

Powikłania hematologiczne u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C leczonych interferonem alfa i rybawiryną

Haematological side effects in patients with chronic viral hepatitis C during treatment with alpha interferon and ribavirin

Andrzej Cieśla, Tomasz Mach, Małgorzata Zejc-Bajsarowicz, Iwona Sobczyk-Krupiarz, Wioleta Warunek, Urszula Janas-Skulina, Mikołaj Głowacki, Ewelina Baczyńska, Wojciech Banaś, Katarzyna Talaga

Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych oraz Koło Naukowe przy Klinice Chorób Zakaźnych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Przegląd Gastroenterologiczny 2007; 2 (2): 74–78

Słowa kluczowe: interferon, zapalenie wątroby, mielosupresja, leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość.

Key words: interferon, hepatitis, myelosuppression, leukopenia, thrombocytopenia, anaemia.

Adres do korespondencji: dr n. med. Andrzej Cieśla, Klinika Gastrologii i Hepatologii oraz Klinika Chorób Zakaźnych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Śniadeckich 5, 31-531 Kraków, faks +48 12 424 73 80, e-mail: aciesla@su.krakow.pl

Streszczenie

Wstęp: Współczesna terapia przeciwwirusowa w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (PZW C) cechuje się wysokim kosztem, licznymi działaniami ubocznymi oraz skutecznością sięgającą 50%. Poznanie patogenezы działań niepożądanych interferonu alfa (IFN) i rybawiryny (RBV) umożliwi zwiększenie bezpieczeństwa i skuteczności terapii. Zaburzenia hematologiczne występujące u leczonych IFN i RBV są najczęstszą przyczyną zmniejszenia dawki leku lub przerwania terapii.

Cel pracy: Celem pracy była ocena zmian hematologicznych w trakcie terapii IFN i RBV oraz próba identyfikacji czynników kształtujących te zaburzenia.

Materiał i metody: Badaniem objęto 46 chorych z PZW C leczonych pegylowanym IFN alfa 2a i RBV. Oceniano elementy morfotyczne krwi w kolejnych miesiącach leczenia oraz takie czynniki, jak: stopień włóknienia mięszu wątroby, genotyp wirusa i wiremia, wiek, płeć oraz wskaźnik masy ciała.

Wyniki: Nie potwierdzono istotnego wpływu czynników charakteryzujących badaną grupę na zmiany w układzie elementów morfotycznych krwi obwodowej. Wyniki wskazują, że pod wpływem leczenia IFN następuje zróżnicowane hamowanie krwiotworzenia układu białokrwinkowego, z największą supresją eozynofili i neutrofilii, przy mniejszym oddziaływaniu na linie limfocytów i monocytów. Nie stwierdzono istotnych klinicznie powikłań związanych z neutropenią i małopłytkowością. U chorych leczonych IFN i RBV zaobserwowano niedokrwistość hemolityczną z odczynem megaloblastycznym. Profil zmian leukocytów, erytrocytów i płytek krwi obserwowany w przeprowadzonym badaniu był podobny do publikowanych przez innych autorów.

Abstract

Introduction: Current antiviral treatment of chronic viral hepatitis type C is expensive, effective in approximately 50% of cases and has many side effects. Knowledge about pathogenesis of side effects of alpha interferon (IFN) and ribavirin (RBV) is needed to increase safety of this therapy. Haematological complications in patients treated with IFN and RBV are the most frequent reasons for dose reduction or discontinuation of therapy.

The aim of the study was to evaluate haematological disturbances as well as factors influencing risk of developing them during treatment with IFN and RBV.

Material and methods: 46 patients with chronic viral hepatitis type C treated with pegylated alpha 2a IFN and RBV were studied. We evaluated blood cell counts every month of treatment, and also severity of liver fibrosis, genotype HCV, viral load, age, sex and body mass index.

