

Неалкогольная жировая болезнь печени: фармакоэкономические аспекты терапии

Е.Б.Грищенко, М.И.Щекина

ЗАО «Группа компаний МЕДСИ», консультативно-диагностический центр, Москва

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой самостоятельную нозологическую единицу и включает две основные формы – жировой гепатоз (стеатоз) печени и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

В общей структуре патологии печени НАСГ встречается достаточно часто. В исследовании Dionysos Study (1994 г.) отмечалось наличие гистологически подтвержденного стеатоза у 46% пациентов с ожирением, не злоупотребляющих алкоголем, и у 95% – с ожирением и употребляющих более 60 г чистого этанола в день. Частота выявления НАСГ при гистологическом исследовании печени в странах Западной Европы и США составляет 7–9%. Впервые термин НАСГ был введен в 1980 г. J.Ludwig и соавт. для обозначения хронического заболевания печени у лиц, не употреблявших алкоголь в гепатотоксических дозах (более 40 г абсолютного этанола в сутки), но имеющих гистологическую картину, аналогичную таковой алкогольного гепатита.

Начиная с 1990-х годов, диагноз НАСГ стал широко встречаться среди основных причин поражения печени, в связи с чем существенно уменьшилось количество «криптогенных» гепатитов. Обследование больших групп больных криптогенным циррозом печени, включавшее оценку сопутствующих заболеваний и факторов риска, показало, что в 60–80% случаев цирроз неясной этиологии формируется в исходе нераспознанного НАСГ.

НАСГ традиционно разделяют на первичный и вторичный. Первичный НАСГ рассматривается как печеночная манифестация метаболического синдрома, связанного с нарушением инсулинорезистентности. Применяемые для верификации метаболического синдрома большие и малые критерии (абдоминально-висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе и/или сахарный диабет – СД типа 2, гиперурикемия) могут служить основой для диагностики НАСГ. Это особенно важно в определении подходов к лечению при сочетании болезней печени различного генеза, например при наличии у пациентов хронических вирусных гепатитов.

Общей патогенетической основой первичного НАСГ служат следующие патологические состояния:

- Висцеральное ожирение, риск развития которого повышается с возрастом.
- СД типа 2 или нарушение толерантности к глюкозе.
- Дислипидемия.

К этиологическим факторам развития вторичного стеатогепатита относят прием ряда лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, амиодарон, эстрогены, такмоксифен, тетрациклин, нестероидные противовоспалительные препараты, метотрексат, соматостатин, рифампицин, амитриптилин), синдром мальабсорбции, муковисцидоз, длительное парентеральное питание, синдром избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки, гликогенозы, болезнь Вильсона–Коновалова и др.

Большая часть пациентов (65–80%) с выставленным диагнозом НАСГ – лица женского пола 50–55 лет. Чаще всего проявления НАСГ неспецифичны и не коррели-

руют со степенью его активности. Поражение печени, как правило, обнаруживается случайно при обследовании по поводу другой патологии: ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, СД типа 2; желчнокаменной болезни, ожирения и т.д.

Диагностика НАЖБП

Наиболее распространенный симптом НАСГ – астенический. Реже отмечаются чувство тяжести и ноющие боли в правом верхнем квадранте живота, не имеющие отчетливой связи с какими-либо провоцирующими факторами. При осмотре у 50–75% больных выявляется увеличение размеров печени, а в ряде случаев – и селезенки. Диспепсические явления, кожный зуд, желтуха, «печеночные знаки», признаки портальной гипертензии (увеличение селезенки, асцит) выявляются редко, преимущественно на стадии цирроза.

Постановка диагноза неалкогольной патологии печени требует тщательного сбора алкогольного анамнеза. Минимальной гепатотоксической дозой чистого этанола для мужчин считается 40 г/сут, для женщин – 20 г/сут. Не меньшее значение имеют факторы риска первичного и вторичного НАСГ. Следует принимать во внимание возможность присутствия у 1 пациента нескольких этиопатогенетических факторов.

