

ДРОНЬ ЕЛЕНА ВЯЧЕСЛАВОВНА

**КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
ТЕРАПИИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ  
ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИХ ИММУНОМОДУЛЯТОРОМ ГАЛАВИТ И  
ПРОТИВОВИРУСНЫМ СРЕДСТВОМ ПАНАВИР**

14.00.05 - внутренние болезни

14.00.25 - фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Омск – 2006

Работа выполнена в муниципальном учреждении здравоохранения Городской больнице №9 (г. Омск) и государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования "Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию".

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор  
**Редькин Юрий Васильевич**

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор  
**Нечаева Галина Ивановна**

доктор медицинских наук, профессор  
**Ортенберг Эдуард Анатольевич**

Ведущая организация: ГОУ ВПО Новосибирский государственный  
медицинский университет Росздрава  
(г. Новосибирск).

Защита состоится «    » \_\_\_\_\_ 2006 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.065.04 при Омской государственной медицинской академии (644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, тел. (3812) 23-32-89).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Омской государственной медицинской академии.

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2006 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук

Е.А. Потрохова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) является одной из актуальных проблем современного здравоохранения в связи с широкой распространенностью, высокой частотой формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (Подымова С.Д., 1993; Соринсон С.Н., 1996; Everson G.T., 2005; Supsa V. et al., 2005). По данным ВОЗ, в настоящее время в мире насчитывается более 200 млн. больных ХВГС, а количество инфицированных вирусом гепатита С (НСV) достигает 500 млн. человек. В России больных хроническими формами и носителей НСV не менее 2 млн. человек (Балоян М.С., 1999; Шахгильдян Д.И., 2001; Радченко В.Г., 2004). Развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы снижает качество жизни (КЖ) больных и существенно ограничивает ее продолжительность (Соринсон С.Н., 1996; Winfried H. et al. 2004).

Общепринято в качестве критериев тяжести течения заболеваний и эффективности лечения пациентов использовать данные клинического и параклинического исследования. В настоящее время одним из важных интегральных показателей здоровья признана субъективная оценка пациентом своего состояния, которая определена как “качество жизни, связанное со здоровьем” (Новик А.А., 1999, 2002). Изучение КЖ у больных ХВГС позволяет оценивать результативность конкретного вида лечения не только с позиций врача, но и с позиций пациента, что принципиально важно, так как их взгляды часто не совпадают (Williams G.H., 1998). Повышение показателей КЖ является стратегической задачей лечения больных с ХВГС.

В настоящее время фармакотерапия больных ХВГС определена стандартами, которые предусматривают использование препаратов рекомбинантных интерферонов- $\alpha$  в комбинации с аналогами нуклеозидов. В связи с высокой стоимостью и недостаточной эффективностью противовирусной терапии, наличием противопоказаний к применению «золотых стандартов» терапии, инвалидизацией потенциально

трудоспособного населения, ХВГС представляет не только социальную, но и экономическую проблему даже для развитых стран. Несмотря на успехи комбинированной терапии препаратами рекомбинантных ИФН- $\alpha$  и рибавирина, проблема противовирусной терапии больных ХВГС остро стоит в современной гепатологии в связи с тем, что остается достаточно многочисленная группа пациентов, не отвечающих на лечение или демонстрирующих рецидив заболевания после прекращения терапии. Существуют альтернативные схемы лечения больных ХВГС с использованием индукторов интерферона (Волчек И.В. с соавт., 2000-2003; Радченко В.Г., 2004). Однако недостаточная эффективность, наличие нежелательных эффектов и противопоказаний, ограничивают их использование. В последние годы отечественными учеными предложено много современных противовирусных и иммуномодулирующих средств, показавших свою эффективность *in vitro*, *in vivo* при цитомегаловирусной, герпес-вирусной инфекции, с отсутствием нежелательных эффектов. Весьма актуально исследование эффективности новых противовирусных и иммуностропных препаратов, в частности, Панавира и Галавита. Назначая комбинацию Панавира (зарегистрирован как противовирусный и иммуномодулирующий препарат) и Галавита (обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным действием), мы рассчитывали на синергидную противовирусную и иммуномодулирующую активность этих препаратов. В связи с этим стала очевидной необходимость комплексного исследования влияния на КЖ, клинические и фармакоэкономические показатели больных ХВГС альтернативной схемы противовирусной терапии и разработка на основе полученных результатов стандартов терапии, основывающихся на научном управлении клинической практикой.

Значительный клинико-лабораторный полиморфизм и огромная медико-социальная значимость вирусного гепатита требуют от врача-терапевта, в большинстве случаев первым встречающегося с больным ХВГС, знания

основных клинических и лабораторных признаков заболевания, умения применить алгоритмы существующей терапии.

**Цель исследования.** Доказать эффективность новой альтернативной схемы комбинированной противовирусной (Панавир) и иммуностропной (Галавит) терапии у больных ХВГС по критериям клинической, фармакоэкономической эффективности и качества жизни с позиций доказательной медицины и научного управления клинической практикой.

**Задачи исследования.** В соответствии с поставленной целью, решались следующие задачи:

1. Изучить влияние и безопасность комбинированной терапии с применением этиотропного (Панавир) и патогенетического (Галавит) средств на динамику клинико-лабораторных и морфологических показателей у больных ХВГС.