Results: No significant relationship between all studied factors and changes in blood cell count was shown. It was found that treatment with IFN has various inhibitory effects on different leukocyte populations with inhibition of eosinophils and neutrophils, whereas lymphocytes and monocytes were less affected. No clinically significant complications related to neutropenia or thrombocytopenia were noted. In patients treated with IFN and RBV haemolytic megaloblastic anaemia was observed. Changes in leukocyte, erythrocyte and platelet counts reported in this study confirmed the previously published data.

Conclusions: Lack of clinical complications, despite observed neutropenia with relative lymphocytosis in studied patients, suggests a change in currently recommended IFN dose

Wnioski: Neutropenia ze względną limfocytozą i brak powikłań klinicznych u chorych leczonych IFN z RBV sugeruje możliwość zmiany dotychczas zalecanych progów redukcji dawki IFN. Poznanie patogenyzy niedokrwistości hemolitycznej z odczynem megaloblastycznym może ułatwić zapobieganie jej występowaniu i zwiększyć skuteczność terapii.

Wstęp

Od czasu wprowadzenia interferonu alfa (IFN) do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (PZW C) obserwujemy stały postęp w zwiększaniu skuteczności terapii przeciwwirusowej. Zastosowanie rybawiryny (RBV) oraz pegylowanych form IFN usprawniło farmakokinetykę działania leków [1], zwiększyło ich przeciwwirusową efektywność, ale także zmieniło profil działań ubocznych [2, 3]. Obecnie zalecane leczenie powoduje trwałą odpowiedź wirusologiczną u 40–80% chorych, jednak w niektórych grupach pacjentów pozostaje ona nadal istotnie obniżona [3]. Przewidywane zwiększenie chorobotwórczości i śmiertelności, odległych następstw zakażenia HCV, wymaga dalszego poszukiwania metod zwiększających skuteczność terapii przeciwwirusowej PZW C. Właściwe dostosowanie należytnej dawki leku i czasu terapii do chorego zwiększa częstość trwałej odpowiedzi wirusologicznej [4]. Redukcja dawki lub skrócenie czasu leczenia zmniejsza prawdopodobieństwo osiągnięcia efektu terapeutycznego. Utrzymywanie należytnej dawki leku przez wielomiesięczny okres terapii wiąże się jednak z występowaniem u 95% chorych objawów ubocznych o zróżnicowanym natężeniu. Są to zaburzenia obejmujące: objawy grypopodobne, żołądkowo-jelitowe, zespoły psychiatryczne, zaburzenia hematologiczne, uszkodzenia narządowe, zaburzenia gospodarki lipidowej i zjawiska autoimmunizacji [4–9]. Uboczne efekty terapii IFN z RBV są przyczyną konieczności modyfikacji dawki lub nawet zakończenia leczenia u 15–20% chorych [10]. Główne powikłanie leczenia IFN i RBV stanowią objawy hematotoksyczne, polegające na łagodnej supresji szpiku kostnego z neutropenią i małopłytkowością, rozwijających się stopniowo w pierwszych tygodniach leczenia [11]. Mechanizm supresji szpiku wywołany przez IFN jest następstwem odwracalnego hamowania mielopozy, opóźnienia dojrzewania oraz blokowania uwalniania elementów komórkowych szpiku do krążenia. Działanie przeciwproliferacyjne, immunologiczne i modulacja adhezji komórkowej szpiku kostnego umożliwiają w leczeniu IFN zespołów mielodysplastycznych kontrolę liczby erytroblastów, płytek krwi i leukocytów, w przypadku PZW C stają się przyczyną rozwoju leukopenii, trombocytopenii i niedokrwistości. Następstwa kliniczne neutropenii i małopłytkowości są niejednoznaczne, a wystąpienie ciężkiego zakażenia lub jawnej skazy krwotocznej