Лабораторные признаки цитолиза выявляются у 50–90% больных НАСГ. Как правило, уровень сывороточных трансаминаз выше нормы не более, чем в 3–4 раза. Содержание аланинаминотрансферазы (АЛТ) выше, чем аспаргатаминотрансферазы (АСТ), но при трансформации в цирроз активность АСТ преобладает (АСТ/АЛТ > 2 рассматривается как неблагоприятный прогностический признак). У 30–60% пациентов имеет место повышение активности щелочной фосфатазы – ЩФ (как правило, не более чем двукратное) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП). Отмечается незначительная гипербилирубинемия. Признаки снижения белоксинтетической функции печени наблюдаются лишь при формировании цирроза печени. У части больных выявляется гипергаммаглобулинемия и антинуклеарные антитела в различных титрах.

Ультразвуковое исследование позволяет верифицировать наличие гепатомегалии, косвенно оценить степень стеатоза печени и выявить признаки формирования портальной гипертензии. При эзофагогастроуденоскопии возможно обнаружение варикозного расширения вен пищевода при трансформации НАСГ в цирроз.

В целом НАЖБП характеризуется относительно доброкачественным, вяло персистирующим течением.

Терапия НАЖБП

При выборе метода лечения учитывают, как правило, этиопатогенетические факторы и наличие сопутствующей патологии.

Ведение пациента необходимо начинать с общих рекомендаций по режиму питания и физической активности, особенно на фоне ожирения и СД. Снижение массы тела (500–1000 г в неделю) и нормализация углеводного обмена сопровождаются положительной динамикой клинико-лабораторных показателей и снижением индекса гистологической активности. Однако резкое похудение может привести к ухудшению тече-

ния заболевания. Необходима отмена или замена лекарственных препаратов, обладающих потенциальной способностью вызывать поражения печени.

Современная фармакотерапия является многокомпонентной по своему составу и назначению, следовательно, врач в первую очередь руководствуется принципом сочетания высокой эффективности и безопасности, возможности воздействия на основные звенья патогенеза, а также прогнозированием взаимодействия и метаболизма лекарственных средств.

Этим требованиям отвечают гепатопротекторы, которые принято подразделять по происхождению на несколько групп: фосфолипидные и липосомальные препараты, производные дезоксихолевой кислоты, синтетические препараты, растительные полифенолы, а также комбинированные лекарственные средства.

Как средства с антиоксидантным и антифибротическим потенциалом с успехом применяются препараты эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ). Расположенные в структуре молекул фосфолипидов эссенциальные жирные кислоты (линолевая и линоленовая) обладают антиоксидантным потенциалом. ЭФЛ также представляют собой материал для восстановления клеточных мембран вместо претерпевших химические превращения липидов. Восстанавливая поврежденные мембраны митохондрий, фосфолипиды препятствуют «утечке» цитохрома в цитоплазму и запуску каскада программированной гибели клеток. Результаты исследований свидетельствуют о том, что при алкогольной болезни печени назначение ЭФЛ снижает активность цитохрома P-450 и продукцию активных форм кислорода.

Поддержание в достаточном количестве арахидоновой кислоты обеспечивает адекватный синтез простагландинов и других субстанций, регулирующих процесс воспаления. ЭФЛ способствуют снижению уровня

воспалительной активации клеток Купфера и продукции ими провоспалительных медиаторов.

В 1980-х годах было продемонстрировано антифибротическое действие ЭФЛ *in vitro* и *in vivo*. Этот эффект объясняют воздействием на звездчатые (коллагенпродуцирующие) клетки печени. Введение ЭФЛ снижает уровень активации звездчатых клеток и продукцию проколлагена. ЭФЛ хорошо всасываются при приеме внутрь и поступают по воротной вене в печень, в которой служат строительным материалом для мембран (внешней и внутренних) клеток печени. ЭФЛ образуют двойную липидную структуру мембран, благодаря им мембраны приобретают текучесть и способность обеспечивать функции рецепторов и ионных насосов.

Среди имеющихся на отечественном рынке лекарственных препаратов, содержащих ЭФЛ, заслуживает внимание Эссливер Форте, широко применяемый в России в качестве базисного препарата при лечении НАСГ. В состав Эссливер Форте входят 300 мг ЭФЛ, а также комплекс витаминов: тиамин мононитрат 6 мг, рибофлавин 6 мг, пиридоксин гидрохлорид 6 мг, цианкобаламин 6 мкг, никотинамид 30 мг, токоферол ацетат 6 мг. Как было показано, для нормального функционирования мембран клеток необходимы различные фосфолипиды, которые могут при определенных условиях способствовать переходу липопротеинов из одного класса в другой. Поэтому представленный в этом комплексном препарате фосфолипидный состав (фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол) можно считать весьма целесообразным. Известно, что при любом повреждении печеночной паренхимы развивается дефицит витаминов, что препятствует нормальному осуществлению печенью ее важнейших функций – детоксицирующей, антиоксидантной. Поскольку вита-



Таблица 1. Оценка терапевтического эффекта

| | Всего | | Эссливер | | Фосфоглив | | Фосфонциале | |
|--------------------------------------|-------|------|----------|------|-----------|------|-------------|------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Оценка субъективных симптомов | | | | | | | | |
| Наличие эффекта | 106 | 84,1 | 35 | 83,3 | 37 | 88,1 | 32 | 76,2 |
| Отсутствие эффекта | 20 | 15,9 | 7 | 16,7 | 5 | 11,9 | 10 | 23,8 |
| Активность АЛТ | | | | | | | | |
| Наличие эффекта | 93 | 73,8 | 33 | 78,6 | 28 | 66,7 | 30 | 71,4 |
| Отсутствие эффекта | 33 | 26,2 | 9 | 21,4 | 14 | 33,3 | 12 | 28,6 |
| Эхогенность и размер печени | | | | | | | | |
| Наличие эффекта | 87 | 69 | 26 | 61,9 | 29 | 69,1 | 27 | 64,3 |
| Отсутствие эффекта | 39 | 31 | 16 | 38,1 | 13 | 31,9 | 15 | 35,7 |

Таблица 2. Расчет стоимости 1 капсулы Эссливер Форте с учетом ассортиментных позиций

| Данные на 10.11.2010, руб. | Эссливер Форте, капсулы 300 мг, №30 | Эссливер Форте, капсулы 300 мг, №50 | Фосфоглив, капсулы 95 мг, №50 | Фосфонциале, капсулы, 270 мг, №30 |
|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Средняя стоимость упаковки | 221,54 | 289,22 | 439,26 | 288,86 |
| Цена 1 капсулы | 7,39 | 5,8 | 8,8 | 9,63 |
| Средняя стоимость 1 капсулы | 6,59 | | 8,8 | 9,63 |

Таблица 3. Расчет курсовой стоимости лечения

| | Эссливер Форте | Фосфоглив | Фосфонциале |
|---|----------------|-----------|-------------|
| Средняя стоимость 1 капсулы, руб. | 6,59 | 8,8 | 9,63 |
| Стоимость курса лечения для 1 пациента (по 2 капсулы 3 раза в сутки 12 нед), руб. | 3321,36 | 4435,0 | 4853,52 |
| Стоимость курса лечения для группы из 50 человек, руб. | 166 068,0 | 221 760,0 | 242 676,0 |

Таблица 4. Коэффициент «затраты–эффективность» (CER) для исследуемых препаратов

| | Эссливер Форте | Фосфоглив | Фосфонциале |
|---|----------------|-----------|-------------|
| Стоимость 1 курса лечения для группы из 50 человек (по 2 капсулы 3 раза в сутки 12 нед), руб. | 166 068,0 | 221 760,0 | 242 676,0 |
| Число больных с улучшением | 20 | 19 | 21 |
| CER | 8303,4 | 11 671,58 | 11556,0 |

Таблица 5. Изменения результатов в зависимости от изменений цены препарата Эссливер Форте

| | Эссливер Форте | | | | Фосфоглив | Фосфонциале |
|---|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| | n | 10% | 25% | 50% | | |
| Цена 1 капсулы, руб. | 6,59 | 7,25 | 8,24 | 9,89 | 8,8 | 9,63 |
| Стоимость 1 курса лечения (по 2 капсулы 3 раза в сутки, 12 нед), руб. | 3321,36 | 3654,0 | 4152,96 | 4 984,56 | 4435,0 | 4853,52 |
| Стоимость курса лечения для группы из 50 человек, руб. | 166 068,0 | 182 700,0 | 207 648,0 | 249 228,0 | 221 760,0 | 242 676,0 |
| Количество больных с улучшением | 20 | | | | 19 | 21 |
| CER | 8303,4 | 9 135,0 | 10 382,4 | 12 461,4 | 11 671,58 | 11 556,0 |

мины, входящие в состав комплексного препарата Эссливер Форте, являются кофакторами основных биохимических реакций в организме, происходящих в печени (переминирование, декарбокисирование, окисление), включение их в состав данного лекарственного средства является его дополнительным преимуществом.

По данным исследователей, имеются доказательства высокой эффективности препарата при применении его в качестве гепатопротективного, гипохолестеринемического, гиполипидемического лекарственного средства. Отмечено, что препарат хорошо переносится, побочных эффектов при его применении не

отмечено. Он может применяться и в сочетании с другими гепатопротекторными препаратами, что актуально у пациентов с метаболическим синдромом и наличием сопутствующих заболеваний.

Фармакоэкономический анализ лечения НАЖБП у пациентов в стадии стеатоза и гепатита

В последнее время фармакологический рынок представлен целым рядом препаратов, относящихся в группе ЭФЛ, многие из них продемонстрировали высокую эффективность и безопасность. Целесообразным



представляется проведение сравнительного фармакоэкономического исследования терапевтической эффективности применяемых в реальной практике лекарственных средств.

Цель исследования: сравнение фармакоэкономической эффективности препаратов из группы гепатопротекторов – Эссливер Форте, Фосфоглив и Фосфонциале при лечении НАЖБП в стадии стеатоза и стеатогепатита.

В исследовании приняли участие 126 пациентов (56 мужчин, 70 женщин) в возрасте от 26 до 72 лет (средний возраст 41,8±8,7 года) с верифицированным диагнозом НАЖБП. В исследование не включали пациентов, принимающих гепатотоксичные препараты, имеющих маркеры вирусных гепатитов в сыворотке крови, больных циррозом печени, пациентов с НАСГ в стадии фиброза.

При клиническом обследовании оценивали наличие у пациента астеновегетативного (общая слабость, утомляемость, раздражительность), диспептического (тошнота, снижение аппетита, метеоризм, тяжесть в правом подреберье), болевого (боли в правом подреберье) синдромов. В процессе исследования осуществляли мониторинг общепринятых биохимических показателей: активность трансаминаз, маркеров холестаза (ЩФ, ГГП), билирубина, общего белка, альбумина, протромбина, показателей липидного спектра (холестерин, триглицериды, липопротеины высокой и низкой плотности).

В исследование включались пациенты с диагностированной НАЖБП:

- с астеновегетативным и диспепсическим синдромом;
- с ультразвуковыми признаками поражения печени – гепатомегалия или диффузное повышение эхогенности;
- с биохимическими признаками поражения печени – повышение активности АЛТ не менее чем в 3, но не более чем в 6 раз по сравнению с верхней границей нормы;
- подписавшие информированное согласие на участие в исследовании;
- пациенты, соблюдавшие указания врача относительно диеты, приема назначенного препарата.

При рандомизации 126 пациентов были распределены в 3 группы терапии (по 42 пациента в каждую группу соответственно).

Первый исследуемый препарат Эссливер – комплексный препарат, состоящий из ЭФЛ (300 мг) в комбинации с витаминами группы В, токоферола и никотинамида. Препарат сравнения Фосфоглив представляет собой капсулы для перорального применения, каждая из которых содержит 0,065 г фосфатидилхолина и 0,035 г тринатриевой соли глицирризиновой кислоты. И третьим представителем ЭФЛ, включенным в исследование, стал препарат Фосфонциале, 1 капсула которого содержит: липоид С100 – 200 мг (в пересчете на фосфатидилхолин 188 мг) и Силимар – 70 мг (в том числе силибина 50 мг).

Пациенты, рандомизированные в 1-ю группу, получали Эссливер Форте в течение 12 нед по 2 капсулы внутрь 3 раза в день во время еды. Пациенты, рандомизированные во 2-ю группу, получали Фосфоглив в течение 3 мес по 2 капсулы внутрь 3 раза в день во время еды. В 3-й группе прием Фосфонциале был по той же схеме – 2 капсулы 3 раза в день в течение 12 нед.

За время исследования для всех групп терапии статистически достоверно было уменьшение выраженности астеновегетативного синдрома, интенсивности жалоб пациентов со стороны гепатобилиарной системы, улучшение ультразвуковой картины печени и нормализация активности АЛТ (табл. 1).

Анализ затрат на проводимую терапию

В данном исследовании оценивались только прямые медицинские затраты на проводимую терапию. К ним

были отнесены затраты на лечение пациентов препаратами Фосфоглив, Фосфонциале и Эссливер Форте.

В соответствии с методикой проведения исследования на I этапе рассчитывалась стоимость суточной дозы лекарственного средства, получаемого пациентом.

Препарат Эссливер Форте представлен в следующих ассортиментных позициях:

1. Эссливер Форте, капсулы 300 мг, №30.
2. Эссливер Форте, капсулы 300 мг, №50.

Для каждой из них в соответствии с методикой исследования была рассчитана средняя стоимость 1 упаковки, средняя стоимость 1 капсулы с учетом ассортиментных позиций. Расчеты проводились с использованием следующих формул:

$$C(yn) = \frac{\sum C_1 + C_2 + \dots + C_n}{N}$$

$$C(yn) = \frac{C(yn)}{N}$$

$$C(yn) = \frac{\sum C(\text{капс})_1 + C(\text{капс})_2 + \dots + C(\text{капс})_n}{N(\text{acc})}$$

Для 1-й позиции средняя стоимость 1 упаковки на 2010 г. составила 221,54 руб., для 2-й – 289,22 руб. (на основании данных аптек Москвы). Таким образом, стоимость 1 капсулы препарата составила 7,39 и 5,8 руб. соответственно. Средняя стоимость 1 капсулы препарата Эссливер Форте – 6,59 руб. Аналогичным образом проводились расчеты для препаратов Фосфоглив и Фосфонциале. Цена 1 капсулы Фосфоглива составила 8,8 руб., Фосфонциале – 9,63 руб.

Результаты расчетов представлены в табл. 2.

На следующем этапе рассчитывалась стоимость курса лечения для 1 пациента и для группы из 50 человек. В клиническом исследовании продолжительность курса лечения составляла 84 дня (12 нед). Расчеты проводились на основании этих данных с использованием следующих формул:

$$C(AD) = C \times ADD \times N \text{ days}$$

$$Cost = C(AD) \times 50.$$

Результаты расчетов представлены в табл. 3.

Как видно из данных табл. 3, стоимость терапии Эссливером Форте оказалась статистически значимо ниже, чем препаратами Фосфоглив, Фосфонциале как для лечения 1 пациента, так и для группы из 50 человек.

Анализ коэффициента «затраты–эффективность»

В качестве критерия эффективности был выбран показатель общей клинической эффективности, оцененный в исследовании, у пациентов каждой из групп. Согласно полученным данным общая клиническая эффективность в группе, получавшей Эссливер Форте, зарегистрирована у 20 пациентов, в группах, получавших Фосфоглив и Фосфонциале, – у 19 и 21 человека соответственно.

Расчеты в соответствии с методикой проводились по формуле:

$$CER = Cost / Ef.$$

Для препарата Эссливер Форте:

$$CER = 104\,580 / 24 = 4357,5.$$

Аналогично для группы пациентов, получавших препарат Эссенциале® Форте Н:

$$CER = 218\,484 / 23 = 9499,3.$$

Полученные результаты представлены в табл. 4.

Наименьший CER показывает наиболее выгодную с фармакоэкономической точки зрения лекарственную технологию, т.е. ту технологию, которая требует наименьшие затраты на достижение единицы эффективности. В данном случае в качестве критерия эффективности выступил показатель общей клинической эффективности в каждой из сравниваемых групп. Наименьшим CER обладает Эсливер Форте. Из этого следует, что применение данного лекарственного средства в качестве препарата выбора при лечении НАЖБП при сравнимой эффективности оказывается предпочтительным с экономической точки зрения.

Анализ чувствительности

Анализ чувствительности позволяет оценить степень достоверности полученных результатов – в какой степени будут меняться результаты исследования при изменении исходных параметров.

В связи с тем, что на рынке представлены различные ассортиментные позиции исследуемых лекарственных средств, в качестве исходного изменяемого параметра была принята средняя стоимость 1 капсулы препарата Эсливер Форте. Расчеты CER проводили в соответствии с основной методикой исследования. Результаты расчетов представлены в табл. 5.

Таким образом, видно, что расчеты, представленные в данном исследовании, обладают высокой степенью достоверности и даже довольно значительное изменение исходных параметров не приводит к существенному изменению полученных результатов.

Выводы

Проведенный на основании данных исследования анализ показал, что применение препарата Эсливер Форте для лечения НАЖБП является предпочтительным. Учитывая сопоставимую эффективность исследуемых лекарственных средств и значительные экономические преимущества, можно говорить о том, что

Эсливер Форте является препаратом выбора при лечении НАЖБП в стадии стеатоза и стеатогепатита.

Список использованной литературы

1. Арифуллина З.А., Бунытян Н.Д., Кузнецов А.С. Дженераки – реальная альтернатива оригинальным лекарственным препаратам. *Фармация*. 2002; 1: 25–30.
2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.Н. *Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей*, 1997.
3. Воронина Л.П. Неалкогольный стеатогепатит в практике терапевта. *Медицинские новости*. 2009; 4.
4. Драпкина О.М. Неалкогольный стеатогепатит. *Рациональная гепатопротекция. Мед. вестник*. 2006; 42: 1–4.
5. Дроговоз С.М., Щекина Е.Г. и др. *Провизор*. 2008; 8.
6. Журавлева М.В. Эслидин – новое средство в терапии диффузных заболеваний печени. *Cons. Med.* 2009; 8: 36–9.
7. Ивашкин В.Т. *Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. Изд. 2-е. М.: М-Вести*, 2005.
8. Козлова Н.М., Тюрюмин Я.Л. и др. *Эффективность применения Эсливера форте при болезнях желчевыводящей системы. Клинический гостроэнтерол., гепатол.* 2004; 5.
9. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Ковязина И.О., Шапошникова Н.А. *Эссенциальные фосфолипиды в терапии неалкогольных стеатогепатитов. Cons. Med.* 2007; 7: 69–73.
10. Маев И.В., Вьючнова Е.С. *Использование гепатопротекторов в лечении заболеваний печени. Мед. вестник*. 2007; 18.
11. Поливанов В.А. *Фармакоэкономический анализ терапии болезни печени в стадии стеатоза и гепатита препаратами Эсливер Форте и Эссенциале Форте Н. Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2010; 1: 36–9.
12. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева В.Н. *Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. СПб: Диалект; М: БИНОМ*, 2005.
13. Сергеева С.А., Озерова И.Н. *Сравнительный анализ фосфолипидного состава препаратов Эссенциале форте и Эсливер форте. Фармация*. 2001; 3: 32–3.
14. Шульпекова Ю.О. *Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени. РМЖ*. 2003; 11 (5).