome measures / C. Gluud, J. Brok, Y. Gong, R.L. Koretz // J. Hepatology. – 2007. – Vol. 46, N 4. – P. 734-742.
14. Interferon for interferon naive patients with chronic hepatitis C / [R.P. Myers, C. Regimbeau, T. Thevenot et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2002. – Issue 2. OPTN 2008.
15. Trial sequential analysis reveals insufficient information size and potentially false positive results in many meta-analyses / J. Brok, K. Thorlund, C. Gluud, J. Wetterslev // J. Clin. Epidemiology. – 2008. – Vol. 61, N 8. – P. 763-769.
16. Foster G.R. Pegylated interferons: chemical and clinical differences / G.R. Foster // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2004. – Vol. 20, N 8. – P. 825-830.
17. Pegylated interferon-[alpha] 2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data / [P. Glue, J.W.S. Fang, R. Rouzier-Panis et al.] // Clin. Pharmacology and Therapeutics. – 2000. – Vol. 68, N 5. – P. 556-567.
18. Rational design of a potent, long-lasting form of interferon: a 40 kDa branched polyethylene glycol-conjugated interferon alpha-2a for the treatment of hepatitis / [P. Bailon, A. Palleroni, C.A. Schaffer et al.] // Bioconjugate Chemistry. – 2001. – Vol. 12, N 2. – P. 195-202.
19. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C / [K.R. Reddy, T.L. Wright, P.J. Pockros et al.] // Hepatology. – 2001. – Vol. 33, N 2. – P. 433-438.
20. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection / EASL // J. Hepatology. – 2011. – Vol. 55. – P. 245-264.
21. Efficacy and safety of pegylated interferon alpha in patients with chronic hepatitis C / A.M. Di Bisceglie, C.A. Axiotis, J.H. Hoofnagle, B.R. Bacon // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 102. – P. 2108-2113.
22. Pegylated interferon-alpha 2b – ribavirin combination Egyptian patients with genotype 4 chronic hepatitis / [M. Derbala, A. Amer, B. Bener et al.] // J. Viral Hepatitis. – 2005. – Vol. 12, N 4. – P. 380-385.
23. Efficacy of daily consensus interferon and ribavirin compared to peg-interferon alpha-2b and interferon in non-responders with chronic hepatitis C [AASLD abstract] / [M.M. Dollinger, Y. Dridi, J. Lesske et al.] // Hepatology. – 2005. – Vol. 42, N 4, Suppl. 1. – P. 691-692.
24. A comparison of the exponential decay slope between PEG-IFN alfa-2b/ribavirin and IFN alfa-2b/ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C / [N. Izumi, Y. Asahina, M. Kurosaki et al.] // Intervirology. – 2004. – Vol. 47. – P. 102-107.
25. Comparison of a 6-month course peginterferon alpha-2b plus ribavirin and interferon alpha-2b plus ribavirin in treating Chinese patients with chronic hepatitis C in Taiwan / [S.D. Lee, M.L. Yu, P.N. Cheng et al.] // J. Viral Hepatitis. – 2005. – Vol. 12. – P. 283-291.
26. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial / [M.P. Manns, J.G. McHutchison, S.C. Gordon et al.] // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 958-965.
27. Predictive value of early virological response to treatment with different interferon-based regimens plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C / [N. Napoli, G. Giannelli, C.V. Parisi et al.] // New Microbiologica. – 2005. – Vol. 28. – P. 13-21.
28. Daily consensus interferon versus peginterferon alfa2b with weight based or 800 mg ribavirin in treatment-naïve patients with

chronic hepatitis C genotype 1 / [F. Rahman, M. Schuchmann, H.F. Lohr et al.] // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46, N 4, Suppl. 1. – P. 826A.

29. Daily consensus interferon versus peginterferon alfa2b with weight based or 800 mg ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C genotypes 2 or 3 / [F. Rahman, M. Schuchmann, H.F. Lohr et al.] // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46, N 4, Suppl. 1. – P. 826A.

