

Клиническая и фармакоэкономическая эффективность различных схем лечения больных хроническим вирусным гепатитом

Ю.В.Редькин¹, Е.В.Дронь², А.Ю.Одокиенко¹, В.А.Курт²

¹ООО «Кабинет профессора Редькина Ю.В.», Омск

²Городская больница №9, Омск

Представлены результаты проведенного впервые сравнительного исследования эффективности комбинированной фармакотерапии больных хроническим гепатитом С (с использованием современного противовирусного препарата Панавир и иммуномодулятора с противовоспалительным действием галавит) и стандартной терапии интерферонами и индукторами интерфероногенеза. Оценка результативности производилась как по клиническим, лабораторным и вирусологическим критериям (первичный биохимический и вирусологический ответы на лечение), так и по показателю фармакоэкономической эффективности, что отражает принципиально новый подход к лечению таких пациентов.

Ключевые слова: вирус гепатита С, α -интерферон, первичный биохимический и вирусологический ответ, Панавир, галавит, фармакоэкономическая эффективность

Clinical and farmacoeconomic efficacy of different approaches to trietment of cronic viral hepatitis

Yu.V.Red'kin¹, E.V.Dron'², A.Yu.Odokienko¹, V.A.Kurt²

¹«Professor Yu.V.Red'kin consulting room» Ltd, Omsk;

²Municipal Hospital No 9, Omsk

The results of comparative research of combined pharmacological therapy effectiveness in patients with chronic hepatitis C (new antiviral drug Panavir and immunomodulator with anti-inflammatory effect Galavit were used) and standard therapy with interferon drugs are represented in the article. The effectiveness was estimated by clinical, laboratory, viral and pharmacoecomic criteria which illustrate the originally new way in treatment of patients with chronic hepatitis C.

Key words: virus hepatitis C, α -interferon, primary biochemical response, viral response, Panavir, galavit, pharmacoecomic effectiveness

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) одна из актуальных проблем современного здравоохранения в связи с его распространенностью в популяции, высокой частотой формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, внепеченочными проявлениями, определяющими трудности диагностики и лечения заболевания [1, 2]. По данным ВОЗ, в настоящее время в мире насчитывается более 200 млн больных ХВГС, а количество инфицированных вирусом гепатита С (HCV) достигает 500 млн человек. В России больных хроническими формами и носителей HCV не менее 2 млн человек [1, 3].

HCV является причиной 20% всех случаев острого гепатита, а у 75–85% инфицированных им людей в дальнейшем развивается хронический гепатит С, исходом которого могут быть: цирроз печени (в 40% наблюдений), гепатоцеллюлярная карцинома (в 60% случаев последней); 30% пациентов направляются на трансплантацию печени [2, 4–8]. В связи с высокой стоимостью и недостаточной эффективностью противовирусной терапии, а также инвалидизацией потенциаль-

но трудоспособных лиц населения, ХВГС представляет собой не только социальную, но и экономическую проблему [9, 10].

Современные стандарты фармакотерапии с использованием препаратов интерферонов в различных лекарственных формах (включая и пролонгированные), даже в комбинации с другими противовирусными средствами у трети пациентов не позволяют достичь должного лечебного эффекта [8, 11]. К тому же у ряда больных, получающих препараты интерферонов и рибавирина, развиваются нежелательные побочные реакции, в том числе цитопения, анемия, гриппоподобный и аутоиммунный синдромы. Реализация стандартов принятой терапии для многих пациентов с гепатитом С, помимо высокой стоимости лечения, затрудняется частыми сопутствующими заболеваниями, создающими широкий спектр абсолютных (депрессия, анемия, цитопения, тяжелые поражения почек, сердца) и относительных (диабет, аутоиммунные заболевания, неконтролируемая артериальная гипертензия, пожилой возраст) противопоказаний. Поэтому актуальность поиска альтернативных путей фармакотерапии несомненна.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность, безопасность и переносимость противовирусного препарата Панавир в комбинации с иммуномодулирующим средством галавит у больных хроническим вирусным гепа-

Для корреспонденции:

Редькин Юрий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: Омск, ул. 20 лет РКК, 7

Телефон: (3812) 36-2233

Статья поступила 11.07.2005 г., принята к печати 06.03.2006 г.