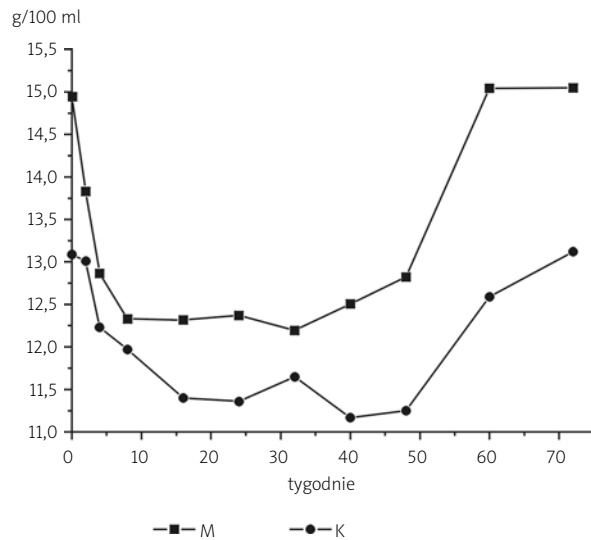
redukcji. Further studies on pathogenesis of haemolytic anaemia with megaloblastic reaction are needed; they may enable development of its prophylaxis and increase treatment efficacy.

jest rzadko opisywane [2, 3]. Działania uboczne zależą od dawki stosowanych leków i zaawansowania włóknienia mięszu wątroby, mają charakter odwracalny i szybko ustępują po zakończeniu leczenia [12, 13]. Powikłania hematologiczne mogą być więc bezpośrednią przyczyną redukcji dawki leków, ograniczenia czasu terapii i niekiedy przedwczesnego zakończenia leczenia [7, 8]. Prowadzą one do obniżenia skuteczności leczenia przeciwwirusowego. Ustalona przez grupę ekspertów strategia redukcji dawki leków przeciwwirusowych w neutropenii, małopłytkowości i niedokrwistości odnosi sukces w zakresie bezpieczeństwa prowadzenia terapii, jednak w sposób znaczący może obniżać jej końcową skuteczność.

Celem niniejszej pracy była ocena obrazu powikłań hematologicznych u chorych leczonych IFN i RBV oraz identyfikacja dodatkowych czynników, które mogą kształtować występujące zaburzenia, umożliwiającą zapobieganie ich występowaniu, a także zwiększenie skuteczności terapii.

Materiał i metody

Badaniem objęto 46 chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych pegylowanym interferonem alfa 2a w dawce 180 mcg/tydz. oraz rybawiryną 800 mg/dzień przez 24 tyg. w przypadku zakażenia genotypem 3. lub 48 tyg. u zakażonych genotypem 1. i 4. Redukcję IFN do 135 mcg dokonywano przy poziomie neutropenii poniżej 750 komórek/ μ l, leczenie przerywano przy wartościach poniżej 500 komórek/ μ l, z kontynuacją 90 mcg od wzrostu neutrofilii do 1500 komórek/ μ l. Wartości płytek krwi były przyczyną redukcji IFN w analogicznym schemacie i wynosiły odpowiednio 75 i 50 tys./ μ l. Dawki RBV obniżano przy spadku poziomu hemoglobiny poniżej 10 g/100 ml. Całkowitą dawkę leków, którą otrzymał chory, przedstawiono w wartościach odsetkowych w stosunku do dawki należytnej. Elementy morfotyczne krwi obwodowej, średnią objętość erycyty i średni ciężar hemoglobiny w krwince czerwonej oznaczono wyjściowo oraz w kolejnych tygodniach, zgodnie ze schematem w 2., 4., 8., 16., 24., 32., 40., 48. tyg. terapii, a także po zakończeniu leczenia (*follow-up*) w 60. i 72. tyg. Stan chorego oceniano badaniem fizykalnym, szczególną uwagę zwracano na kliniczne następstwa leukopenii i małopłytkowości. Grupy zostały zróżnicowane