2. Оценить влияние комбинированной терапии с использованием противовирусного средства Панавир и иммуномодулятора Галавит на показатели качества жизни у больных ХВГС.

3. Разработать критерии оптимального применения комбинации препаратов с разными механизмами действия (Галавит, Панавир) у больных ХВГС.

4. Провести фармакоэкономическое исследование применения противовирусных и иммуномодулирующих препаратов для выявления наиболее рациональных схем терапии больных ХВГС.

**Научная новизна.** Впервые с позиций доказательной медицины исследована клиническая эффективность комбинированной терапии с использованием противовирусного средства Панавир и иммуномодулятора Галавит у больных ХВГС. Доказана эффективность и безопасность комбинации новых отечественных средств.

Впервые исследовано качество жизни жителей Западной Сибири, больных ХВГС и получающих комбинированную противовирусную и иммуномодулирующую терапию. Показано, что комбинация Панавира и

Галавита обладает способностью повышать качество жизни у исследуемых больных.

Впервые выполнен сравнительный фармакоэкономический анализ терапии противовирусными и иммуномодулирующими средствами различных классов у жителей Западной Сибири больных ХВГС. Показано, что при применении комбинации препаратов «Панавир+ Галавит» совпадают фармакоэкономические интересы субъектов предоставления медицинских услуг (органы здравоохранения) и субъектов потребления медицинских услуг (больные ХВГС).

Впервые обосновано в качестве альтернативы противовирусной терапии препаратами рекомбинантных интерферонов- $\alpha$  у больных ХВГС использование комбинации Панавира и Галавита.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Продемонстрирована значимость комплексного обследования больных ХВГС с обязательным определением в крови активности аминотрансфераз (АсАТ, АлАТ) и маркеров активной вирусной репликации (анти-НСVcore IgM, РНК НСV), а при отсутствии последних определением в гепатобиоптатах РНК НСV. Показана высокая информативность пункционной биопсии печени в комплексной диагностике НСV-инфекции. Подчеркнута важность двукратного гистологического исследования при проведении этиотропного и патогенетического лечения.

Выявлено, что наиболее информативными прогностическими критериями эффективности комбинированной терапии препаратами Панавир и Галавит больных ХВГС являются возраст до 40 лет, женский пол, выраженность цитолитического синдрома, степень активности патологического процесса и выраженность фиброза.

Выработан и внедрен в клиническую практику терапевтического отделения МУЗ «Городской больницы №9» алгоритм использования комбинации препаратов «Панавир+Галавит» в качестве альтернативной противовирусной терапии у больных ХВГС.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Комбинация Панавира и Галавита является эффективной (по клинико-лабораторным, морфологическим критериям) и безопасной альтернативной схемой фармакотерапии больных ХВГС. Назначение одного курса комбинированной противовирусной и иммуноориентированной терапии препаратами Панавир и Галавит приводит к стабильной ремиссии у 46,8% больных ХВГС.

2. Комбинация противовирусного препарата Панавир и фталгидрозидного иммуномодулятора Галавит повышает качество жизни по всем шкалам опросника SF-36v2 у больных ХВГС.

3. Комбинация Панавира и Галавита может применяться в качестве альтернативной для лечения больных ХВГС, не ответивших на курс интерферонотерапии или с рецидивом после него, а также при наличии противопоказаний к применению препаратов рекомбинантных интерферонов- $\alpha$  и аналогов нуклеозидов либо при развитии нежелательных эффектов, требующих их отмены.

**Апробация работы.** Материалы диссертации обсуждены на расширенном заседании кафедры фармакологии ОмГМА (Омск, 2004 г.), доложены и обсуждены на совместном заседании общества фармакологов и расширенном заседании кафедры фармакологии ОмГМА (Омск, 2004 г.), представлены на X Российской конференции “Гепатология сегодня” (Москва, 2005 г.), IV конференции иммунологов Урала «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической иммунологии и аллергологии» (Уфа, 2005 г.), региональной научно-практической конференции «Оппортунистические инфекции как предикторы иммунодефицитов» (Томск, 2005 г.), XIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2006 г.), 2-й Российско-Китайской конференции «Фундаментальная фармакология и фармация - клинической практике» (Пермь, 2006 г.).

**Публикации.** Результаты исследований изложены в 14 публикациях, из них 3 статьи в журналах по перечню ВАК, патенте изобретения («Способ лечения

больных хроническим вирусным гепатитом С» № 2005141373, приоритет от 28 декабря 2005 г.).

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 180 страницах машинописного текста, иллюстрирована 34 таблицами и 16 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 298 источников, в том числе 107 отечественных и 191 зарубежных.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

**Тип исследования.** Простое открытое рандомизированное проспективное контролируемое одноцентровое параллельное кросс-секционное исследование, продолжительностью 24 недели. Дизайн исследования (рис.1).



**Рис.1. Дизайн исследования.**



**Общая характеристика больных.** Исходя из цели и задач, было проведено динамическое наблюдение и обследование 62 больных ХВГС (41 мужчина и 21 женщина) в возрасте от 17 до 65 лет (средний возраст  $32,0 \pm 1,2$  лет), находившихся на лечении и диспансерном наблюдении в терапевтическом отделении Городской больницы №9, в период с октября 2004 года по июль 2006 года. Кратность исследования в группах наблюдения составила 2 двухнедельных блока: исходно и через 24 недели после завершения лечения и 1 недельный блок – через 5 недель от начала терапии. Диагноз ХВГС устанавливали на основании клинико-эпидемиологических, биохимических, серологических (маркеры инфицирования HCV – HCV Ab, HCV Ab IgM, HCV Ab NS<sub>3-5</sub>, HCV Ab IgG методом иммуноферментного анализа), вирусологических (определение РНК HCV методом полимеразной цепной реакции, генетического типирования), инструментальных (ультразвуковое исследование печени) данных, а также морфологии биоптатов печени. У всех пациентов отсутствовали в крови маркеры гепатитов А и Д. Были также исключены другие диффузные заболевания печени. Пункционная биопсия проведена слепым чрескожным методом по Менгину с последующим морфологическим исследованием гепатобиоптатов у 56,5% пациентов. Активность и стадию патологического процесса в ткани печени определяли, используя индекс гистологической активности (R.G.Knodell и соавт., 1981) и склероза (V.J.Desmet, 1994). Всем пациентам проведено иммунологическое исследование крови: количество лимфоцитов и их субпопуляций (CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, CD16, CD19, CD25, CD95, HLA DR) методом иммунофенотипирования лимфоцитов с использованием моноклональных антител; функциональная активность лимфоцитов (спонтанная пролиферация лимфоцитов, индексы стимуляции бластной трансформации под действием лектинов – ФГА). В сыворотке крови определяли содержание иммуноглобулинов М, G, А; уровень ЦИК по Хашковой и Дижону. Уровни ФНО- $\alpha$ , интерлейкина-2, интерлейкина-4, интерлейкина-6, интерферона- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$  спонтанного и

индуцированного изучали у 56,5% с помощью ИФА в твердофазовой модификации.

Всем больным проведена комбинированная терапия препаратами Панавир и Галавит по следующей схеме: Панавир внутривенно струйно в суточной дозе 0,004% 5 мл с интервалом 48 часов 3 инъекции, затем 2 инъекции через 4 недели с интервалом 48 часов, Галавит в суточной дозе 100 мг с интервалом 24 часа внутримышечно, 5 инъекций, затем 10 внутримышечных инъекций в суточной дозе 100 мг с интервалом 48 часов, всего на курс 15 инъекций. Кроме Панавира и Галавита всем пациентам в/в вводили раствор глюкозы 5%-800 мл №10, раствор рибоксина 2%-10 мл №10, также назначали витамин Е в капсулах и фолиевую кислоту.

В исследование была введена группа сравнения, включающая 50 больных ХВГС, которые были стратифицированы на 2 группы: 1 группа - пациенты, получавшие Реаферон - ЕС по стандартной схеме - 3 млн. МЕ внутримышечно 3 раза в неделю в течение 6-12 месяцев (в зависимости от генотипа) и дезинтоксикационную терапию (раствор глюкозы 5%-800 мл, №10, раствор рибоксина 2%-10 мл, №10, витамин Е, фолиевая кислота) (n=20); 2 группа - больные, которым назначали дезинтоксикационную терапию в комбинации с индуктором интерферонов - Неовиром 12,5% 2 мл, в/м, 10 инъекций с интервалом 48 часов (n=30). Основная группа и группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту и клинико-лабораторным данным (p>0,05).

**Характеристика исследуемых препаратов.** В качестве средств альтернативной терапии использовались: противовирусный и иммуномодулирующий препарат Панавир (ООО "Флора и Фауна", Россия) и аминокеталгидрозидный иммуномодулятор Галавит (ЗАО ЦСМ "Медикор", Россия).

**Исследование качества жизни.** Качество жизни исследовалось с помощью адаптированного русифицированного специализированного опросника "SF-36v2<sup>TM</sup> Health Status Survey" (Новик А.А., Ионова Т.И., 2002).

**Фармакоэкономическое исследование.** Фармакоэкономический анализ выполнен с позиции научного управления клинической практикой. Анализ стоимости болезни включал исследование полной стоимости ХВГС, с учетом прямых затрат и дисконтирования. Анализом соотношения затраты/эффективность оценивали сравнительную эффективность различных схем терапии. Анализ затраты/полезность позволил выяснить фармакоэкономические предпочтения больного (Воробьев П.А. с соавт., 2004; Гельцер Б.И., 2002; Стародубов В.И. с соавт., 2003; Реброва О.Ю., 2002).

**Статистический анализ.** Статистический ряд распределения в выборке выстраивали по формуле Стерджеса. Оценку точности и надежности числовых характеристик определяли по 95% доверительному интервалу истинного среднего значения. Оценку значимости различия частот наблюдений и средних значений показателя выполнялась по непараметрическому  $\chi^2$ -критерию Пирсона. Проверку нулевой гипотезы о различии в независимых выборках осуществлялась по критерию Вальда-Вольфовица, U критерию Манна-Уитни. Для проверки гипотезы о различии в зависимых выборках использовался критерий Вилкоксона. Для оценки связи между двумя переменными вычисляли непараметрический коэффициент корреляции Спирмена (Воробьев П.А. с соавт., 2004; Гланц С., 1998; Реброва О.Ю., 2002; Юнкеров В.И. с соавт., 2002). Достоверность полученных результатов подтверждалась с помощью методов непараметрической статистики с использованием программных пакетов статистической обработки данных SPSS 12.0 и StatSoft Statistica 6.0 for Windows.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В структуре выявленных факторов риска инфицирования наибольшее значение имела инъекционная наркомания (43,5%). В клинической картине доминировали жалобы астеновегетативного (77,4%), диспепсического (58,1%), болевого синдромов (87,1%). Обращает на себя внимание слабое

повышение активности АсАТ в пределах 3-кратного превышения нормы – у 55 (88,7%), от 3 до 5-кратного – у 7 (11,3%) больных, АлАТ в пределах 3-кратного – у 47 (75,8%), от 3 до 5-кратного – у 12 (19,4%), выше 5-кратного – лишь у 3 (4,8%) пациентов. У всех больных методом ПЦР доказана репликативная фаза инфекционного процесса. При генотипировании РНК HCV было установлено, что в большинстве случаев определяется 1b генотип (41 больной, 66,1%). При проведении количественной ПЦР (n=10) у всех пациентов установлена относительно высокая “вирусная нагрузка”. При исследовании иммунного статуса выявлена выраженная дисфункция иммунной системы в виде дисбаланса иммунорегуляторных клеток (снижение доли CD4<sup>+</sup>-, CD25<sup>+</sup>-лимфоцитов, повышение CD8<sup>+</sup>-, CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов) на фоне повышенных уровней IgM, патогенных ЦИК. Регистрировались низкие показатели фагоцитоза при повышении уровня провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-6 и снижении индуцированной продукции противовоспалительного цитокина ИФН- $\gamma$ . Последнее указывает на изменение соотношения Th-1/Th-2 лимфоцитов в пользу преобладания Th-2 типа, что отражает наличие персистирующего воспалительного ответа и является патогенетическим признаком неадекватности функционирования иммунной системы при HCV-инфекции. Обнаружена прямая корреляционная зависимость между уровнем ФНО- $\alpha$  в сыворотке и выраженностью цитолиза по уровню АлАТ ( $r_s=0,38$ ,  $p=0,04$ , критерий Spearman), выраженностью воспалительного процесса в печени (ИГА, в баллах) ( $r_s=0,44$ ,  $p=0,04$ ).

## **1. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ И ИММУНООРИЕНТИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С**

Через 5 недель после начала терапии Панавиром и Галавитом нормализация активности АлАТ зарегистрирована у 39 (62,9%) больных, у 19 (30,7%) пациентов отмечено снижение активности АлАТ, у 2-х (3,2%) -

повышение АлАТ, у 2-х - уровень АлАТ не изменился. Через 24 недели после окончания лечения у 45 (72,6%) пациентов уровень АлАТ был в пределах нормы, у 17 (24,7%) - превышал норму. После завершения терапии Реафероном-ЕС снижение активности АлАТ отмечено у 8 (40%) пациентов, также у 8 (40 %) больных зарегистрирована нормализация уровня АлАТ, у 4 (20%) - повышение уровня АлАТ по сравнению с исходными данными ( $p=0,03$ , критерий  $\chi^2$  Pirson). В третьей группе наблюдения на фоне терапии Неовиром снижение активности АлАТ было отмечено у 10 (33,3%) пациентов, нормализация АлАТ - у 12 (40%), повышение уровня АлАТ - у 8 (26,7 %) больных ( $p=0,003$ ).

На фоне лечения Панавиром и Галавитом через 24 недели после завершения комбинированной терапии повысилось количество клеток, экспрессирующих CD4+, CD25+ соответственно у 42 (67,7%,  $n=62$ ) и 11 (55%,  $n=20$ ) больных ХВГС по сравнению с исходными данными ( $p=0,0002$ ,  $t$ -критерий Wilcoxon). Содержание CD8+ лимфоцитов после лечения достоверно ( $p=0,01$ ) снизилось у 38 (61,3%,  $n=62$ ) пациентов. Повышение уровня CD4+ лимфоцитов и снижение уровня CD8+ лимфоцитов привело к повышению иммунорегуляторного индекса ( $p=0,02$ ). Снижился уровень IgM ( $p=0,04$ ), что свидетельствует о сдвиге соотношения Th1/Th2 в сторону Th1, стимулирующих преимущественно клеточное звено иммунитета. Отмечено повышение фагоцитарной активности нейтрофилов ( $p=0,002$ ), уровня ответа лимфоцитов на стимуляцию ФГА ( $p=0,002$ ), а также повышение уровня индуцированного ИФН- $\gamma$  ( $p=0,03$ ). Повышение индуцированного ИФН- $\gamma$  свидетельствует о сдвиге соотношения Th-1/Th-2 в пользу преобладания первых. После лечения Панавиром и Галавитом наблюдалось снижение уровня ФНО- $\alpha$  в 1,7 раз ( $p=0,0001$ ), ИЛ-4 – в 3,2 раза ( $p=0,01$ ). Таким образом, применение комбинации Панавира и Галавита способствует устранению дисбаланса цитокиновой регуляции со снижением повышенных уровней провоспалительных цитокинов.

Первичный вирусологический ответ (ПВО) получен у 36 (58,1%) пациентов, получивших Панавир и Галавит. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) достигнут у 29 (46,8%) пациентов, при этом ПВО и УВО в группе пациентов с не 1b генотипом был выше, чем в группе пациентов с 1b генотипом ( $p < 0,0001$ ). Сразу после завершения терапии у всех ( $n=10$ ) пациентов отмечалось снижение вирусной нагрузки в 1,5-2 раза по сравнению с исходными данными. В группе пациентов, получавших Реаферон - ЕС ПВО получен в 3 (20%) случаях, что согласуется с данным литературы (Fried M.W., 2000; Pol S., 2000; Erhardt A., 2003; J.M. Pawlotsky, 2006). В группе пациентов, получавших неовир, негативации HCV-RNA не было выявлено ни у одного больного.

Корреляционный анализ возраста, морфологических показателей у пациентов, получивших курс комбинированной терапии Панавиром и Галавитом, позволил установить сильную достоверную обратную взаимосвязь между эффективностью лечения, с одной стороны, возрастом больных ( $r_s = -0,26$ ,  $p = 0,04$ , критерий Spearman), степенью активности патологического процесса по шкале Кноделя до лечения ( $r_s = -0,46$ ,  $p = 0,007$ ), с другой. Выявлена также прямая достоверная взаимосвязь между эффективностью лечения и выраженностью цитолитического синдрома по активности АлАТ ( $r_s = 0,53$ ,  $p = 0,0001$ ) и АсАТ ( $r_s = 0,43$ ,  $p = 0,0005$ ).

Больные хорошо переносили лечение. Гриппоподобный синдром различной степени выраженности с повышением температуры тела до 37,5-38,0 °С отмечался у 2-х (3,2%) пациентов после первой инъекции Панавира и Галавита, температура тела нормализовалась самостоятельно, дополнительного введения лекарственных препаратов либо отмены препарата не потребовалось.

Выявленные нами изменения в динамике содержания цитокинов на фоне терапии препаратами Панавир и Галавит свидетельствуют о разнонаправленном характере их профиля у больных ХВГС в зависимости от вирусологического ответа. Результаты проведенных исследований

свидетельствуют о том, что положительный эффект фармакотерапии у больных ХВГС ассоциировался с повышением уровня ИЛ-2, индуцированного ИФН- $\gamma$ , снижением уровней ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, что свидетельствует об изменении баланса цитокинов Th-1/Th-2 типа в пользу преобладания первых. Отсутствие вирусологического ответа на терапию препаратами Панавир и Галавит характеризуется преобладанием функции Th2 над Th1, что проявляется у не ответивших пациентов сохранением повышенного уровня ИЛ-4, а также активацией гуморального иммунитета с повышением продукции IgM, накоплением патогенных ЦИК мелкой и средней размерности.

По результатам морфологического исследования после курса терапии Панавиром и Галавитом все больные разделились на 2 группы: 1 группа МО (+) – наличие морфологического ответа (n=8, 22,9%) и 2 группа МО (-) - отсутствие морфологического ответа (n=27, 77,1%) (табл.1).

Таблица 1

**Динамика индекса гистологической активности и фиброза у больных ХВГС с разными типами морфологического ответа на фоне терапии препаратами Панавир и Галавит**

Группы больных	ИГА до лечения	ИГА после лечения	Фиброз до лечения	Фиброз после лечения
Все больные, n=35	7,1 $\pm$ 0,5	6,2 $\pm$ 0,5*	1,3 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,1
МО(+), n=8	8,3 $\pm$ 1,0	5,4 $\pm$ 0,9*	1,8 $\pm$ 0,5	1,5 $\pm$ 0,3
МО(-), n=27	6,7 $\pm$ 0,6	6,4 $\pm$ 0,6	1,2 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,1

Примечание: \* - Различия статистически значимы по непараметрическому t-критерию Wilcoxon для связанных выборок (p<0,05).

Критериями наличия или отсутствия морфологического ответа была динамика интегрального показателя ИГА и степень фиброза до и после терапии препаратами Панавир и Галавит. Морфологический ответ на лечение препаратами Панавир и Галавит у больных ХВГС характеризуется снижением ИГА и отсутствием прогрессии фиброза в печени. Получение морфологического ответа на фармакотерапию препаратами Панавир и

Галавит свидетельствует о клинической эффективности указанной схемы лечения.

## **2. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХВГС ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ**

Исследование КЖ в соответствии с требованиями научного управления клинической практикой является обязательным этапом любого клинического исследования, основанного на принципах доказательной медицины. Оценивали в динамике физический (PCS), психологический компоненты здоровья (MCS), и их важнейшие составляющие: физическое функционирование (PF), ролевое физическое функционирование (RP), ролевое эмоциональное функционирование (RE), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH), полноценность ощущения жизни (VT), социальное функционирование (SF) и общий уровень психического здоровья (MH) (Ware J.E., 1993, 1994).