30. Treatment of genotype 1b HCV-related chronic hepatitis: efficacy and toxicity of three different interferon alfa-2b/ribavirin combined regimens in naïve patients / [G. Scotto, V. Fazio, E. Palumbo et al.] // *New Microbiologica*. – 2005. – Vol. 28. – P. 23-29.

31. Antiviral response of HCV genotype 1 to consensus interferon and ribavirin versus pegylated interferon and ribavirin / [M.H. Sjogren, R. Sjogren, M.F. Lyons et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2007. – Vol. 52, N 6. – P. 1540-1547.

32. Early viral kinetics and treatment outcome in combination of high-dose interferon induction vs. pegylated interferon plus ribavirin for naïve patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load / [A. Tsubota, Y. Arase, T. Someya et al.] // *J. Med. Virology*. – 2005. – Vol. 75. – P. 27-34.

33. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in treatment-naïve Egyptian patients / [R.M. Wakil, M.F. Montasser, M.A. Mansour et al.] // *Egypt J. Clin. Virology*. – 2006. – Vol. 36. – S142-S143.

34. Conover W.J. Rank transformations as a bridge between parametric and nonparametric statistics / W.J. Conover, R.L. Iman // *Amer. Statistician*. – 1981. – Vol. 35. – P. 124-129.

35. Higgins J.P.T. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011] / J.P.T. Higgins, S. Green (editors) // *The Cochrane Collaboration*. – 2011. – www.cochrane-handbook.org.

36. Cochrane Hepato-Biliary Group / [C. Gluud, D. Nikolova, S.L. Klingenberg et al.] // *About The Cochrane Collaboration (Cochrane Review Groups (CRGs))*. – 2013. – Issue 12.

37. The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. *Review Manager (RevMan)*. 5.2. – Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2012.

38. Copenhagen Trial Unit. TSA – Trial Sequential Analysis, ctu.dk/tsa/ 2011 (accessed 28 May 2013).

39. User manual for Trial Sequential Analysis (TSA) / [K. Thorlund, J. Engstrom, J. Wetterslev et al.] // [ctu.dk/tsa/files/tsa'manual.pdf](http://ctu.dk/tsa/files/tsa%20manual.pdf) 2011 (accessed 23 April 2013).

ALFAPEG® (INTERFERON ALFA-2b): COMPARATIVE ANALYSIS BY ESTIMATION OF EFFICIENCY AND SAFETY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

V.S. Kopcha, O.Ya. Pryshliak, H.M. Dubynska, A.I. Shkurba

SUMMARY. *On the basis of comparative analysis after the published results of patients with chronic hepatitis C treatment prevailing efficiency of Alfapeg® domestic preparation application is confirmed comparatively with other medications on the basis of peginterferon alfa-2b after next clinical criteria: proof virologic answer; in thereby in accordance with the genotype of HCV; risk of by-reactions development which resulted in stopping of treatment; risk of by-reactions development is from the side of psyche and dermatological displays; risk of death rate (on any reason) and diseases, mediated by pathology of liver.*

Finding of purpose confirm similar or even higher efficiency of Alfapeg® comparatively with the analysed pegilated interferons. It is possible to assume on the basis of it, that Alfapeg® has analogical pharmacokinetic indexes.

Having regard to high compliance due to comfortable frequency of application (1 one time per a week), maximal antiviral efficiency and possibility of dose individual selection, relatively high strength of application security, preparation of Alfapeg® is recommended for the holiatry of patients with chronic hepatitis C.

Key words: *chronic hepatitis C, comparative analysis, efficiency, safety of treatment, pegilated interferons, Alfapeg®.*

Отримано 27.08.2015 р.



