

К.М. Бруслова

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»  
 Інститут клінічної радіології,  
 Київ, Україна

**Ключові слова:** гемопоез, нейтропенія, гостра лейкемія, діти, ТеваГрастим.

## ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ТЕВАГРАСТИМ У ДІТЕЙ З ГОСТРИМИ ЛЕЙКЕМІЯМИ

*Наведено сучасні відомості про механізми та регуляцію гемопоезу, зокрема мієлопоезу, а також особливості функціонування гемопоетичної та ендокринної систем залежно від віку дітей. Проаналізовано наслідки порушень гемопоезу при проведенні цитостатичної хіміотерапії у пацієнтів із солідними пухлинами та онкогематологічними захворюваннями. Розглянуто показання та ефективність клінічного застосування препаратів рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора, зокрема ТеваГрастиму.*

Лікування хворих на гострі лейкемії (ГЛ) базується на застосуванні програмної поліхіміотерапії (ПХТ). Обґрунтованими є інтенсифікація режимів ПХТ та більш високі дози цитостатичних препаратів, що дозволяє значно поліпшити результати лікування пацієнтів із багатьма злоякісними новоутвореннями та сприяє виживанню пацієнтів. Водночас цитостатичні препарати не володіють специфічною дією і можуть негативно впливати не тільки на пухлинні клітини, а й на нормальні елементи гемопоезу та інші тканини організму. Добре відомо, що ремісія ГЛ не може бути досягнута без ерадикації пухлинного клону. Токсичний вплив цитостатиків на кістковий мозок (КМ) призводить до мієлодепресії, зменшення кількості клітинних елементів крові, зокрема нейтрофільних лейкоцитів (НЛ), які відіграють ключову роль у протиінфекційному захисті організму. Розвиток нейтропенії спричиняє виникнення тяжких і швидкоплинних інфекцій. Рівень НЛ у периферичній крові та тривалість нейтропенії зумовлюють ризик розвитку інфекційних ускладнень, серед яких переважає сепсис.

Період відновлення клітин крові, зокрема НЛ, затримує проведення подальшого стандартизованого лікування хворих та знижує ефект проведеної ПХТ. Крім того, розвиток нейтропенії зумовлює необхідність редукції доз цитостатиків, збільшення інтервалів між курсами, що в свою чергу також знижує ефективність терапії. Ця проблема має декілька аспектів, головними з яких є необхідність збільшення кількості НЛ для продовження лікування пацієнтів за протоколом та проведення своєчасної профілактики і лікування септичних ускладнень.

Відновлення показників гемопоезу після проведення ПХТ цілком залежить від ряду факторів, на яких доцільно детально зупинитися. Як відомо, система кровотворення є інтегральною і відображає стан процесів, які відбуваються в організмі. Процеси гемопоезу забезпечують стовбурові гемопоетичні клітини, строма кровотворних органів, кістковомозкове мікрооточення; ростові фактори – гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (ГМ-КСФ), еритропоетин, тромбопоетин, фактори нейрогуморальної регуляції, низка цитокінів;

клітинна взаємодія, яку забезпечують протеоглікани, молекули клітинної адгезії (інтегрини та селектини), міжклітинний матрикс, а також колонієстимулюючі фактори. У процесах кровотворення окреме значення мають вікові особливості дитини.

Відомо, що у людини за 1 год оновлюється близько 0,3–0,7 г/л кровотворних клітин на 1 кг маси тіла. В циркуляції перебуває лише невелика кількість CD34+ -клітин. У КМ стовбурові гемопоетичні клітини фіксовані до стромальних елементів за допомогою молекул адгезії, що відіграє головну роль у їх проліферації та міграції. Доведено, що на етапах диференціювання поліпотентної стовбурової гемопоетичної клітини утворюються різні типи уніпотентних клітин-попередників, які мають обмежений потенціал до диференціювання та різну селективну чутливість до певних гуморальних регуляторів.