В ходе исследования выявлено статистически значимое повышение показателей по всем шкалам опросника SF36v2 (по непараметрическому t-критерию Wilcoxon для связанных выборок  $p < 0,05$ ) на фоне комбинированной терапии Панавиром и Галавитом. В наибольшей степени отмечено повышение показателей по шкалам MH на 18,35%, MCS на 16,79%, BP на 18,83%, SF на 17,88%, в меньшей степени по шкалам GH на 13,01%, VT на 12,69%, RE на 7,80%, PCS на 7,84%, RP на 5,49% и PF на 6,61%. Более высокие показатели по шкале BP у больных ХВГС после лечения указывают на то, что боль в меньшей степени стала ограничивать повседневную деятельность.

При сравнительном исследовании параметров КЖСЗ у пациентов с ХВГС, ответивших и не ответивших на комбинированную терапию препаратами Панавир и Галавит, выявлено существенное различие динамики параметров КЖ на фоне лечения. У пациентов с ХВГС, ответивших на проводимую терапию, отмечено достоверное повышение параметров КЖ по всем шкалам опросника. У пациентов с ХВГС, не ответивших на лечение,



отмечено достоверное повышение параметров КЖ по следующим шкалам опросника: BP, PCS, VT, SF, PCS и MCS. Для больных, достигших УВО характерны более высокие показатели по шкалам PF ( $p=0,04$ , U-критерий Mann-Whitney), BP ( $p=0,02$ ), SF ( $p=0,02$ ), MH ( $p=0,006$ ) и MCS ( $p=0,02$ ), по сравнению с не ответившими пациентами. В результате из всех исследуемых параметров КЖ, наиболее значимыми для больных ХВГС являлись составляющие психологического компонента здоровья. Менее значимыми были показатели физического здоровья. Для участников настоящего исследования оказались характерны в целом низкие показатели по ряду шкал, относящихся к состоянию психологического благополучия и социального функционирования. По нашему мнению, это подтверждает состояние тяжелого социально-обусловленного хронического стресса, в котором находится большинство больных ХВГС. Изучаемая комбинация «Панавир + Галавит», соответствует критериям эффективности с достижением наилучшего значения интегральной конечной точки настоящего исследования.

### **3. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХВГС**

Изучая стоимость болезни у больных ХВГС, мы определяли ее «экономическое бремя», с учетом медицинских и немедицинских, прямых и непрямых затрат. Расчет стоимости болезни включал идентификацию и описание использованных ресурсов, количественную оценку указанных ресурсов в физических единицах, оценку каждого из использованных ресурсов в денежном выражении и дисконтирование. В нашем исследовании «экономическое бремя» стоимости болезни оказалось наименьшим у больных, получавших монотерапию «Реафероном-ЕС» и комбинацию «Панавир + Галавит», а наибольшим у пациентов, принимавших комбинацию «Пегинтрон + Рибавирин-Медуна», промежуточное положение заняли

монотерапия «Пегинтроном» и комбинированная терапия «Реафероном-ЕС + Рибавирин-Медуна».

Выполнена сравнительная оценка результатов и затрат при применении противовирусных средств, эффективность которых различна. Показателем прямых затрат определена стоимость лечения 1 больного с применением каждой из изучаемых комбинаций. За показатель эффективности был взят процент достижения устойчивого вирусологического ответа по каждой из изучаемых групп больных (табл.2).

Таблица 2

**Показатели соотношения «затраты/эффективность»**

Комбинация препаратов	Реаферон-ЕС (24 недели)	Пегинтрон (24 недели)	Реаферон-ЕС + Рибавирин-Медуна (24 недели)	Пегинтрон +Рибавирин-Медуна (24 недели)	Панавир + Галавит (24 недели)
	1	2	3	4	5
Затраты лечения на 1 больного (руб.)	38302,8	197920,1	117149,3	289165,0	40039,4
Эффективность лечения (%)	17,0	30,5	48,0	63,0	46,8
Коэффициент «стоимость-эффективность» (руб./%)	2253,1	6489,2	2440,6	4589,9	855,5

Примечание: статистически значимые различия по непараметрическому критерию Wald-Wolfowitz для независимых выборок - по комбинации 1 к комбинациям 2, 4, 5  $p < 0,0001$ ; по комбинации 1 к комбинации 3  $p < 0,04$ ; по комбинации 2 к комбинациям 3, 4, 5  $p < 0,0001$ ; по комбинации 3 к комбинациям 4, 5  $p < 0,0001$ ; по комбинации 4 к комбинации 5  $p < 0,0001$ .

Не менее важным, чем оценка фармакоэкономической эффективности применяемых схем с позиции организаторов лечебного процесса (органы управления здравоохранением субъекта федерации, ЛПУ), нам представлялось выяснение позиции потребителей медицинской услуги (больных), путем исследования коэффициента «затраты-полезность».

По мнению больных, включенных в исследование, наиболее «полезной» оказалась имеющая наименьший коэффициент соотношения

«затраты/полезность» комбинация «Панавир + Галавит». За ней (в порядке уменьшения «полезности») следовали монотерапия «Реафероном-ЕС» и комбинация «Реаферон-ЕС + Рибавирин-Медуна». Наименее «полезной» оказалась комбинация «Пегинтрон + Рибавирин-Медуна» и монотерапия «Пегинтроном».

Выполненное нами фармакоэкономическое исследование продемонстрировало, что монотерапия Реафероном-ЕС, обладающая наименьшим «бременем стоимости», оказалась наименее приемлемой по приращению затрат на единицу эффективности и наименее полезной с точки зрения использующих ее больных. В то же время у больных, принимавших комбинацию «Панавир + Галавит» расходы на лечение оказались меньше, чем расходы принимавших клинически менее эффективные препараты  $\alpha$ -интерферонов, а приращение затрат на единицу эффективности оказалось наилучшим. Кроме того, эта комбинация, имеющая наименьший коэффициент соотношения «затраты/полезность», оказалась наиболее «полезной» по мнению больных, включенных в исследование.

В заключение следует заметить, что при управлении медицинским обеспечением больных с ХВГС необходимо стремиться к повышению эффективности затрат общества.

## **ВЫВОДЫ**

1. У больных ХВГС клиническая эффективность терапии препаратами Панавир и Галавит по критерию устойчивого биохимического и вирусологического ответа составляет 46,8%, что сопоставимо с аналогичными показателями при использовании препаратов рекомбинантных интерферонов- $\alpha$  в комбинации с аналогами нуклеозидов. Низкая частота и незначительная выраженность нежелательных эффектов в период и после терапии Панавиром и Галавитом, ни в одном случае не повлекшая отмены препаратов, демонстрирует ее высокую безопасность.

2. На современном этапе ХВГС у жителей Западной Сибири характеризуется малосимптомным течением, при этом у 71,4% пациентов регистрируется портальный фиброз. РНК HCV в крови у обследованных больных обнаруживается в 100% случаев, преобладает 1b генотип (61,1%), ассоциирующийся с внутривенным введением наркотических средств. Иммунные нарушения характеризуются Т-иммунодефицитом и изменением баланса цитокинов Th1/Th2 в пользу повышения продукции Th2 типа. Имеется прямая корреляция содержания ФНО- $\alpha$  с уровнем АлАТ, активностью некрозо-воспалительного процесса в печени.

3. Однократный курс комбинированной противовирусной терапии препаратами Панавир и Галавит у больных с ХВГС приводит к первичной ремиссии в 58,1% случаев, стабильной - в 46,8%. Фармакотерапия препаратами Панавир и Галавит пациентов с ХВГС, ранее не ответивших на монотерапию рекомбинантными ИФН- $\alpha$ , обеспечивает устойчивый ответ у 21,6% больных. Положительный эффект терапии Панавиром и Галавитом у больных ХВГС ассоциирован с повышением уровня ИЛ-2, индуцированного ИФН- $\gamma$ , снижением уровня ФНО- $\alpha$ .

4. На фоне комбинированной терапии препаратами Панавир и Галавит происходит улучшение качества жизни по всем шкалам опросника SF-36v2.

5. Критериями для назначения комбинации «Панавир+Галавит» при лечении больных ХВГС являются: отсутствие ответа на терапию рекомбинантными  $\alpha$ -интерферонами и аналогами нуклеозидов, рецидив заболевания после базисной терапии, наличие противопоказаний к применению указанных препаратов и/или возникновение побочных эффектов, требующих их отмены. Критериями продолжения терапии является положительная динамика клинико-биохимических, вирусологических и морфологических показателей.

6. Сравнительный фармакоэкономический анализ различных схем противовирусной терапии больных ХВГС продемонстрировал преимущества комбинации «Панавир + Галавит» по критериям затраты/эффективность,

затраты/полезность, что является основанием для ее использования как альтернативной схемы в государственных программах лекарственного обеспечения населения с позиций научного управления клинической практикой.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При обнаружении анти-НСV и отсутствии клинической симптоматики показано исследование крови на активность аминотрансфераз и маркеры активной вирусной репликации (анти-НСVcore IgM, РНК НCV), в случае их отсутствия необходимо проведение пункционной биопсии печени с определением РНК НCV в гепатобиоптатах. При назначении противовирусной терапии биопсия печени должна проводиться дважды: до начала лечения (установление диагноза и прогноза лечения) и после ее завершения, но не ранее, чем через 6 месяцев (критерий эффективности).

2. Прогностическими критериями эффективности противовирусной терапии больных с ХВГС являются: возраст до 40 лет, женский пол, степень активности процесса и выраженность фиброза. Уровень ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови может быть использован в качестве дополнительных предикторов ожидаемого вирусологического ответа на противовирусную терапию.

3. В качестве дополнительного критерия тяжести, прогнозирования течения и оценки эффективности терапии рекомендуется проводить мониторинг качества жизни у больных ХВГС по опроснику SF-36v2.

4. У больных ХВГС, не ответивших на курс интерферонотерапии или с рецидивом после него, либо при наличии противопоказаний к применению препаратов рекомбинантных ИФН- $\alpha$ , аналогов нуклеозидов, и/или при возникновении побочных эффектов, требующих отмены указанных средств, в качестве альтернативной терапии использовать комбинацию препаратов «Панавир + Галавит».

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Противовирусная и иммуотропная фармакотерапия при ХГС: первичный биохимический ответ на лечение / Ю.В. Редькин, Е.В. Дронь, В.А. Курт, А.Ю. Одокиенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2005. - Том XV. - №1. - Приложение № 24. - С. 25.
2. Эффективность применения противовирусного средства Панавира и иммуномодулятора Галавит в комбинированной терапии больных ХВГС / Ю.В. Редькин, Е.В. Дронь, В.А. Курт, А.Ю. Одокиенко // Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы. – 2005. – Выпуск 2. – С. 200-210.
3. Эффективность применения Панавира и Галавита в комбинированной терапии больных ХВГС / Ю.В. Редькин, Е.В. Дронь, В.А. Курт, А.Ю. Одокиенко // Terra Medica nova. – 2005. - №4. – С. 23-27.
4. Иммунные нарушения у больных ХГС в репликативную фазу процесса и эффективность иммуномодулирующей и противовирусной фармакотерапии с использованием препаратов панавир и галавит / Ю.В. Редькин, Е.В. Дронь, А.Ю. Одокиенко, В.А. Курт // Иммунология Урала. – 2005. - №1 (4). – С. 111-112.
5. Качество жизни больных ХВГС при лечении их противовирусным средством ПАНАВИР и иммуномодулятором ГАЛАВИТ / Е.В. Дронь, В.А. Курт, Ю.В. Редькин, А.Ю. Одокиенко // Клинические и фундаментальные аспекты лечения критических состояний : материалы научно-практической конф.– Омск, 2005. - С. 423-428.
6. Влияние комбинированной терапии с использованием противовирусного средства панавир и иммуномодулятора галавит на качество жизни больных ХВГС / Ю.В. Редькин, Е.В. Дронь, В.А. Курт, А.Ю. Одокиенко // Омский научный вестник. - 2005. - №4 (33). – С. 101-104.
7. Клиническая эффективность комбинированной терапии с использованием препаратов Панавир и Галавит у больных хроническим гепатитом С по критериям первичного ответа / Ю.В. Редькин, Е.В. Дронь, В.А. Курт, А.Ю.

- Одокиенко // Омский научный вестник. - 2005. - №4 (33). – С. 104-106.
8. Клинико-экономическая эффективность противовирусной терапии больных ХВГС препаратами Панавир и Галавит / Ю.В. Редькин, Е.В. Дронь, В.А. Курт, А.Ю. Одокиенко // Новые лабораторные технологии в диагностике и лечении заболеваний человека : материалы конф. – Челябинск, 2006. - С.193-196.
  9. Клиническая и фармакоэкономическая эффективность противовирусной и иммуномодулирующей терапии больных ХВГС препаратами Панавир и Галавит / Ю.В. Редькин, Е.В. Дронь, А.Ю. Одокиенко, В.А. Курт // Инфекционные болезни. - 2006. - Том 4. - № 1. - С. 17-21.
  10. Клинико-экономическая эффективность противовирусной и иммуномодулирующей терапии больных ХВГС препаратами Панавир и Галавит / Ю.В. Редькин, Е.В. Дронь, В.А. Курт, А.Ю. Одокиенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2006. - Том XVI. - №1. - Приложение № 27. - С. 48.
  11. Цитокиновый и интерфероновый статус у больных ХВГС при использовании противовирусного средства Панавир и иммуномодулятора Галавит / Ю.В. Редькин, Е.В. Дронь, В.А. Курт, А.Ю. Одокиенко // Человек и лекарство : материалы XIII Российского национального конгресса. - Москва, 2006. – С. 266.
  12. Эффективность альтернативных схем комбинированной терапии с применением Галавита и Панавира у больных ХВГС / Ю.В. Редькин, Е.В. Дронь, А.Ю. Одокиенко // Terra medica nova. – 2006. - №2. – С. 20-24.
  13. Dynamics of clinical-immunological parameters at the patients chronic virus hepatitis C on background of the combined therapy by preparations Panavir and Galavit Depending on the virologic answer / Yu.V. Redkin, E.V. Dron // Fundamental pharmacology and pharmacy clinical practice : 2-nd Russian-Chinese international scientific conference on pharmacology. – Perm. – 2006. – P. 138-139.

14. Комбинированное лечение хронического гепатита С противовирусным препаратом «панавир» и иммуномодулятором «галавит»: эффективность и безопасность / Ю.В. Редькин, Е.В. Дронь, В.В Горчаков // Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней : материалы VII Российского съезда инфекционистов. - Нижний Новгород. – 2006. – С. 176.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ	аланинаминотрансфераза
АсАТ	аспартатаминотрансфераза
ИГА	индекс гистологической активности
ИЛ-2	интерлейкин-2
ИЛ-4	интерлейкин-4
ИЛ-6	интерлейкин-6
ИФА	иммуноферментный анализ
ИФН- $\alpha$	интерферон-альфа
ИФН- $\gamma$	интерферон-гамма
КЖ	качество жизни
МО	морфологический ответ
ПВО	первичный вирусологический ответ
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РНК	рибонуклеиновая кислота
УВО	устойчивый вирусологический ответ
ХВГС	хронический вирусный гепатит С
ФНО- $\alpha$	фактор некроза опухолей
НСV	вирус гепатита С
НСV Ab	антитела к вирусу гепатита С
IgM	иммуноглобулины класса М
Th1	Т-хелперы 1 типа
Th2	Т-хелперы 2 типа