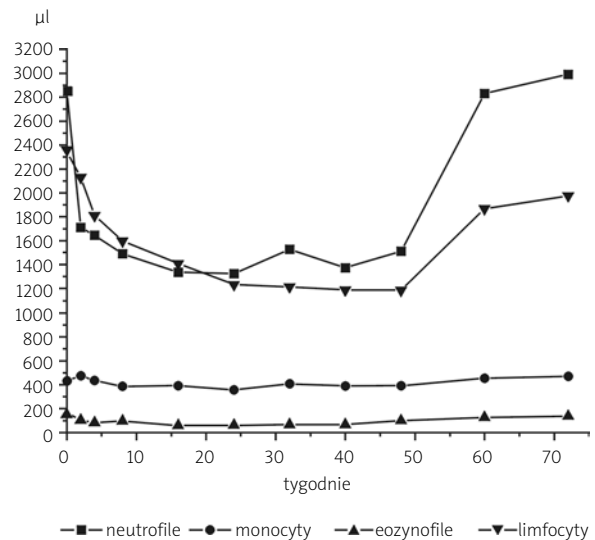
Ryc. 1. Średnie wartości hemoglobiny (g/100 ml) w grupie mężczyzn i kobiet

Fig. 1. Mean hemoglobin levels (g/100 ml) in two groups of men and women

pod względem dodatkowych czynników, tj. stopnia włóknienia w badaniu histopatologicznym biopsji wątroby, genotypu zakażającego wirusa, wyjściowego poziomu replikacji, a także płci, wieku i wskaźnika masy ciała (BMI). Wyniki poddano analizie statystycznej w oparciu o analizę wariacji dla powtarzanych pomiarów, w miejsce klasycznego modelu ANOVA – z powodu 6- i 11-miesięcznego okresu leczenia chorych – użyto algorytmu GEE (*Generalized Estimating Equations*). Ocenę zmian dynamiki neutrofilii i hemoglobiny przeprowadzono w grupach zróżnicowanych pod względem płci, wieku, wskaźnika masy ciała, zaawansowania włóknienia, poziomu wirerii i genotypu zakażającego wirusa. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu SAS z użyciem procedury GENMOD.

Wyniki

W zakresie układu białokrwinkowego, czerwono-krwinkowego i hemoglobiny stwierdzono statystycznie istotne obniżenie średnich wartości odnotowanych w trakcie leczenia IFN i RBV w stosunku do wyjściowego poziomu oraz badań po zakończeniu terapii. Dynamika zmian neutrofilii cechowała się nagłym spadkiem rejestrowanym już od 2. tyg. terapii, pogłębiającym się do 1–2 mies., ze stabilizacją poziomu w dalszej obserwacji. Podobny profil obserwowano w zakresie pozostałych frakcji granulocytów i płytek krwi. Odmiernym profilem charakteryzowały się zmiany wartości limfocytów w postaci przedłużonego do 6 mies. okresu stopniowego obniżania się ich poziomu (ryc. 1). Zakończenie lecze-



Ryc. 2. Profil zmian poziomu granulocytów, monocytów, eozynofili i limfocytów we krwi chorych leczonych IFN i RBV

Fig. 2. Changes in mean granulocyte, monocyte, eosinophil and lymphocytes counts in blood of patients treated with IFN and RBV

nia IFN i RBV we wszystkich przypadkach prowadziło do szybkiego powrotu wartości do poziomu sprzed rozpoczęcia terapii.