титом С по критериям первичного биохимического и вирусологического ответов, а также провести фармакоэкономический анализ разных схем лечения этого заболевания.

Пациенты и методы

На базе терапевтического отделения городской больницы № 9 г. Омска в простом открытом проспективном исследовании обследовано 96 больных, страдающих ХВГС, которые были разделены на 3 группы.

Первая группа (1) – 46 пациентов, получавших комбинацию препаратов Панавир и галавит на фоне обычной дезинтоксикационной терапии (раствор глюкозы 5% – 800 мл, в/в, №10, раствор рибоксина 2% – 10 мл, в/в, №10, витамин Е в капсулах, фолиевая кислота).

Вторая группа (2) – 20 больных, получавших препараты α -интерферона (Реаферон-ЕС) по стандартной схеме – 3 млн МЕ внутримышечно 3 раза в неделю в течение 6–12 мес (в зависимости от генотипа) и аналогичную 1 группе дезинтоксикационную терапию.

Третья группа (3) – 30 пациентов, которым назначали дезинтоксикационную терапию в комбинации с индуктором интерферонов Неовиром (по 2 мл – 12,5% раствора, в/м, 10 инъекций с интервалом 48 час).

Основная группа (1) и группы сравнения (2, 3) были сопоставимы по полу, возрасту и клинико-лабораторным данным.

Среди больных первой группы 19 (41,3%) не ответили на предшествующий курс противовирусной терапии препаратами α -интерферонов (Реаферон-ЕС, 3 млн МЕ внутримышечно 3 раза в нед в течение 24 нед; Виферон-4, по 2 ректальных суппозитория в сутки трижды в нед в течение 6 мес) и у 3 (6,5%) был клинический рецидив заболевания через 2–12 мес после лечения препаратами α -интерферонов. С момента окончания монотерапии до включения больных в настоящее исследование прошло от 4 до 12 мес.

Всем 46 пациентам 1-й группы с первого дня наблюдения назначена комбинированная терапия противовирусным средством Панавир (ООО «Флора и Фауна», Россия) и иммуномодулятором галавит. Панавир применяли по схеме: 3 инъекции по 5 мл внутривенно струйно с интервалом 48 ч 0,004% раствора, затем еще 2 инъекции через 4 нед после начала лечения. галавит назначали по 100 мг, внутримышечно, 1 раз в сут, ежедневно в течение 5 дней; затем 10 инъекций через день, всего 15. Комбинированная терапия проводилась в течение 32 дней.

Отечественный противовирусный препарат Панавир обладает уникальным типом противовирусного действия. Как известно, он способен одновременно блокировать синтез вирусных белков и индуцировать таковой эндогенных интерферонов, с чем и связана его способность тормозить репликацию вируса гепатита С в инфицированных клетках и повышать их жизнеспособность [6].

Фталгидрозидный иммуномодулятор галавит способен регулировать синтез цитокинов макрофагами (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), лимфоцитами (ИЛ-2), стимулировать фагоцитарную активность нейтрофилов и натуральных киллеров при их недостаточности, проявлять выраженный противовоспалительный эффект [2].

Можно предположить, что сочетание этих препаратов будет особенно эффективным при ХВГС.

Клинический анализ крови, определение лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, биохимический анализ крови с оценкой уровня билирубина и активности аминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы производились на 1-е, 10-е и 32-е сут от начала лечения. Морфологическое исследование биоптатов печени проведено у 30 (65,2%) больных ХВГС 1-й группы с определением индекса гистологической активности по R.G.Knodell и степени фиброза по V.J.Desmet. Всем больным были выполнены серологические исследования (ИФА) и ПЦР, генотипирование HCV, исследование иммунного статуса. В целом период наблюдения за больными составил 24 нед.

Статистическую обработку экономического массива данных проводили с использованием непараметрического критерия Вальда–Вольфовица для независимых выборок.

Результаты исследования и их обсуждение

У 45 (97,8%) пациентов 1 группы методом полимеразной цепной реакции обнаружена репликативная фаза инфекционного процесса. Генотипирование HCV-RNA произведено у 43 пациентов этой группы, результаты представлены в табл. 1.

Активная HCV-инфекция рассматривалась у пациентов 1 группы либо как единственный, либо как основной этиологический фактор поражения печени. Кроме того, у 14 (30,4%) больных в сыворотке крови, при проведении ИФА были обнаружены маркеры не только HCV, но и HBV. Виремия HBV выявлялась у 5 (35,7%) больных с HBs-антигемией и у 9 (64,3%), имеющих антитела к антигенам HBV (HBsAb+) и не обнаружена ни у одного пациента, не имеющего сывороточных маркеров HBV. Ни у одного из обследованных больных маркеров вируса гепатита D выявлено не было.

У 13 (28,3%) больных 1-ой группы в анамнезе была зарегистрирована желтушная форма острого вирусного гепатита, чаще наблюдавшаяся у мужчин и у наркоманов, а также у пациентов, имевших сывороточные маркеры двух вирусов (HCV и HBV).

В анамнезе у 36 (78,3%) пациентов 1 группы пациентов установлены факторы наибольшего риска инфицирования HCV: инъекционная наркомания (19 чел.), гемотрансфузии, особенно проводившиеся до 1989 г. (3 чел.), другие хирургические и парентеральные вмешательства (5 чел.); 4 пациента связывали инфицирование с посещением стоматолога. Еще меньшее значение имели донорство и нанесение татуировки (рис. 1).

Таблица 1. Распределение больных с ХВГС по результатам генотипирования (первая группа, n = 43)

Генотип	Количество больных, n = 43	% от общего числа больных
1a	3	7,0
1b	17	39,5*
2	1	2,3
3a	6	14,0
1a1b	2	4,7
1a1b3a3c	4	9,3
1b3a3c	8	18,6
3a3c	2	4,7

* различия статистически значимы (в сравнении с частотой остальных генотипов ВГС в данной группе пациентов).

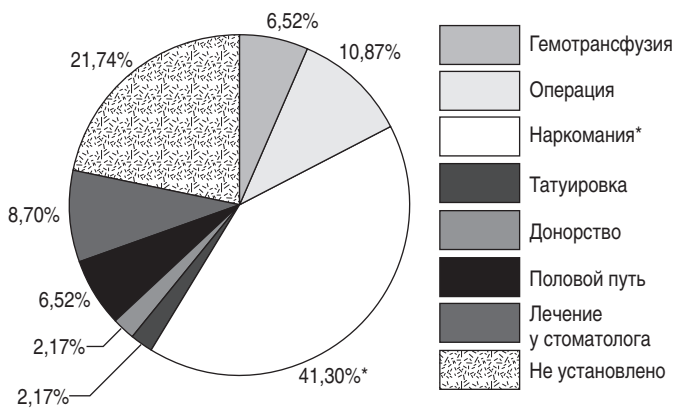


Рис.1. Факторы инфицирования больных ХВГС.

* различия статистически значимы (в сравнении с частотой остальных путей инфицирования в данной группе больных).

Инъекционная наркомания чаще была путем инфицирования у мужчин (17 чел.), чем у женщин (2 чел.). В группе больных с микст-инфекцией (HCV +HBV) отмечен большой удельный вес наркомании, чем у пациентов, инфицированных только HCV. По анамнезу больных с желтушной формой ОВГ с известными путями инфицирования, было получено представление о длительности течения заболевания. Инфицирование происходило обычно в молодом возрасте (в среднем $16 \pm 1,2$ года), редко – в детском.

У больных ХВГС преобладали жалобы на проявления астено-вегетативного синдрома (39 пациентов, 84,8%): общая слабость, повышенная утомляемость, недомогание, снижение внимания и работоспособности. Диспепсический синдром наблюдался у 27 (58,7%) из них в виде тошноты, рвоты, отрыжки, изжоги, горечи во рту, снижения аппетита, запоров или поносов. На чувство тяжести, умеренные ноющие боли в области правого подреберья жаловались 41 (89,1%) пациент. Кроме того, у 2 (4,4%) женщин отмечались нарушения менструального цикла и у 10 (21,7%) пациентов – на боли в суставах, усиливающиеся при физической нагрузке.

Почти у половины больных 1 группы выявлялись сопутствующие соматические заболевания, в основном – желудочно-кишечного тракта (эрозивный эзофагит, дискинезия желчевыводящих путей, хронические гастродуоденит, гастрит, холецистит, панкреатит).

Самым частым проявлением поражения печени было её увеличение. Оно отмечено у 12 (26,1%) больных, а по данным ультразвукового сканирования диффузные изменения печени были выявлены у 30 (65,2%) больных. Увеличение селезенки имело место у 17 (37%) больных ХВГС. При циррозе печени спленомегалия была более выраженной ($S = 110-140$ см²) и отражала, по-видимому, портальную гипертензию, а у больных без цирроза – генерализованную реакцию ретикулоэндотелиальной системы. За период наблюдения у 2 больных циррозом печени развился отечно-асцитический синдром.

Гистологическое исследование биоптатов печени ($n = 30$) выявило морфологическую картину хронического гепатита с минимальной и слабовыраженной активностью воспалительного процесса (1–8 баллов) у 22 больных, с умеренной его активностью (9–12 баллов) – у 8. У 3 больных ХВГС признаки

Таблица 2. Динамика показателей активности аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ) в разных группах больных до и после лечения ($M \pm m$)

Показатели и препараты	Уровень АлАТ до лечения (ммоль/л)	Уровень АлАТ после лечения (ммоль/л)	Уровень АсАТ до лечения (ммоль/л)	Уровень АсАТ после лечения (ммоль/л)
Панавир+ галавит	$1,46 \pm 0,17$	$0,84 \pm 0,10^*$	$0,62 \pm 0,07$	$0,40 \pm 0,03$
Неовир	$2,02 \pm 0,28$	$1,51 \pm 0,24$	$0,70 \pm 0,06$	$0,55 \pm 0,05$
Реаферон-ЕС	$1,93 \pm 0,23$	$1,03 \pm 0,17^*$	$0,71 \pm 0,07$	$0,55 \pm 0,11$

* различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

фиброза отсутствовали, у 25 человек – обнаружен слабый и умеренный фиброз (1–2 балла), у 2 – цирроз (4 балла).

Эффективность фармакотерапии оценивали по совокупности вирусологических маркеров репликации (отрицательный результат ПЦР) и лабораторных параметров (нормализация активности аминотрансфераз) сразу после завершения курса противовирусной терапии (табл. 2).

При нормализации после проведенного лечения показателей АлАТ регистрировался биохимический ответ, при отсутствии HCV-RNA в ПЦР – вирусологический ответ, при наличии того и другого регистрировался полный ответ; нормализация клинико-биохимических показателей при сохранении HCV-RNA расценивалась, как частичный ответ, отсутствие и биохимического и вирусологического ответа считалось отсутствием его (табл. 3).

Как следует из табл. 3 и рис. 2, сочетание нового противовирусного препарата с иммуномодулятором галавитом позволяет добиться полного ответа на лечение у половины больных с ХВГС. Применение реаферона-ЕС вызывает подобный

ПАНАВИР®

российский противовирусный препарат

БЕЗ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ
НОВЫЙ УРОВЕНЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ
РАЦИОНАЛЬНО-РАЗУМНАЯ СТОИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Телефон горячей линии: (495) 101-41-51
www.panavir.ru www.panavir.com

Таблица 3. Эффективность различных схем лечения больных с ХВГС по критерию первичного биохимического и вирусологического ответа

Препараты	Панавир в сочетании с галавитом (n = 46)	Реаферон-ЕС (n = 20)	Неовир (n = 30)
Тип ответа	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Биохимический ответ	31 (67,4%)	11 (55%)	15 (50%)
Вирусологический ответ	28 (60,9%)	5 (25%)	0
Полный ответ	23 (50%)	5 (25%)	0
Частичный ответ	13 (28,3%)	6 (30%)	15 (50%)
Отсутствие ответа	10 (21,7%)	9 (45%)	15 (50%)

эффект лишь у четверти больных. При использовании Неовира полного ответа вообще не получено, как и вирусологического. Ответ на лечение отсутствовал у 1/5 больных, получавших комплексную терапию и практически у половины, использовавших противовирусные препараты. Следует отметить, что у половины больных с отрицательными результатами ПЦР HCV-RNA и у большей части с положительным при генотипировании обнаружено инфицирование 1b генотипом.

Результаты сравнительного фармакоэкономического анализа эффективности комбинированной (Панавир и галавит) схемы терапии ХВГС отражены в табл. 4 и 5. Учитывались: полная стоимость болезни и соотношение (коэффициент) «затраты–эффективность» [11, 13]. Расчет полной стоимости лечения включал количественную оценку использованных ресурсов в денежном выражении (прямые и косвенные затраты). Стоимость 1 условного дня пребывания в стационаре ГБ №9 на 01.04.2005 составляла 171,70 рублей. При расчете стоимости лекарственной терапии учитывались средние розничные цены аптечной сети г. Омска, и (для Панавира и галавита) таковые ЗАО «Биомедсервис», основного дистрибьютора этих средств в регионе на март 2005 г.

Проанализировано несколько распространенных схем фармакотерапии больных ХВГС (монотерапия Пегинтроном и Реафероном-ЕС, комбинации Пегинтрона с рибавирином и Реаферона-ЕС с рибавирином, причем за основу бралась стоимость препарата Рибавирин-Медуна) в сравнении с комбинированной фармакотерапией препаратами Панавир и галавит. Наиболее экономически выгодной (по наименьшему коэффициенту «затраты–эффективность») оказалось сочетание «Панавир-галавит», наименее – использование препарата «Пегинтрон» и комбинации «Пегинтрон + Рибавирин-Медуна». Промежуточное положение заняли монотерапия «Реафероном-ЕС» и комбинация «Реаферон-ЕС – Рибавирин-Медуна» (табл. 4).

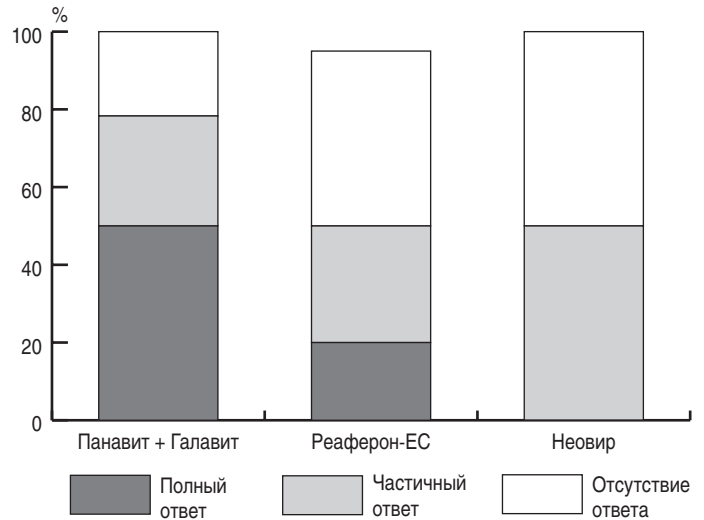


Рис. 2. Эффективность фармакотерапии больных ХВГС разными препаратами.

Нами изучено также приращение затрат на единицу эффективности: разница между издержками альтернативных вариантов (с вычитанием из большего коэффициента меньшего) делилась на разницу их результативности. Это исследование выявляет наиболее экономически выгодную схему, позволяющую минимизировать затраты. Например, при сравнении комбинаций с наименьшим («Панавир + галавит») и наибольшим («Пегинтрон») коэффициентами «стоимость–эффективность», приращение затрат на единицу эффективности (достижение биохимического и вирусологического ответа) у каждого больного составит 16 242,5 руб./%, что подтверждает более высокую экономическую эффективность применения комбинации «Панавир + галавит» у больных ХВГС, включенных в настоящее исследование (табл. 5).

Выводы

Комбинированная терапия с использованием противовирусного препарата Панавир и иммуномодулятора галавит по критерию первичного биохимического и вирусологического ответов оказалась более эффективной, чем существующие в клинической практике варианты стандартной моно- и комбинированной фармакотерапии препаратами интерферонов и рибавирина. Сочетание Панавира и галавита позволило в короткие сроки подавить у цитолиз, обусловленный перси-

Таблица 4. Фармакоэкономическая эффективность различных схем терапии ХВГС

Комбинация препаратов	Реаферон-ЕС (48 нед)	Пегинтрон (48 нед)	Реаферон-ЕС + Рибавирин-Медуна (48 нед)	Пегинтрон + Рибавирин-Медуна (48 нед)	Панавир + галавит (24 нед)
Стоимость препаратов, руб.	23 904	350 400	197 279	523 375	25 550
Стоимость 2 курсов традиционной базисной терапии, руб.	1055	1055	1055	1055	1055
Стоимость 30 дней пребывания в полном стационаре, руб.	5151	5151	5151	5151	5151
Полная стоимость лечения, руб.	30 110	356 606	203 485	529 581	31 756

Во всех случаях статистически значимые различия по непараметрическому критерию Вальда–Вольфовица для независимых выборок следующие: по схеме 1 к схемам 2 и 4, $p < 0,0001$; по схеме 1 к схеме 3, $p < 0,001$; по схеме 2 к схемам 1 и 5, $p < 0,0001$; по схеме 2 к схемам 3 и 4, $p < 0,001$; по схеме 3 к схемам 4 и 5, $p < 0,0001$; по схеме 4 к схеме 5, $p < 0,001$; отсутствие статистически значимых различий по схеме 1 к схеме 5, $p = 0,8$.

Таблица 5. Приращение затрат на единицу эффективности (при фармакотерапии 1 больного ХВГС)

Комбинация препаратов	Реаферон-ЕС	Пегинтрон	Реаферон ЕС + Рибавирин-Медуна	Пегинтрон + Рибавирин-Медуна	Панавир + галавит
Затраты лечения на 1 больного, руб.	30 110	356 606	203 485	52 9581	31 756
Эффективность лечения, %	25,0	30,0	43,0	56,0	50,0
Коэффициент «стоимость-эффективность», руб./%	1204,4	11 886,9	4732,2	9456,8	635,1
Приращение затрат в сравнении со схемой «Панавир + галавит», руб./%	65,84	16242,5	24532,7	82 970,8	–

стенцией вируса у больных ХВГС, а также показало отсутствие нежелательных реакций при высокой комплаентности.

Кроме того, использование препаратов Панавир и галавит оказалось экономически значительно более выгодным, чем применение препаратов α -интерферона с рибавирином.

Литература

1. Серов В.В., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит. М.: Медицина, 2004; 284.
2. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. СПб., 1997; 280.
3. Радченко В.Г., Стельмах В.В., Козлов В.К. Оптимизация этиопатогенетической терапии хронического гепатита С. Пособие для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, гепатологов, инфекционистов. СПб.: СПбГМА, 2004; 168.
4. Di Bisceglie A.M. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. Hepatology 1997; 26 (Suppl. 1): 34S–3S.
5. Pagliaro L. Natural history of chronic hepatitis C. Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. 1999; 31: 28–44.
6. Serfaty L., Aumaitre H.M., Chazouilleres O. Determination of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. Hepatology 1998; 27: 1435–40.
7. Weise M., Berr F., Lafrenz M. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study. Hepatology 2000; 32: 91–6.
8. Fattovich G., Giustina G., Degos F. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology 1997; 112: 463–72.
9. Шерлок Ш. Болезни печени. М., 1999; 309.
10. Estebahn J.L., Genesca J., Alter H.J. Hepatitis C: molecular biology, pathogenesis, epidemiology, clinical features and prevention. Progress in Liver Disease 1996; Chapter 12: 253–82.
11. Стародубов В.И., Луговкина Т.К. Клиническое управление: теория и практика. М.: Медицина, 2003; 192.
12. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиасфера, 1998; 352.
13. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В.Б. и др. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). М.: Ньюдиамед, 2000; 80.



Издательский Дом «Династия» представляет

Многотомное руководство по педиатрии

под редакцией академика РАМН А.А.Баранова, члена-корреспондента РАМН Б.С.Каганова,
профессора Р.Р.Шиляева

Вышел в свет первый том руководства «Хирургические болезни детского возраста»
под редакцией заслуженного деятеля науки РФ, профессора А.И.Лёнюшкина



Настоящий том руководства по педиатрии посвящен болезням хирургического профиля и травматическим повреждениям у детей. С современных позиций освещены многообразные патологические состояния различных органов и систем, требующие участия хирурга в лечебном процессе.

Основной акцент при этом сделан на диагностике, что более всего необходимо педиатру-интернисту. Для удобства материал расположен по анатомическим областям. Том предназначен для врачей различных специальностей, педиатров, детских хирургов, студентов медицинских ВУЗов.

Год издания: 2006

Объем: 584с. + цветная вкладка

Оформление: твердый переплет

Приобрести книгу можно в магазине «Дом медицинской книги» по адресу:
119146, Москва, Комсомольский проспект, дом 25.

За дополнительной информацией обращайтесь по телефону: (495) 414-8947
или по электронной почте: red@mm-agency.ru