Стромальні фібробласти є одними з елементів мікрооточення, які здатні продукувати низку цитокінів, в тому числі гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ) [1]. Колонії фібробластів КМ є представниками ліній механоцитів різних кровотворних органів. Стромальні механоцити знаходяться практично поза мітотичним циклом і значною мірою впливають на структуру та молекулярний склад гемопоетичного мікрооточення. Однією з найважливіших функцій фібробластів є їх здатність активно синтезувати колаген, який є складовою процесів остеогенезу. При патологічних станах може відбуватися деградація і денатурація колагену, опосередкована впливом ферментів міжклітинного матриксу: колагенази, еластази, плазміногену, пептидази. Джерелом колагенази в КМ є НЛ, моноцити, ендотеліальні клітини й фібробласти [2]. Слід зазначити, що процеси фібробластоутворення, які пов'язані з синтезом колагену і глікозаміногліканів та необхідні для формування компонентів міжклітинної речовини сполучної тканини, продукування ГМ-КСФ і Г-КСФ, є лабільними, швидко реагують на всі зміни в гомеостазі організму та важливі для забезпечення його надійності.

Процеси кровотворення цілком залежать від стану ендокринної системи. Встановлено особливості функціонування гемопоетичної та ендокринної систем залежно від віку дітей. Вікові коливання показни-

ків ендокринної системи збігаються з віковими особливостями гемопоезу, це стосується, зокрема, періодів інтенсивного росту дитини, а саме віку від 4 до 6 років (первинне витягіння) та старше 12 років (пубертатний період розвитку). Для цих фаз розвитку дитини характерними є певні варіанти ГЛ. Так, у 65% хворих у віці до 6 років відзначають В-клітинні варіанти гострої лімфобластної лейкемії, у дітей старше 12 років — мієлобластні варіанти ГЛ. Для пацієнтів молодшого віку притаманні прояви конституційного лімфатизму, лімфаденопатія, збільшення маса тіла при народженні, нормохромна анемія з нормативним вмістом заліза та феритину в сироватці крові, алергічні реакції, ацетонемічне блювання, персистуючі вірусні інфекції. У родичів дітей, хворих на ГЛ, онкологічні захворювання реєструють у 24,6% випадків, що є значно частішим, ніж у загальній популяції дитячого населення. Результати наших досліджень показали, що у 26% дітей в ініціальний період ГЛ рівень кортизолу в сироватці крові на 30–40% нижчий за нормативний і тривалість життя таких хворих була у 2,2 раза коротшою порівняно з пацієнтами, у яких вміст гормону знаходився в межах норми. У 6% хворих рівень тиреотропного гормону гіпофізу в сироватці крові був на 20–30% вищий за нормативний, однак це не впливало на тривалість їх життя.

Як було зазначено вище, важливе значення у процесах проліферації та диференціювання гемопоетичних клітин відіграє міжклітинна взаємодія. Регуляція кровотворення неоднакова на різних його етапах. Стовбурові гемопоетичні клітини та ранні клітини — попередники гемопоезу контролюються за допомогою близькодійоючої регуляції, яка забезпечується за рахунок безпосередньої взаємодії з сусідніми кровотворними клітинами і клітинами строми КМ. Пізні клітини-попередники регулюються гуморальними факторами. Зазвичай одні й ті ж клітини є і стимуляторами, й інгібіторами продукції певних факторів, за типом зворотного зв'язку.

Для утворення гранулоцитарних та моноцитарно-макрофагальних клітинних колоній *in vitro* необхідна присутність відповідного колонієстимулюючого фактора. Так, рецептори Г-КСФ експресуються на клітинах мієломоноцитарного паростка кровотворення, починаючи з мієлобластів і закінчуючи зрілими гранулоцитами, а також деяких елементах моноцитарного ряду. Г-КСФ синтезується моноцитами, фібробластами, клітинами ендотелію, стромальними клітинами. Цей фактор можуть продукувати й клітини злоякісних епітеліальних новоутворень, і гострої мієлоїдної лейкемії. У регуляції продукції Г-КСФ беруть участь інтерлейкін (ІЛ)-1, фактор некрозу пухлини, простагландин  $E_2$ , бактеріальні ендотоксини і глюкокортикоїди.

В умовах *in vivo* Г-КСФ є важливим фактором мієлоїдної ланки гемопоезу, який взаємодіє з рецепторами на поверхні гемопоетичних клітин гранулоцитарного ряду, стимулює проліферацію цих кістковомозкових клітин-попередників. Мієлоцити

є останньою стадією визрівання клітин мієлоїдної ланки, здатної до мітозу. У решти клітин гранулоцитарного ряду (юні, паличко- та сегментоядерні НЛ) відсутнє клітинне ділення, тобто ці клітини не піддаються впливу мітогенних чинників. На цьому етапі Г-КСФ регулює утворення функціонально активних НЛ та їх вихід у кров із КМ; забезпечує деякі функції зрілих НЛ, включаючи хемотаксис, міграцію, синтез та продукцію перекисних сполук й ІЛ-8, фагоцитарну активність. При інфекційних процесах в організмі Г-КСФ активує продукцію ІЛ-4, ІЛ-10, що забезпечує антибактеріальний захист і підсилює гуморальну ланку імунітету [3].

Однією з головних функцій НЛ є здатність їх до міграції та фагоцитозу, завдяки чому здійснюється природний захист організму від бактеріальних та інших інфекцій. Для зрілих нейтрофілів характерними є різні види руху, що дозволяє їм повною мірою виконувати свої функції: внутрішньоклітинні (плинність цитоплазми, ротація ядра, обертання клітини навколо центросоми, скоротливі вакуолі, рух клітинної поверхні), цитоплазматичну експансію (утворення різного роду виростів, псевдоподій; хемотаксис; адгезивність до клітин), які пов'язані з фагоцитарною активністю.

Основні методи вивчення кінетики пулів гранулоцитів наведено в таблиці. Найбільш численним (до 30%) є кістковомозковий пул. Кількість гранулоцитів у циркулюючому та маргінальному пулах майже однакова. Розподіл гранулоцитів за пулами відповідає системі надійності організму людини та необхідний для швидкого реагування на бактеріальні інфекції, стресові ситуації тощо.

Таблиця

Кінетика зрілих НЛ в організмі людини

Розподіл НЛ за пулами	Метод визначення	Критерії оцінки
Кістковомозковий пул	Відповідь на бактеріальний ендотоксин	Збільшення кількості НЛ в гемограмі в 3–4 рази протягом 6–12 год
Циркулюючий пул (напівперіод 6–8 год, потім – в тканини)	Лейкограма	Кількість лейкоцитів в гемограмі
Маргінальний (пристінковий пул)	Адреналінова проба, стрес	Кількість лейкоцитів в гемограмі до та після проби
Тканинний пул	Проба з кортикостероїдами	Збільшення кількості НЛ

Система кровотворення перебуває в динамічній рівновазі з іншими тканинами та системами організму, здійснюючи безперервне оновлення і поповнення елементів гемопоезу. Зміни у функціонуванні стовбурових гемопоетичних клітин призводять до гіпо- чи гіперклітинності КМ та порушення функції клітин-попередників. Виникають кількісні, якісні та функціональні зміни в гемопоетичних елементах КМ і, відповідно, у клітинному складі периферичної крові. Безконтрольна проліферація та порушення процесів диференціювання кровотворних клітин за наявності змін у структурі хромосом (транслокації, делеції, інверсії, фрагментації) можуть бути причиною розвитку лейкемії. Тобто зміни на будь-якому

етапі функціонування системи гемопоезу провокують цілу низку патологічних процесів. Додаткові порушення у функціонуванні системи кровотворення можна виявити й у пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями на етапі проведення ПХТ. Наслідком цього може бути неоднакова реакція КМ хворого на введення тих самих доз цитостатичних препаратів та Г-КСФ. У зв'язку з цим визначаються різні індивідуальні строки відновлення мієлоїдної ланки кровотворення, різні кількісні та функціональні показники НЛ периферичної крові.

Відомо, що колонієстимулюючий фактор — це група ендогенних сполук високомолекулярної поліпептидної структури, які мають специфічну здатність зв'язуватися з рецепторами гемопоетичних клітин та стимулювати їх проліферацію, диференціювання і функціональну активність. На сьогодні виділено не менше 20 факторів росту гемопоетичних клітин. Що стосується Г-КСФ людини, то цей чинник вперше виділено в 1985 р. із середовища клітин карциноми сечового міхура [4]. Одним із перших рекомбінантних Г-КСФ є філграстим, високоочищений неглікозильований білок, який складається зі 175 амінокислот і продукується генетично модифікованим штамом *Escherichia coli*. Застосування філграстиму при проведенні ПХТ у пацієнтів із раком молочної залози приводило до збільшення кількості сегментоядерних форм у крові за рахунок активації морфологічно диференційованих клітин — попередників мієлопоезу [5]. Призначення філграстиму хворим на дрібноклітинний рак легені знижувало частоту та строки фебрильної нейтропенії порівняно з пацієнтами, котрим препарат не призначали (40% проти 77% відповідно) [6]. У хворих із неходжкінською лімфомою, які отримували філграстим, частота нейтропенії становила 37%, тоді як в групі контролю вона дорівнювала 85%. У пацієнтів старшої вікової групи з несприятливими варіантами неходжкінської лімфому застосування філграстиму сприяло зниженню ступеня гранулоцитопенії [7]. Філграстим, який призначали хворим із фебрильною нейтропенією в якості терапії супроводу разом з антибіотиками, зменшував тривалість періоду нейтропенії, що знижувало медіану строків госпіталізації з 10 до 8,7 дня [8]. Є роботи, які свідчать про можливість застосування філграстиму у поєднанні з циклофосфамідом з метою мобілізації клітин — попередників ендотеліоцитів [9].

ТеваГрастим (філграстим) компанії «Teva» — це рекомбінантний Г-КСФ людини, який має біологічну активність, аналогічну ендогенному людському Г-КСФ. Препарат відповідає вимогами ЕМА (European Medicines Agency). ТеваГрастим та оригінальний філграстим є аналогічними за молекулярною структурою і фізико-хімічними характеристиками. Крім того, у доклінічних дослідженнях продемонстровано аналогічну дію обох препаратів за фармакодинамічними, токсикологічними та фармакологічними показниками. Ці дані підтвержені результатами рандомізованих досліджень ідентич-

ності фармакокінетичних показників та біоеквівалентності цих препаратів за участю практично здорових добровольців. Доведено, що кількість НЛ у крові та CD34+ -клітин для обох препаратів аналогічна. У 3 великих міжнародних багатоцентрових плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних дослідженнях III фази вивчали ефективність та профіль безпеки препарату ТеваГрастим порівняно з оригінальним препаратом. У ході дослідження, в якому брали участь пацієнтки із раком молочної залози, які отримували мієлосупресивну терапію (n = 348), встановлено аналогічні результати щодо профілактики та лікування нейтропенії обома препаратами. Подібні результати продемонстровано й у хворих на рак легені (n = 240) та неходжкінські лімфоми (n = 92).

ТеваГрастим збільшує не тільки кількість НЛ в крові, а й сприяє збереженню їх функціональних властивостей, зокрема хемотаксичної та фагоцитарної активності. Після проведення ПХТ хворим на гостру мієлобластну лейкемію, а також пацієнтам після мієлоаблативної терапії з наступною трансплантацією КМ препарат значно зменшує тяжкість і тривалість нейтропенії та фебрильної нейтропенії, що дає змогу скоротити курси антибактеріальної терапії та строки госпіталізації пацієнтів [10].

Застосування ТеваГрастиму у здорових донорів дозволяє отримати необхідну кількість гемопоетичних стовбурових клітин при проведенні двох лейкоферезів. Після введення ТеваГрастиму кількість НЛ у периферичній крові збільшується вже в перші 24 год. Зростання кількості гемопоетичних клітин-попередників та CD34+ в периферичній крові у здорових донорів відзначають на 5–6-й день лікування філграстимом [11, 12]. Після введення Г-КСФ його максимальна концентрація в сироватці крові досягається за 2–8 год з періодом напіввиведення 3–4 год.

У дітей і дорослих із тяжкою хронічною нейтропенією (вродженою, періодичною або ідіопатичною) ТеваГрастим збільшує кількість НЛ у периферичній крові та знижує частоту інфекцій і пов'язаних з ними ускладнень.

Отримані результати довели, що ТеваГрастим доцільно застосовувати в наступних випадках:

- на етапах ПХТ у пацієнтів із солідними пухлинами та онкогематологічними захворюваннями для профілактики інфекцій, пов'язаних із гранулоцитопенією;
- у комплексному лікуванні бактеріальних процесів у хворих із солідними пухлинами та онкогематологічною патологією при гранулоцитопенії;
- для мобілізації гемопоетичних стовбурових клітин у периферичну кров як у донорів клітин — попередників гемопоезу, так і хворих, у яких планується проведення високодозової хіміотерапії з автологічною трансплантацією стовбурових клітин периферичної крові;
- при тяжкій нейтропенії різного генезу (вродженій чи набутій).

Застосування препарату ТеваГрастим дало змогу скоротити перерви між курсами ПХТ та загальні строки лікування, зменшити терміни прийому антибіотиків.

Результати наших досліджень показали, що застосування препарату ТеваГрастим майже у всіх дітей з ГЛ давало позитивний ефект у вигляді суттєвого збільшення кількості НЛ за показниками циркулюючого та маргінального пулів. Виняток становили пацієнти, у яких були зміни в ендокринному статусі, прояви остеопенічного синдрому, остеопорозу, а також порушення структури колагену. Зазначимо, що зміни структурних і функціональних властивостей колагену, які призводять до порушення процесів мінералізації кісткової тканини та остеоутворення, часто виникають при порушенні функції (гіпо- або гіперфункції) щитоподібної залози. Тому дітям, у яких виявлено зміни з боку факторів, що впливають на процес кровотворення, необхідно паралельно проводити відповідні коригуючі лікувально-профілактичні заходи для підвищення ефективності дії Г-КСФ.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Чеснокова НП, Моррисон ВВ, Понукалина ЕВ и др. Гемопоез и его регуляция на различных стадиях дифференцировки гемопоэтических клеток костного мозга (обзор). Саратовский научн-мед журн 2012; **8** (3): 711–9.
2. Свиридова ВС, Кологривова ЕН, Пронина НА и др. Цитокиновая регуляция иммунных реакций при ревматоидном артрите. Цитокины и воспаление 2010; **9** (2): 3–6.
3. Козлов ВА. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор: физиологическая активность, патофизиологические и терапевтические проблемы. Цитокины и воспаление 2004; **3** (2): 3–15.
4. Ravandi F. Role of cytokines in the treatment of acute leukaemia's: a review. Leukemia 2006; **23** (2): 211–5.
5. Хричкова ТЮ, Гольдберг ВЕ, Жданов ВВ и др. Эффективность филграстима в лечении цитостатических миелосупрессий у больных раком молочной железы. Сиб онкол журн 2008; (1 (25)): 5–10.
6. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. N Engl J Med 1991; **325**: 164–70.
7. Ösby E, Hagberg H, Kvaløy S, et al. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome

is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. Blood 2003; **101** (10): 3840–48.

8. Maher DW, Lieschke GJ, Green M, et al. Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. A double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1994; **121** (7): 492–501.

9. Mauro E, Rigolin GM, Fraulini C, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with hematological malignancies after treatment with filgrastim and chemotherapy for autologous transplantation. Eur J Haematol 2007; **78** (5): 374–80.

10. European Medicines Agency Assessment Report For Tevagrastim International Nonproprietary Name: Filgrastim (No. EMEA/H/C/827).

11. Schwinger W, Mache C, Urban C, Beaufort E, et al. Single dose of filgrastim (rhG-CSF) increases the number of hemopoietic progenitors in the peripheral blood of adult volunteers. Bone Marrow Transplant 1993; **11** (6): 489–92.

12. Sato N, Sawada K, Takahashi TA, et al. A time course study for optimal harvest of peripheral blood progenitor cells by granulocyte colony-stimulating factor in healthy volunteers. Exp Hematol 1994; **22** (10): 973–8.

### THE APPLICATION OF PREPARATION TEVAGRASTIM IN CHILDREN WITH ACUTE LEUKEMIA

K.M. Bruslova

**Summary.** The modern information about the mechanisms and regulation of hematopoiesis, particularly myelopoiesis and peculiarities functioning hematopoietic and endocrine systems, depending on age is presented. Consequences of hematopoietic disorders under cytostatic chemotherapy in patients with solid tumors and oncohematological diseases are analyzed. The indications and effectiveness of clinical application of recombinant granulocyte colony-stimulating factor, particularly Tevagrastim are considered.

**Key words:** hemopoiesis, neutropenia, acute leukaemia, children, TevaGrastim.

#### Адреса для листування:

ТОВ «Тева Україна»  
03680, Київ, вул. Фізкультури, 30В  
БЦ «Фаренгейт»  
www.teva.ua

#### Інформація про лікарський засіб. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

**ТеваГрастим.** Р.п. № 848/11–300200000 від 21.06.2011 до 21.06.2016. **Склад.** Філграстим 300 мкг (30 млн МО)/0,5 мл або 480 мкг (48 млн МО)/0,8 мл. **Форма випуску.** Розчин для ін'єкцій або інфузій. **Код АТС.** L03A A02. **Фармацевтична група.** Колонієстимулюючі фактори. Філграстим. **Показання.** Скорочення тривалості нейтропенії та зниження частоти фебрильної нейтропенії у хворих, які отримують цитотоксичну хіміотерапію з приводу злоякісних захворювань (за винятком хронічного мієлолейкозу й мієлодиспластичного синдрому). Зменшення тривалості нейтропенії у хворих, які отримують мієлоаблативну терапію з наступною трансплантацією кісткового мозку, з високим ризиком пролонгованої тяжкої нейтропенії. Мобілізація периферичних стовбурових клітин крові (ПСКК) у пацієнтів. Довготривала терапія для збільшення кількості нейтрофілів і зниження частоти та тривалості інфекційних ускладнень у дітей та дорослих з тяжкою хронічною уродженою, періодичною або ідіопатичною нейтропенією (абсолютна кількість нейтрофілівних гранулоцитів  $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ) та тяжкими або рецидивуючими інфекціями в анамнезі. Зниження ризику бактеріальних інфекцій при стійкій нейтропенії (абсолютна кількість нейтрофілів не більше  $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ) у пацієнтів із розгорнутою стадією ВІЛ-інфекції у разі неефективності інших засобів контролю нейтропенії. Мобілізація ПСКК у здорових донорів для аlogenної трансплантації ПСКК. **Протипоказання.** Протипоказаний особам із відомою гіперчутливістю до гранулоцитарного колониєстимулюючого фактора людини або інших компонентів препарату, тяжкою формою вродженої нейтропенії (синдром Костмана) з цитогенетичними порушеннями. Не слід призначати ТеваГрастим для підвищення дози

цитотоксичної хіміотерапії понад встановлених меж. **Побічна дія.** У хворих онкологічно-го профілю. Розлади метаболізму та харчування – підвищення концентрації лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, сечової кислоти; з боку нервової системи – головний біль; розлади з боку васкулярної системи; з боку дихальної, торакальної та медіастинальної систем – кашель, біль у горлі, інфільтрати в легенях; з боку шлунково-кишкового тракту – нудота, блювання, запор, анорексія, мукозит; гепатобілярні розлади (підвищення концентрацій  $\gamma$ -глутамілтрансферази) та інші. У здорових донорів при мобілізації ПСКК. З боку кровотворної та лімфатичної систем – лейкоцитоз, тромбоцитопенія, порушення функціонування селезінки; розлади метаболізму та харчування: підвищення концентрацій лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, аспаратамінотрансферази, гіперурикемія; з боку нервової системи – головний біль; з боку кістково-м'язової системи та системи сполучних тканин – біль в кістках і м'язах, загострення ревматоїдного артриту та інші. У хворих із тяжкою хронічною нейтропенією. З боку кровотворної та лімфатичної систем – анемія, спленомегалія, тромбоцитопенія, порушення функціонування селезінки; з боку метаболізму та харчування – зниження рівня глюкози, підвищення концентрацій лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, гіперурикемія; з боку нирок та сечовидільної системи – гематурія, протеїнурія та інші. У ВІЛ-інфікованих. З боку кровотворної та лімфатичної систем – порушення функціонування селезінки; з боку кістково-м'язової системи та системи сполучних тканин – біль в кістках і м'язах. **Виробник.** Тева Фарма Б.В. Адреса: вул. Свенсберг, 5, 2031 ОА Харлем, Нідерланди. Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд.; вул. Халшика 64, а/с 353. 44102 Кфар-Саба, Ізраїль.

**Повна інформація про застосування лікарського засобу та повний перелік побічних реакцій міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з інструкцією.**