Obniżenie liczby leukocytów w trakcie terapii wyniosło 42,23%, największy spadek w stosunku do wartości wyjściowych obserwowano w przypadku eozynofili (61,34%) i neutrofilii (50%), w mniejszym stopniu limfocytów (36,72%), monocytów (23,77%) i płytek krwi (23,52%). Liczba chorych z prawidłową średnią wartością neutrofilii powyżej 1500 komórek/μl dotyczyła 32,6%, z neutropenią w granicach 750–1500 komórek/μl największej grupy 63%, a poniżej 750 komórek/μl tylko 8,7% chorych. Nie wykazano zróżnicowania rozkładu wartości neutrofilii w trakcie leczenia zależnego od czynników charakteryzujących próbę, takich jak: płeć, wiek, wskaźnik masy ciała, stopień zaawansowania włóknienia, genotyp HCV i wyjściowy poziom wirerii ($p > 0,05$). Średni poziom hemoglobiny w trakcie leczenia uległ obniżeniu o 13,07%. Wykazano zróżnicowanie rozkładu wartości hemoglobiny w zależności od płci, z wyższymi wartościami przed leczeniem, w trakcie leczenia i po leczeniu u mężczyzn w stosunku do kobiet ($p = 0,0039$). Cechą charakterystyczną dla płci męskiej było większe obniżenie średniej wartości hemoglobiny o 2,34 w stosunku do 1,45 g/100 ml dla kobiet (ryc. 2.). W trakcie terapii zaobserwowano statystycznie istotne zwiększenie objętości krwinki czerwonej w trakcie leczenia w stosunku do wartości wyjściowych i po zakończeniu terapii (ryc. 3.).

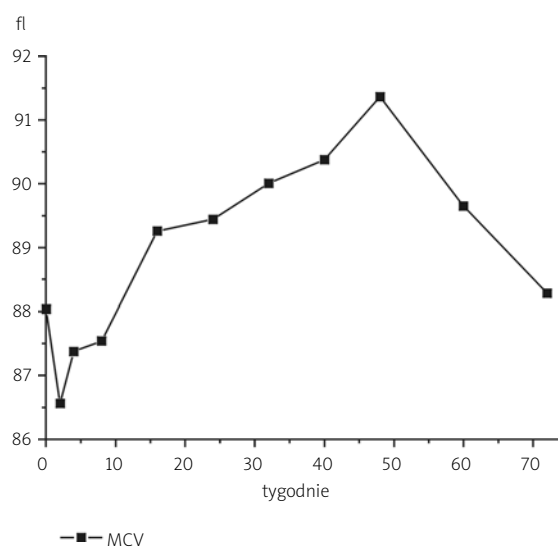
Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnim ciężarem hemoglobiny w krwince w trakcie leczenia i wyjściowym poziomem, statystycznie istotne zwiększenie hemoglobiny w erytrocycie zaobserwowano pomiędzy wartościami początkowego i końcowego okresu terapii ($p=0,0004$). Konieczność zmniejszenia dawki IFN z powodu neutropenii dotyczyła 13 chorych, z otrzymaną przez nich średnią wartością dawki należącej 74,9%, z powodu małopłytkowości trojga chorych, z dawką 85,37%. Z powodu niedokrwistości zredukowano dawkę RBV u trzech chorych płci żeńskiej, ze średnią wartością całkowitej dawki należącej 86,9%.

Dyskusja

Badanie wykazało, że zaburzenia hematologiczne w następstwie terapii IFN i RBV wymagały redukcji dawki leków u 28% chorych z powodu neutropenii i u 6,5% z powodu małopłytkowości. W stosunku do danych literaturowych wartości te były wyższe [2, 14] i mogły być następstwem przestrzegania wyższych progów redukcji leków oraz stosowania różnych form IFN [4, 13].

Profil zmian poziomu granulocytów w czasie terapii był analogiczny dla neutrofilii, eozynofili i monocytów, charakteryzował się nagłym i stosunkowo dużym spadkiem wartości po wprowadzeniu IFN. Taki charakter zmian dla tych rodzajów krwinek opisywało wielu autorów [4, 13]. W przypadku limfocytów stwierdzono odmienny obraz, z bardziej łagodnym i stopniowym obniżaniem poziomu krwinek. Pod wpływem leczenia IFN można przewidywać obniżenie liczby leukocytów o 40% [15], co jest zgodne z wynikami uzyskanymi w niniejszym badaniu. Ocena granulocytów, monocytów i limfocytów wskazuje jednak na nierównomierne obniżenie wartości poszczególnych szeregów krwinek, z najniższym poziomem dotyczącym eozynofili, neutrofilii, obniżeniem, ale bez przekroczenia dolnych wartości referencyjnych monocytów i limfocytów. Taki obraz zmian może mieć znaczenie kliniczne i – jak podkreślają niektórzy badacze – względna limfocytoza zmniejsza zagrożenie wystąpienia objawowego, ciężkiego zakażenia [2, 10]. Według części autorów ryzyko zakażenia zwiększa się dopiero przy poziomie neutrofilii niższym niż 100 komórek/ μl . W przeprowadzonej pracy zarejestrowano pojedyncze zakażenie wymagające antybiotykoterapii, ale bez istotnych następstw klinicznych.

Niedokrwistość w PZW C u leczonych IFN i RBV jest następstwem śródnaczyniowej hemolizy spowodowanej przez RBV [13] oraz – w mniejszym stopniu – hamowania pod wpływem IFN proliferacji i uwalniania komórek układu czerwono krwinkowego ze szpiku do krwi obwodowej [16]. W przeprowadzonym badaniu zaobserwowano statystycznie istotne obniżenie poziomu krwinek czerwonych oraz hemoglobiny, z różnicą dotyczącą niższych



Ryc. 3. Zmiany średniej objętości krwinki czerwonej (MCV) w trakcie leczenia IFN i RBV oraz po zakończeniu terapii

Fig. 3. *Changes in mean corpuscular volume of erythrocytes (MCV) of patients during the IFN and RBV therapy and in follow-up*

wartości ocenianego parametru u kobiet w stosunku do mężczyzn (ryc. 2). Wy tłumaczeniem powyższego zjawiska są różnice w wartościach referencyjnych hemoglobiny dla obu płci. Uwagę zwraca jednak większe obniżenie badanego parametru wśród mężczyzn w stosunku do kobiet. Przyczyną tych zmian była prawdopodobnie konieczność redukcji dawki RBV u trzech pacjentek, bez zmian w leczeniu u mężczyzn. Obserwacja ta sugeruje większe prawdopodobieństwo redukcji RBV u osób z wyjściowo niższymi wartościami hemoglobiny.

Toksyczne uszkodzenie krwinki czerwonej, prowadzące do hemolizy w następstwie leczenia RBV, wynika z kumulacji tego związku w erytrocytach (60–70-krotnie wyższy poziom niż w innych komórkach organizmu). Ulegając fosforylacji, gromadzona RBV zmniejsza ilość śródkomórkowego ATP, wywołuje stres oksydacyjny i uszkadza funkcje błony komórkowej erythrocytu [17]. Hemoliza skraca czas półtrwania erythrocytów i prowadzi do zmian kształtu krwinek. Zaobserwowane narastające w czasie terapii zwiększenie średniej objętości erythrocytu oraz ciężaru hemoglobiny w krwince w badanej próbie – szczególnie zaznaczone u chorych z koniecznością zredukowania RBV – sugeruje związek przyczynowy ze stosowanym leczeniem i hemolizą.

Przyczyna niedokrwistości hemolitycznej przebiegającej z odczynem megaloblastycznym nie jest jasna, może być następstwem względnego niedoboru kwasu foliowego w konsekwencji zwiększonego zużycia krwinek

czzerwonych oraz niedoborów żywieniowych charakterystycznych dla tej grupy chorych podczas terapii IFN. Problematyka tego rodzaju niedokrwistości hemolitycznej pojawiającej się w trakcie leczenia przeciwwirusowego nie była dotychczas podejmowana w piśmiennictwie, dalsze badania mogą umożliwić określenie znaczenia powyżej opisanych zmian u chorych z PZW C. W oparciu o wyniki przeprowadzonego badania, w pierwszym okresie terapii IFN należy przewidywać obniżenie o ok. 20% liczby płytek krwi, obserwację tę podają także inni autorzy [2, 15]. Po neutropenii, najczęstszą przyczyną redukcji dawki IFN jest trombocytopenia [2]; w niniejszej pracy dotyczyła ona tylko trojga chorych i miała niewielkie nasilenie. Trombocytopenia w następstwie terapii pegylovanym IFN zwiększa ryzyko krwotocznych powikłań, są one jednak rzadkie i mają łagodny przebieg. Ryzyko to zwiększa się u chorych z zaawansowanym włóknieniem i mniejszym wydzielaniem przez wątrobę osoczowych czynników krzepnięcia [2, 3, 18]. W przeprowadzonym badaniu nie obserwowano klinicznych objawów małopłytkowości. Zakończenie terapii powodowało szybki wzrost liczby krwinek układów leukocytarne-go, erytrocytów i trombocytów do poziomu z okresu poprzedzającego terapię.

Wnioski

IFN w leczeniu PZW C charakteryzuje się zróżnicowanym oddziaływaniem na poziom granulocytów obojętnochłonnych, kwasochłonnych, monocytów oraz limfocytów. Restrykcyjne kryteria redukcji dawek IFN w przeprowadzonym badaniu zapobiegły wystąpieniu istotnych klinicznie następstw neutropenii i małopłytkowości. Neutropenia ze względną limfocytozą i brak powikłań klinicznych sugerują możliwość zmiany progów redukcji dawki IFN. Zaobserwowany odczyn megaloblastyczny erytrocytów wymaga dalszych badań w celu wykluczenia dodatkowych czynników mogących pogłębiać niedokrwistość i zmniejszać skuteczność terapii przeciwwirusowej w PZW C.

Piśmiennictwo

1. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R i wsp. Pegylated interferon-alpha 2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. *Hepatitis C Intervention Therapy Group. Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 556-67.
2. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC i wsp. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
3. van Zonneveld M, Flink HJ, Verhey E i wsp. The safety of pegylated interferon alpha-2b in the treatment of chronic hepatitis B: predictive factors for dose reduction and treatment discontinuation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1163-71.
4. Lindsay KL, Treppe C, Heintges T i wsp. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa 2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 395-403.
5. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002; 36 (suppl. 1): S237-44.
6. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124: 1711-9.
7. McHutchison JG, Poynard T. Combination therapy with interferon plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999; 19 (suppl. 1): 57-65; erratum: *Semin Liver Dis* 1999; 19: 353.
8. Poynard T, Marcellin P, Lee SS i wsp. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). Lancet* 1998; 352: 1426-32.
9. Zejc-Bajzarowicz M, Cieśla A, Mach T i wsp. Zaburzenia przemiany lipidów u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby w przebiegu leczenia interferonem alfa. *Przeg Lek* 2005; 62: 214-17.
10. Juarez-Navarro A, Vera-de-Leon L, Navarro JM i wsp. Incidence and severity of infections according to the development of neutropenia during combined therapy with pegylated interferon-alpha 2a plus ribavirin in chronic hepatitis C infection. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005; 27: 317-22.
11. Kowdley KV. Hematologic side effects of interferon and ribavirin therapy. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39 (suppl. 1): S3-8.
12. Quesada JR, Talpaz M, Rios A i wsp. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncol* 1986; 4: 234-43.
13. Vcev A. Treatment of the side effects of antiviral therapy. *Acta Med Croatica* 2005; 59: 469-72.
14. Soza A, Everhart JE, Ghany MG i wsp. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 1273-9.
15. Wong S, Kaita K, Gauthier T i wsp. A comparative trial of recombinant interferon alpha 2a versus alpha 2 beta on myelosuppression in healthy adult volunteers. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 301-5.
16. Ong JP, Younossi ZM. Managing the hematologic side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C: anemia, neutropenia, and thrombocytopenia. *Cleve Clin J Med* 2004; 71 (suppl. 3): S17-21.
17. De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F i wsp. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role membrane oxidative damage. *Hepatology* 2000; 31: 997-1004.
18. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG i wsp. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1673-80.