VII Міжнародний Медичний Форум і V Ювілейний Міжнародний Медичний Конгрес – головні події галузі охорони здоров'я України 2016 року

19-21 квітня 2016 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза» відбудеться **VII Міжнародний Медичний Форум «Інновації в медицині – здоров'я нації»** – головна подія галузі, міжнародна професійна платформа для обміну досвідом та підвищення кваліфікації, яка об'єднує потужну науково-практичну програму і найбільші в Україні спеціалізовані виставки останніх досягнень ринку охорони здоров'я.

Організатори Форуму – Національна академія медичних наук України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Компанія LMT.

Захід відбудеться **за підтримки** Президента України і **під патронатом** Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я.

Офіційна підтримка – Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Державної служби України з лікарських засобів, Київської міської державної адміністрації.

За сприяння – медичних асоціацій, громадських об'єднань, вищих навчальних медичних закладів, соціальних фондів України та зарубіжжя.

У рамках Форуму відбудеться **V ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»** (*«Реєстр з'їздів, конгресів, симпозиумів та науково-практичних конференцій», затверджений МОЗ та НАМН України*).

Конгрес – міжнародна міждисциплінарна платформа для підвищення кваліфікації, навчання, обміну досвідом та конструктивного діалогу вчених, практикуючих лікарів та експертів різних сфер медицини.

Спеціальні програми: «Організація і управління охороною здоров'я»; «Дні приватної медицини в Україні»; «Дні лабораторної медицини»; «Медична радіологія»: ультразвукова діагностика, конвенційна рентгенодіагностика, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, променева терапія, ядерна медицина, радіаційна безпека; «Функціональна діагностика»; «Телемедицина та медичні інформаційні системи»; «Військова медицина»; «Медицина невідкладних станів»; «Хірургія, нейрохірургія, ендоскопія»; «Фізіотерапія і реабілітація»; «Травматологія та ортопедія»; «Онкологія»; «Терапія»: кардіологія, неврологія, гастроентерологія, ендокринологія, дерматовенерологія, гематологія та трансфузіологія; «Акушерство, гінекологія, неонатологія»; «Офтальмологія»; «Отоларингологія»; «Урологія»; «Сестринська справа»; «HEALTH BEAUTY»: дерматологія, пластична хірургія, комбустіологія, дієтологія; «Організація і управління фармацією».

Традиційно на платформі Конгресу актуальні дослідження в епідеміології, діагностиці та лікуванні інфекційних хвороб будуть представлені у рамках науково-практичної конференції, яку організовує ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України».

У рамках Форуму пройдуть унікальні освітні **школи**, що дозволяють тестувати сучасне медичне обладнання та отримувати кваліфіковану консультацію від професіоналів у рамках зони **MEDZOOM**: Школа головного лікаря; Українська лабораторна школа; Школа ультразвукової та функціональної діагностики; Школа терапії; Тактична медицина; Школа екстреної медичної допомоги; Школа реабілітаційної терапії; Школа HEALTH BEAUTY; Українська школа медсестринства.

Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримають **СЕРТИФІКАТИ** про підвищення кваліфікації.

InnovationZone – відкриті презентації інноваційних розробок галузі охорони здоров'я.

Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO – повний спектр обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення вітчизняного та зарубіжного виробництва.

Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO – лікарські препарати, парафармацевтична продукція, товари медичного призначення, лікувальна косметика, комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

Вхід на Форум/Конгрес – вільний, за умови попередньої **реєстрації**.

Візьміть максимум, відвідавши
VII Міжнародний Медичний Форум «Інновації в медицині – здоров'я нації»
V Ювілейний Міжнародний Медичний Конгрес
19-21 квітня 2016 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза»
(Україна, м. Київ, вул. Салютна, 2-Б, метро «Нивки»)
Детальна інформація

3 питань участі у виставках:
Тел.: +380 (44) 206-10-16, 206-10-98
E-mail: med@lmt.kiev.ua, pharm@lmt.kiev.ua

3 питань участі у Конгресі:
Тел.: +380 (44) 206-10-99
E-mail: congress@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua