

Рандомизированное контролируемое клиничко-экономическое исследование применения Прогепара у пациентов с хроническим алкогольным гепатитом

Н.В. Юдина¹, Е.Ю. Егорова², М.С. Философова³, О.А. Громова⁴,
Д.Ю. Белоусов⁵, Е.В. Афанасьева⁵, Ю.Б. Белоусов⁶

¹ — Реабилитационный центр ИвГУ, г. Иваново

² — кафедра клинической фармакологии ИвГМА, г. Иваново

³ — гепатологическое отделение 1 городской клинической больницы, г. Иваново

⁴ — кафедра клинической фармакологии Ивановской государственной медицинской академии, г. Иваново

⁵ — Центр фармакоэкономических исследований, г. Москва

⁶ — кафедра клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета, г. Москва

Введение

Печень является одним из жизненно важных органов человеческого организма. Здоровая печень играет огромную роль в поддержании гомеостаза, выполняя множество функций — синтетическую, детоксицирующую, желчеобразовательную и др. Печень — это концентратор не только эссенциальных микроэлементов, но и ряда витаминов (прежде всего цианкобаламина, фолатов и витамина С). При этом печень постоянно подвергается большим нагрузкам и воздействию разнообразных повреждающих факторов, в т. ч. алкоголю, что в итоге может приводить к её повреждению и нарушению функции.

Среди хронических диффузных заболеваний печени на долю хронического алкогольного гепатита (ХАГ) приходится 24% [1]. Персистирующая форма ХАГ относительно стабильна; при ней сохраняется способность к обратимости воспалительного процесса при условии прекращения приёма алкоголя. При продолжении употребления алкоголя персистирующая форма может перейти в прогрессирующую. Прогрессирующая форма алкогольного гепатита характеризуется мелкоочаговым некротическим поражением печени, исходом которого становится, как правило, цирроз печени [10].

Лечение ХАГ предполагает воздействие по двум направлениям: по возможности этиотропную (прекращение приёма алкоголя) и патогенетическую терапию. Патогенетическая терапия включает препараты, которые принято обозначать термином «гепатопротекторы» (Код АТХ: А05 ВА), защищающих гепатоциты от повреждения и восстанавливающих их нормальную работу.

Preisig R. сформулировал требования, предъявляемые к идеальному гепатопротектору — это должен быть препарат, полностью абсорбируемый при приёме внутрь,

имеющий эффект «первого прохождения» через печень, обладающий способностью связывать токсины (или предотвращать образование токсинов), уменьшающий воспаление и подавляющий фиброгенез; стимулирующий регенераторные способности печени, улучшающий метаболизм, сам не являющийся токсичным, обладающий экстенсивной (т. е. связанной с количественным, а не качественным изменением) энтерогепатической рециркуляцией.

Одним из таких препаратов является «Прогепар» (фирмы Нордмарк Арцнаймиттель ГмБХ & Ко. КГ, Германия), предназначенный для лечения пациентов с алкогольным гепатитом, циррозом, печёночной недостаточностью, при лекарственной, химической, радиационной и других интоксикациях, воспалением желчных протоков, дискинезиями желчно-выводящих путей и т. п.

В Германии и Японии, этот препарат известен как «Proheparum».

Проведённое в Японии двойное слепое контролируемое исследование с участием 600 пациентов с хроническим заболеванием печени показало, что пероральное применение препаратов гидролизата печени «Proheparum» эффективно при лечении хронического гепатита, и считается, что данная эффективность является результатом улучшения функции повреждённых гепатоцитов и ослабления активных изменений печени [2].

Прогепар является оригинальным комбинированным препаратом на основе гидролизата печени, обогащённым цианкобаламином, холином, миоинозитолом и цистеином, полученным из печени рогатого скота, находящегося на однотипном рационе питания, тестируемых на наличие прионных заболеваний и проходящих медицинский контроль. В 1 таблетке Прогепара находится 70 мг гидролизата печени, 21,5 мг цистеина гидрохлорида, что соответ-

ствует 16,57 мг L-цистеина, 100 мг холина гидротартрата, 25 мг миоинозитола и 1,5 мкг цианкобаламина. Каждый из этих компонентов, через специфические молекулярные механизмы, способствует улучшению кровотока в печени, регенерации гепатоцитов и, соответственно, способствует интенсификации репаративных способностей печеночной ткани и процессов I и II стадий детоксикации, что подтверждается в многоцентровых клинических исследованиях [2, 4].

Иногда высказываются опасения касательно потенциальной опасности заражения прионной инфекцией (губчатая энцефалопатия или болезнь Крейтцфельдта-Якоба) при употреблении гепатопротекторов животного происхождения [13], однако, в данном случае, при производстве Прогепара риск инфекции сведён к нулю.

Проведённые за последние 20 лет исследования по клинической, экспериментальной, молекулярной и клинической фармакологии указали на гепатопротекторные свойства цианкобаламина, цистеина, холина и миоинозитола [7]. В эксперименте с моделями острого парацетамолового и хронического алкогольного отравления, гистологическое изучение образцов тканей печени, почек, миокарда показало, что приём препарата приводил к уменьшению степени повреждения паренхиматозных элементов, регенерации паренхимы и улучшению кровообращения [8].

Самым важным компонентом препарата Прогепар принято считать гидролизат печени, основными компонентами которого являются незаменимые аминокислоты, олигопептиды, витамины, нуклеозиды и эссенциальные микроэлементы. Поскольку гидролизат печени представляет собой многокомпонентный биосубстрат, исследования состава препарата вызывают особый интерес для понимания механизмов его терапевтической эффективности. Подобного рода исследования обычно начинаются с анализа микроэлементного и витаминного состава, которые не только указывают на важнейшие особенности технологии производства, но и позволяют судить о фундаментальных основах терапевтического действия исследуемых препаратов. Изучение микроэлементного состава Прогепара показало крайне низкое содержание в нем всех токсических элементов, что свидетельствует о высокой степени экологической чистоты этого препарата [5]. Кроме того, в гидролизате печени, входящем в состав препарата, были найдены значительные количества микроэлементов, которые могут оказывать гепатопротекторное воздействие.

Сложный многокомпонентный состав препарата Прогепар не позволяет быстро и просто объяснить их фармакологическое действие, наблюдаемое в эксперименте и во время клинических исследований. В то же время именно многокомпонентный состав является основанием высокой терапевтической эффективности препарата.

В исследовании *Егоровой Е. Ю. и соавт.* (2011 г.) была установлена положительная динамика клинических и лабораторных параметров у пациентов с алкогольным ге-

патитом на фоне приёма препарата Прогепар в составе комплексной терапии [9]. И в подгруппе мужчин, и у женщин наблюдалась положительная динамика состояния печени, которая отчасти сохранялась и через 2 месяца после окончания курса. Как при персистирующей, так и при прогрессирующей форме заболевания, наблюдалась положительная клинико-лабораторная динамика: снижение уровней маркеров воспаления, уровней билирубина, АСТ, АЛТ и др. Были установлены факторы, ассоциированные с тяжестью заболевания (т.е. с развитием прогрессирующей формы алкогольного гепатита): алкогольный стаж, ежедневное употребление водки, возраст, повышенная кислотность желудка ($p < 0,03$).

Однако, без группы сравнения, установленная положительная динамика не могла быть однозначно отнесена именно к приёму Прогепара, а фармакоэкономическая целесообразность была под сомнением. Поэтому было проведено рандомизированное контролируемое клинико-экономическое исследование эффективности Прогепара в когорте пациентов с хроническим алкогольным гепатитом.

Рандомизированный дизайн настоящего исследования позволил разграничить действенность лекарства Прогепар от других терапевтических вмешательств, а также установить клиническую и экономическую эффективность у пациентов с алкогольным гепатитом.

В настоящей статье мы приводим основные результаты проведённых клинических изысканий и фармакоэкономической оценки препарата Прогепар у больных с ХАГ.

Цели настоящего исследования

Целью клинической части исследования являлась оценка эффективности и безопасности использования препарата Прогепар у пациентов с ХАГ при курсовом назначении в течение 2 месяцев, с общим сроком наблюдения 4 месяца.

Второстепенной целью являлась фармакоэкономическая оценка целесообразности назначения Прогепара у пациентов с ХАГ.

Дизайн и методология исследования

Настоящее исследование представляет собой рандомизированное контролируемое клинико-экономическое исследование препарата Прогепар у пациентов страдающих алкогольным гепатитом (диагноз К70.1 по МКБ-10).

I. В клинической части исследования была оценена эффективность и безопасность использования препарата при курсовом назначении в течение 2 месяцев, с общим сроком наблюдения 4 месяца (рис. 1). Обследование пациентов проводилось на день «0» (до начала приёма препарата), день «60» (окончание курсового приёма препарата) и день «120» (4 месяца от начала исследования).

Исследование соответствовало этическим стандартам комитетов по биомедицинской этике, разработанным

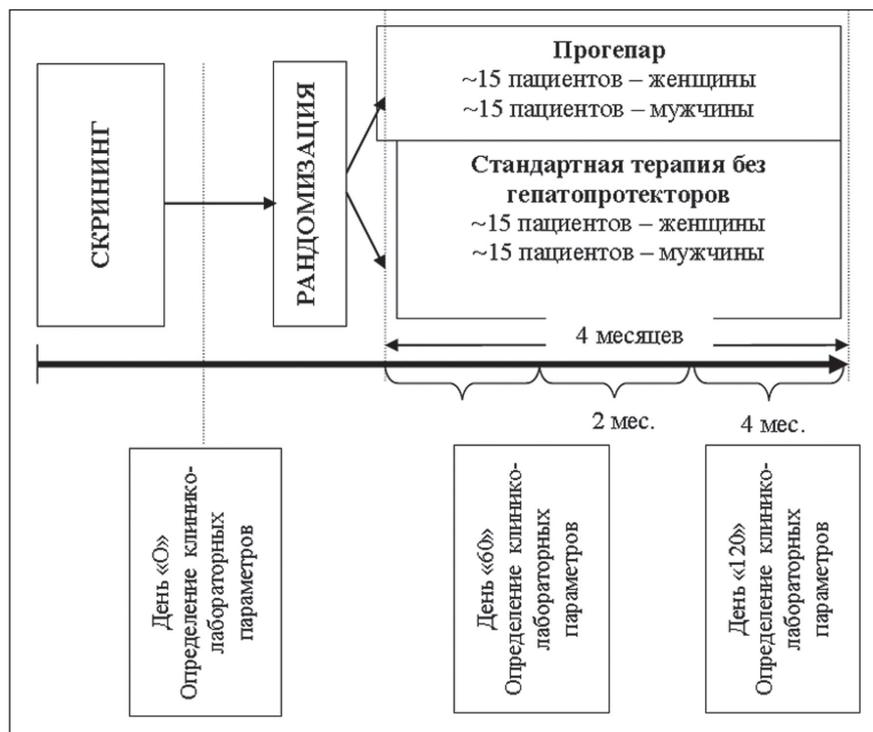


Рис. 1. Схема клинической части настоящего исследования

в соответствии с Хельсинской декларацией с поправками от 2000 года и «Правилами клинической практики в РФ» согласно Федеральному закону от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [15]. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в наблюдении. Все наблюдаемые были подробно информированы о проводимом исследовании, его целях, безопасности применения препарата Прогепар, исходя из данных об его составе.

Всего в исследование было включено 60 пациентов, мужчины и женщины от 25 до 45 лет. После подписания информированного согласия, проведения скрининга и проверки соответствия пациентов критериям включения/исключения из исследования, была проведена рандомизация пациентов по 2-м группам:

1. пациенты первой группы (основная, n=30, 17 мужчин, 13 женщин) получали исследуемый препарат Прогепар — таблетки, покрытые оболочкой, в дозах согласно листку-вкладышу: по 2 таб. 3 раза в день в течение 2 месяцев и стандартную терапию. Стандартная терапия включала абстиненцию, нормализацию питания (качество и регулярность приёма пищи), нормализацию питьевого режима;
2. пациенты второй группы (сравнения, n=30, 18 мужчин, 12 женщин) получали стандартную терапию без гепатопротекторов.

Согласно этическим нормам, по окончании участия в исследовании (после 120-го дня) пациенты 2-й группы также получали препарат Прогепар в течение 60 дней по 2 таб. 3 раза в день.

На протяжении исследования пациентов регулярно наблюдали два врача-исследователя, оценивая клиниче-

ские проявления нарушений функции печени, почек, параметров свертывания крови, активности воспаления и баллов дисвитаминозов. Во время исследования, был исключен приём лекарственных средств и БАД, относящихся к группе гепатопротекторов, витаминов, аминокислот, препаратов на основе холина и его производных, а также лецитина.

Критерии включения пациентов:

1. диагноз K70.1 «Алкогольный гепатит» по МКБ-10;
2. мужчины и женщины в возрасте 25—45 лет, находящиеся на лечении в гепатологическом отделении стационара;
3. письменное согласие пациента/пациентки на проведение обследования и лечения в рамках настоящего исследования;
4. способность пациента к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

Критерии исключения пациентов:

1. приём других гепатопротекторов;
2. наличие патологии, требующей хирургического вмешательства;
3. наличие эндокринных заболеваний (сахарный диабет, метаболический синдром);
4. признаки тяжёлых гематологических, иммунологических, дыхательных, урологических, желудочно-кишечных, печёночных, почечных, метаболических, обменных, психиатрических, дерматовенерологических заболеваний, нарушения питания, признаки коллагенозов, скелетно-мышечных, злокачественных и подобных заболеваний, о которых известно из анамнеза, физикального осмотра и/или лабораторных анализов, которые могут препятствовать участию пациентов в исследовании и оказать влияние на результаты;
5. беременность.

Обследование пациентов:

1. стандартный осмотр врача-терапевта — при скрининге и сразу после завершения приёма препарата;
2. оценка регулярности приёма препарата;
3. клиническая симптоматика пациентов, страдающих алкогольным гепатитом;
4. клинический анализ крови с подсчётом следующих параметров (эритроциты, гемоглобин, цветной показатель, базофилы, нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты, моноциты, СОЭ) и учётом показателей свёртываемости крови (протромбин, протеин С) и воспаления (фактор некроза опухолей α, интерлейкин-6);

5. оценка функции печени по лабораторным критериям биохимического анализа крови (альбумин, билирубин, креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, общий холестерин и липопротеин высокой плотности);
6. общий анализ мочи с оценкой концентрирующей функции (удельный вес), а также оценкой оксалатов, уратов, креатинина, белка, а также лейкоцитов и эритроцитов;
7. оценка гиповитаминозов В₁, В₂, В₅, В₆, фолатов, В₁₂, А, Е, D, РР и С по верифицированной бальной шкале;
8. оценка показателей безопасности использования препарата по клиническим параметрам, наличию аллергологических, диспептических и других осложнений.

Критерии клинической эффективности:

1. восстановление нормальных или улучшение показателей крови по биохимическому и общему анализу;
2. восстановление нормальных или улучшение показателей свёртывания крови;
3. восстановление нормальных или улучшение показателей мочи;
4. уменьшение выраженности болевого синдрома, отёков, диспептических жалоб, отёков, признаков интоксикации (оценка общего самочувствия, состояния кожи и слизистых, массы тела и т. д.);
5. уменьшение выраженности симптомов алкогольного гепатита;
6. нормализация уровня витаминов.

Оценка безопасности:

Частота, характер, выраженность, длительность возникающих побочных эффектов и их связь с приёмом препарата Прогепар.

Статистические методы:

Собранные данные исследовались как посредством общепринятых статистических технологий обработки данных, так и с использованием современных методов интеллектуального анализа данных. Основной статистический анализ данных проводился с использованием электронных таблиц MS Excel и пакета программ «STATISTICA 6.0». Статистическая значимость результатов оценивалась критериями χ^2 -квадрат, парным и гетероскедастическим двусторонним тестом Стьюдента.

II. При проведении *фармакоэкономической части исследования* был использован Отраслевой стандарт «Клинико-экономического исследования» [11].

Были определены стоимостные характеристики препаратов; сравнены показатели эффективности затрат при применении Прогепара со стоимостью стандартной терапии; рассчитана экономическая целесообразность препарата Прогепара; проведён анализ чувствительности полученных результатов.

Материалы исследования

В данном рандомизированном, контролируемом исследовании изучались клинические эффекты препарата Прогепар у пациентов с хроническим алкогольным гепатитом. В ходе работы, анализировалась выборка из 60 пациентов (35 мужчин, 25 женщин 25—45 лет), которая была рандомизирована на приём препарата Прогепар (n=30) или контроль (n=30).

У всех пациентов диагноз «вирусный гепатит» был исключён (сывороточные маркёры гепатита В, С и D — отрицательные). При верификации диагноза алкогольного гепатита у всех пациентов была установлена отчётливая этиологическая связь заболевания печени с употреблением алкоголя с учётом данных опросника CAGE и анкетирования [10]. У всех пациентов имелось заключение психиатра-нарколога о наличии алкогольной зависимости.

Большинство пациентов (47 из 60) регулярно курили, стаж курения от 5 до 12 лет. При осмотре 60 пациентов на день «0» отмечались тремор конечностей, век и языка, бледность и одутловатость лица, тёмные круги вокруг глаз, землистый цвет лица. Телеангиоэктазии кожи лица наблюдались у 48 из 60 пациентов.

У 7 пациентов в выборке наблюдалась прогрессирующая форма алкогольного гепатита, у остальных — персистирующая.

Гинекомастия отмечалась у 4, гипогонадизм у 9 из 35 мужчин. Среди 60 пациентов, симптом «белые ногти» был найден у 6, асцит — 2, спленомегалия — 11, полинейропатия — 6, гипертрофия слюнных желёз — 8, контрактура Дюпюитрена — у 5 пациентов. У всех пациентов отмечалась выраженная астенизация; у 20 пациентов были отмечены периодические перебои в области сердца.

Для каждого из пациентов был собран значительный массив данных, включающий более 250 клинических и лабораторных параметров. Массив данных о пациенте включил демографические данные, опросники по потреблению алкоголя и по гастропатогенной диете, верифицированные вопросники по оценке гиповитаминозов [6], общий анализ крови, биохимический анализ крови, уровни фактора некроза опухолей (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), анализ мочи и другие параметры. Исследованные функциональные показатели печени включили уровни билирубина, АЛТ, АСТ, уровень альбумина, тимоловую пробу. Сравнение параметров двух групп пациентов на день «0» представлено в табл. 1.

Результаты

I. Результаты клинической части исследования

У пациентов обеих групп наблюдалось улучшение работы печени и почек, снижение показателей воспаления, улучшался аппетит и снижался как общий балл гиповитаминоза, так и баллы гиповитаминозов по отдельным витаминам (В₁₂, В₆, В₂ и др.). Ко дню «60», у пациентов обеих групп улучшался внешний вид, уменьшался тремор языка, век и конечностей, снижалась отёчность лица, улучшался

Таблица 1

Основные клинико-демографические параметры пациентов опытной и контрольной групп на день «0»

Параметр	Основная (n=30)	Контрольная (n=30)	P
<i>Возраст</i>	36.3±4.4	34.1±4.00	0.02
Пол, М	n=17	n=18	0.30
Приём парацетамола	n=15	n=14	0.31
Курение	n=24	n=23	0.38
Стаж потребления алкоголя	9.3±1.5	9.0±1.5	0.19
Прогрессирующая форма гепатита	n=5	n=2	0.22
Гастропатогенная диета	n=20	n=21	0.39
<i>Цветовой показатель крови</i>	0.98±0.04	0.92±0.09	0.02
<i>СОЭ, мм/ч</i>	14±5	9±3	6·10 ⁻⁵
Альбумин, г/л	42±7	43±6	0.17
Общий билирубин, мкмоль/л	40±30	41±25	0.47
АЛТ, Ед./л	3.4±1.2	3.4±1.1	0.50
АСТ, Ед./л	2.7±1.2	2.8±1.0	0.41
Тимоловая проба, Ед.	6.5±4.2	6.4±3.4	0.47
<i>Щелочная фосфатаза (ЩФ), Ед./л</i>	244±153	316±159	0.04
Общий холестерин	4.0±0.5	4.0±0.5	0.50
ИЛ-6, пг/мл	5.7±1.2	6.0±1.0	0.16
ФНО-α, пг/мл	12.0±3.4	10.7±1.7	0.15

Примечание. Статистически значимые отличия выделены курсивом.

тургор и цвет кожи, нормализовался цвет склер, снижалась патологическая симптоматика со стороны ЖКТ (отрыжка, изжога и др.). В течение всего курса **ни у одного** из пациентов не было отмечено каких-либо жалоб, связанных с применением препарата Прогепар.

Следует отметить, что наблюдаемая положительная динамика может быть обусловлена как воздержанием от алкоголя, так и нормализацией диеты, и приёмом препарата Прогепар. Рандомизированный дизайн настоящего исследования позволил разделить эффекты этих терапевтических воздействий и продемонстрировать позитивные эффекты собственно препарата Прогепар. Для установления статистической значимости этих изменений было необходимо установить однородность групп на день «0» с последующим анализом значимости статистических различий в динамике исследования.

Оценка однородности групп по исследуемым параметрам на день «0». На день «0» были проведены сравнения обеих групп по всем 250 анамнестическим, клиническим и лабораторным параметрам, собранным в ходе настоящего исследования. Статистически значимыми являлись отличия только по 4-м параметрам (табл. 1): возраст, цветной показатель крови (ЦП), СОЭ и уровень щелочной фосфатазы (ЩФ). В группе принимавших препарат, статистическая значимость отличия в среднем возрасте обусловлена присутствием в этой группе двух пациентов 45 лет. При исключении этих 2 пациентов статистически значимая разница в возрасте между группами исчезает (p=0.08).

В норме, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) у мужчин 0—15 мм/ч, у женщин 0—20 мм/ч. Показатели СОЭ в опытной группе были повышены и у 13 пациентов находились на верхней границе нормы или превышали её. В контрольной группе, СОЭ на верхней границе нормы установлена только у 2-х пациентов (χ^2 p=0.0022). Повышенное значение СОЭ может указывать на более активные процессы воспаления, интоксикацию, заболевания почек. Однако, значимых отличий между группами в других биохимических маркерах воспаления (ИЛ-6, ФНО-α, протеин С, уровни моноцитов, лимфоцитов, базофилов) на день «0» не было.

В группе контроля отмечались более высокие уровни ЩФ. В обеих группах наблюдались повышенные уровни ЩФ (норма для мужчин и женщин старше 20 лет: 40—150 Ед./л). Повышенные уровни ЩФ могут указывать не только на патологию костной ткани, но и на заболевания печени (гепатиты, цирроз, онкологические заболевания, паразитарные поражения), холестаза (холангиты, камни) и приём гепатотоксичных химических веществ (парацетамола, антибиотиков, алкоголя). Отметим, что различия в уровнях ЩФ сохранялись на день «60» (группа основная 194±106 Ед./л, контрольная группа 224±130 Ед./л, p=0.06) и на день «120» (группа основная 163±56 Ед./л, группа контроля 192±78 Ед./л, p=0.05). Значимых отличий в других маркерах функции печени (альбумин, билирубин, АЛТ, АСТ, тимоловая проба) не было выявлено, поэтому маловероятно, что более высокие

уровни ЩФ в контрольной группе указывают на более значительное повреждение печени.

Таким образом, опытная и контрольная группы пациентов характеризовались высокой степенью однородности на момент начала исследования. Во время исследования, пациенты обеих групп находились в одинаковых условиях стационара. Следовательно, все обсуждаемые далее статистически значимые отличия между группами, которые были выявлены на день «60», следует относить именно к приёму препарата Прогепар.

Динамика клинической симптоматики. Приём Прогепара способствовал уменьшению числа пациентов с симптоматикой, вызванной хроническим алкогольным отравлением. Приём препарата способствовал снижению кровоточивости дёсен, глоссита и симптомов расстройства ЖКТ (отрыжка, изжога, повышенная кислотность и диарея, табл. 2). Наиболее достоверные отличия между основной группой терапии и контролем были отмечены на день «60», т.е. непосредственно после окончания приёма препарата.

Таблица 2

Статистически значимые отличия в динамике уменьшения отдельных клинических симптомов на 60 день лечения, % пациентов

Симптомы	Прогепар	Контроль
Кровоточивость дёсен	20,00 (p=0.05)	40,00 (p=0.05)
Глоссит	3,33 (p=0.05)	16,67 (p=0.05)
Ежедневная отрыжка	10,00 (p=0.05)	30,00 (p=0.05)
Ежедневная изжога	23,33 (p=0.002)	26,67 (p=0.002)
Повышенная кислотность	26,67 (p=0.03)	53,33 (p=0.03)
Диарея	10,00 (p=0.05)	30,00 (p=0.05)
Усреднённый показатель относительной эффективности, %	84,44	67,22

Динамика симптоматики гиповитаминозов. Симптоматика гиповитаминозов оценивалась по верифицированным шкалам-опросникам, калиброванным с использованием результатов реального исследования уровней витаминов в крови (средний коэффициент корреляции после калибровки опросников составил $r=0.8$) [6]. Использование именно верифицированных шкал является эффективным и довольно надёжным методом оценки состояния витаминного депо пациентов на основе аккуратного анализа симптоматики гиповитаминозов.

Как известно, у алкоголиков часто наблюдаются симптомы полигиповитаминозов, как вследствие собственно употребления алкоголя (способствующего избыточному диурезу и потере микронутриентов), так и вследствие неадекватного питания [10].

На день «0», между группами не наблюдалось достоверных различий: суммарный балл гиповитаминоза был очень высок и составил 400 ± 33 в основной группе и 399 ± 32 в контрольной группе ($p=0.49$). По нашим дан-

ными, у здоровых россиян, балл гиповитаминоза не превышает 60 ± 15 . При других патологиях у пациентов той же возрастной группы (например, частые острые респираторные заболевания, артериальная гипертензия, миопия, бесплодие, ПМС и прочие) суммарный балл гиповитаминоза не превышал 300.

На день «60», балл полигиповитаминоза в контрольной группе снизился до 365 ± 30 , в то время как в группе принимавших Прогепар снизился до 310 ± 24 ($p=1.4 \cdot 10^{-10}$ для сравнения двух групп). Относительная разница в снижении суммарного бала гиповитаминоза составила 17,74 % (рис. 2).

Из исследованных витаминов, в состав Прогепара входят только витамин B_{12} (цианкобаламин) и фолаты экстракта печени [14]. В то же время, за исключением витамина D, снижался балл всех исследованных гиповитаминозов. Положительная динамика клинической картины обеспеченности витаминами объясняется тем, что Прогепар способствовал восстановлению функций печени которая, в частности, является центральным биосинтетическим депо большинства витаминов. Одним из возможных объяснений отсутствия положительной динамики по витамину D является то, что исследование проводилось в зимний период (ноябрь 2010 по март 2011 гг.), когда дефицит витамина D наиболее интенсивен вследствие низкой инсоляции [12].

Следует отметить, что баллы гиповитаминозов различались по характеру динамики. В группе принимавших Прогепар, падение баллов большинства гиповитаминозов ($B_2, B_3, B_6, A, C, E, PP$) наблюдалось на день «60» и сохранялось ко дню «120». В случае витамина B_1 и фолатов, статистически значимая разница в баллах была достигнута ко дню «120». В случае витамина B_{12} (который, как известно, синтезируется и хранится практически исключительно в печени и является «классическим» витамином-гепатопротектором [12]), гиповитаминоз значимо уменьшался к концу курса приёма препарата (день «60»), но различия между группами терялись к 120-му дню исследования. Известно, что обмен витамина B_{12} у пациентов с алкогольным гепатитом сильно подавлен и требует дополнительного персонализированного восстановительного курса введения витамин B_{12} -содержащих препаратов.

Динамика клинико-лабораторных показателей. В ходе исследования, у пациентов проводился общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, определялись уровни маркёров воспаления. В то время как на день «0» между группами наблюдались отличия в значениях всего лишь трёх показателей (ЦП, СОЭ, ЩФ, см. табл. 1), к концу курса терапии и через 2 месяца после окончания лечения статистически достоверные отличия были зарегистрированы более чем для 10 показателей. В табл. 3 суммированы данные только по статистически значимым отличиям в значениях исследованных клинико-лабораторных показателей. Биохимические показатели, являющиеся маркёрами функции печени, рассмотрены ниже.

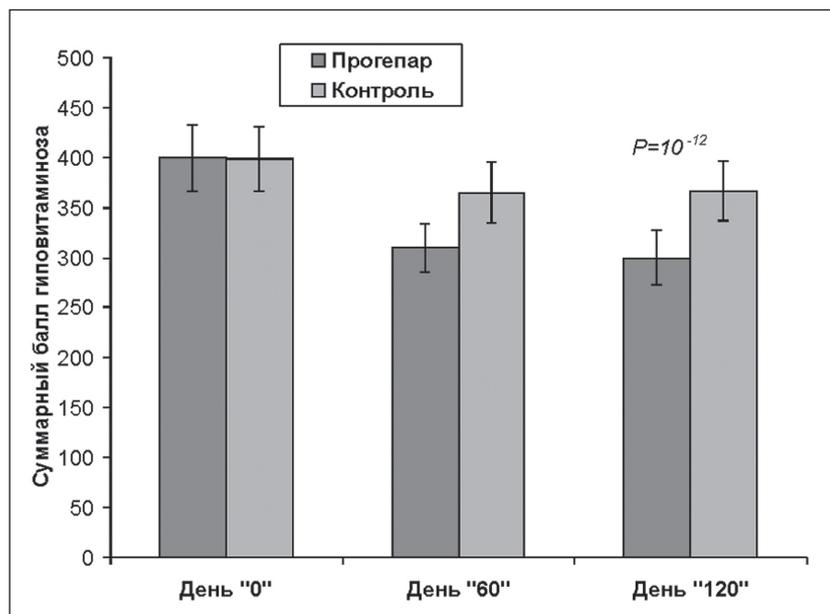


Рис. 2. Приём препарата Прогепар способствует снижению суммарного балла гистаминаза на 17,74% по сравнению с контролем на 60 день терапии

Изменения показателей, представленных в табл. 3, указывают на снижение воспаления и на положительную динамику состояния функции почек. Одним из главных механизмов алкогольного повреждения печени является высокий уровень воспаления и усиление синте-

за/секреции провоспалительных цитокинов (в частности, цитокинов ИЛ-6 и ФНО-α). На фоне абстиненции и применения Прогепара происходило снижение уровней маркеров воспаления (лимфоциты, СОЭ, ИЛ-6, ФНО-α).

Нами была отмечена положительная динамика во всех исследованных маркерах воспаления. Например, в группе принимавших Прогепар уровни ИЛ-6 снижались от 5.6±1.2 пг/мл на день «0» до 4.9±0.6 пг/мл на день «60» (рис. 3); уровни ФНО-α снижались от 11.8±2.5 пг/мл на день «0» до 10.8±2.4 пг/мл на день «60» (p=0.057). Рандомизированный дизайн подтвердил статистическую значимость снижения уровней всех маркеров воспаления за исключением ФНО-α. Сравнение с группой контроля показало достоверное снижение СОЭ (несмотря на различия в день «0», см. табл. 1), лимфоцитов (p=0.04, день «120») и ИЛ-6 (p=0.006, день «60»).

Результаты коагуляционных тестов (протромбин, протеин С) также являются косвенным индикатором на интенсивность воспалительных процессов — чем выше степень воспаления, тем, как правило, выше и свёртываемость крови. Значение протромбинового

Таблица 3

Статистически-значимая динамика исследованных лабораторных показателей

Лабораторный анализ	Группа	День 0	День 60	P
Лимфоциты, %	Прогепар	33±11	30±7	0.07
	Контроль	34±8	33±6	
Оксалаты в моче >1	Прогепар	n=8	n=2	0.04
	Контроль	n=11	n=8	
Белок в моче (> 0.0 г/л)	Прогепар	n=11	n=3	0.05
	Контроль	n=12	n=9	
Белок в моче (> 0.1 г/л)	Прогепар	n=7	n=3	0.06
	Контроль	n=8	n=8	
Альбумин крови, г/л	Прогепар	42±7	51±7	0.002
	Контроль	44±6	46±5	
Креатинин крови, мкмоль/л	Прогепар	83±9	67±6	0.0005
	Контроль	82±6	73±7	
Мочевина крови, мкмоль/л	Прогепар	5.2±1.1	3.6±0.4	3·10 ⁻⁶
	Контроль	5.2±0.9	4.3±0.7	
Протромбин, %	Прогепар	148±27	119±23	3·10 ⁻⁵
	Контроль	147±25	140±18	
Протеин С, %	Прогепар	71±9	82±9	0.005
	Контроль	70±9	77±6	
ИЛ-6, пг/мл	Прогепар	5.7±1.2	4.8±0.6	0.006
	Контроль	6.0±1.0	5.4±1.0	

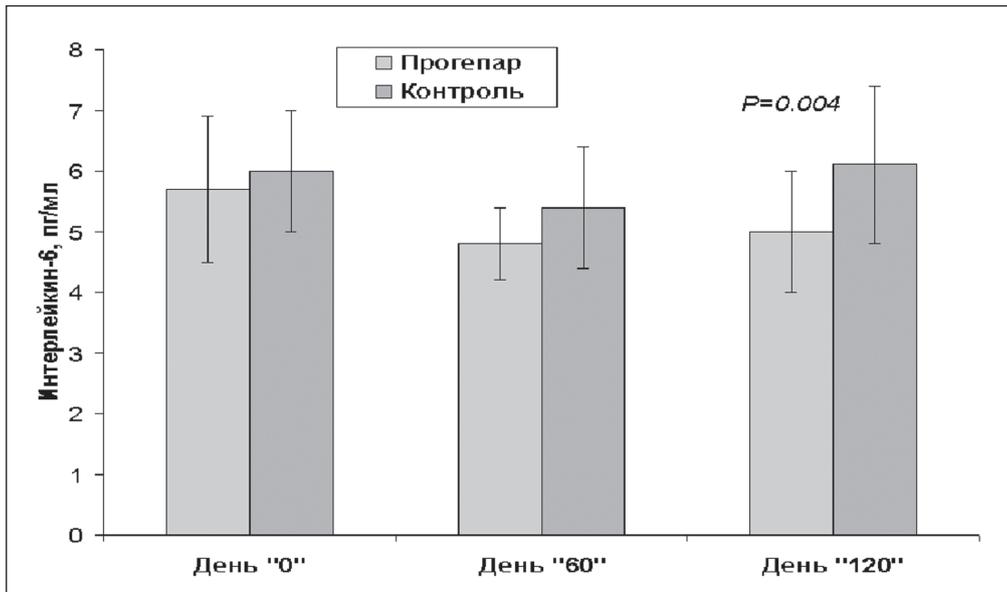


Рис. 3. Снижение уровней провоспалительного интерлейкина-6 на фоне приёма препарата Прогепар

теста (референсные значения 78—142 %) было повышено в обеих группах на день «0» (что указывает на склонность к тромбозу и возможную гипогидратацию вследствие увеличения вязкости крови) и нормализовалось на фоне приёма Прогепара ($p=3 \cdot 10^{-5}$, день «60»). Протеин С — один из наиболее важных физиологических ингибиторов свёртывания (норма для взрослых: 70—140 %) и его уровни возрастали к концу курса приёма препарата ($p=0.005$).

Белок в моче — неспецифический симптом патологии почек. В настоящем исследовании, число пациентов с ненулевыми уровнями белка в моче значительно уменьшилось на фоне приёма препарата Прогепар ($p=0.02..0.06$) по сравнению с контрольной группой.

Кристаллы оксалата кальция являются одной из химических основ почечных камней. Наличие повы-

шенных уровней оксалатов в моче может быть обусловлено употреблением в пищу продуктов, богатых щавелевой кислотой, пиелонефритом или же вследствие отравления этиленгликолем (что возможно при употреблении низкокачественного алкоголя). Приём Прогепара способствовал снижению числа пациентов, имеющих оксалаты в осадке мочи, от 8 человек на день «0» до 2 человек на день «60» ($p=0.04$), чего не наблюдалось в контрольной группе.

В норме, **креатинин** фильтруется в гломерулах почек и не подвергается реабсорбции или секреции в канальцах. Повышение

уровня креатинина в крови обычно свидетельствует о снижении фильтрации в почечных клубочках и понижении выделительной функции почек и может быть обусловлено приёмом нефротоксических веществ, возможно при увеличенной концентрации в крови таких эндогенных метаболитов как глюкоза, фруктоза, мочевины, преобладанием мясной пищи в рационе и обезвоживанием. Референсные значения креатинина для взрослых составляют 53—97 мкмоль/л для женщин и 80—115 мкмоль/л для мужчин. Приём препарата Прогепар коррелировал со статистически значимым снижением средних уровней креатинина от 83 ± 9 до 67 ± 6 мкмоль/л ($p=0.0005$), при этом эффект был значим как в подгруппе мужчин, так и у женщин.

Таблица 4

Статистически-значимые различия в показателях биохимических маркёров функции печени

Лабораторный анализ	Группа	День «0»	День «60»	P*
Альбумин крови, г/л	Прогепар	42±7	51±7	0.002
	Контроль	44±6	46±5	
Общий билирубин, мкмоль/л	Прогепар	40±30	22±16	0.05
	Контроль	40±25	29±17	
АЛТ, Ед./л	Прогепар	3.4±1.2	1.9±0.8	0.004
	Контроль	3.3±1.1	2.4±0.9	
АСТ, Ед./л	Прогепар	2.7±1.2	1.3±0.6	0.0007
	Контроль	2.8±1.0	1.9±0.7	
Тимолова проба, Ед.	Прогепар	7±4	4±2	0.04
	Контроль	6±3	5±3	
Протеин С, %	Прогепар	71±9	82±9	0.005
	Контроль	70±9	77±6	

Осмотически активная *мочевина* играет важную роль в механизмах концентрирования мочи почками. В норме, уровни мочевины в крови у взрослых должны составлять 2,5—6,4 мкмоль/л. Повышение уровня мочевины связано с ослабленной выделительной функцией почек вследствие гломерулонефрита, пиелонефрита, приёма нефротоксичных веществ, дегидратацией. Понижение уровня мочевины ниже референсных значений может быть связано с нарушением функции печени (нарушается синтез мочевины). В настоящем исследовании, на день «0» у пациентов обеих групп наблюдались более высокие уровни мочевины (5.2±1.1 мкмоль/л), хотя и находившиеся в пределах нормы. Приём Прогепара приводил к статистически значимому снижению уровней мочевины (до 3.6±0.4 мкмоль/л

на день «60», $p=3 \cdot 10^{-6}$) по сравнению с контрольной группой.

Альбумин (норма для взрослых 18—60 лет: 35—52 г/л) — основной белок крови, поддерживает онкотическое давление плазмы, и, соответственно, объём циркулирующей крови. Снижение уровня альбумина связано с несбалансированной по аминокислотному составу диетой, гастроэнтеропатией (расстройства ЖКТ действительно наблюдались у пациентов, см. табл. 1), дисфункцией печени и хронической почечной патологией. В исследовании, уровни альбумина значимо возрастали ко дню «60» (от 42±7 г/л до 51±7 г/л, $p=0.002$) по сравнению с контролем.

Динамика маркёров функции печени. В настоящем рандомизированном исследовании, сравнение с груп-

Таблица 5

Расчет изменения показателей по сравнению с группой контроля на день «60» — эффективность по сравнению с контролем — 16.6%

Показатели (%)	Прогепар (день 60)	Контроль (день 60)	% эффективности
<i>1. Маркёры функции печени</i>			
Альбумин крови	51 г/л	46 г/л	9.8 %
Общий билирубин	22 мкмоль/л	29 мкмоль/л	31.8 %
АЛТ	1.9 Ед./л	2.4 Ед./л	26.3 %
АСТ	1.3 Ед./л	1.9 Ед./л	46.1 %
Тимоловая проба	4 Ед.	5 Ед.	25.0 %
Протеин С	82 %	77 %	6.0 %
Средний % эффективности по группе показателей			24.2 %
<i>2. Маркёры воспаления</i>			
Лимфоциты	30, %	33, %	10%
СОЭ	6.5 Ед.	7.8 Ед.	20 %
ИЛ-6	4.8 пг/мл	5.4 пг/мл	12.5 %
ФНО-α	11.8 пг/мл	10.8 пг/мл	8.5 %
Средний % эффективности по группе показателей			12.7 %
<i>3. Кровь</i>			
Альбумин	51	46	9.8 %
Креатинин	67	73	9.0 %
Мочевина	3.6	4.3	19.4 %
Средний % эффективности по группе показателей			12.8 %
<i>4. Моча*</i>			
Оксалаты > 1	2/30 чел (6.7 %)	8/30 чел (27 %)	303 %
Белок > 0 г/л	3/30 чел (10 %)	9/30 чел (30 %)	200 %
Средний % эффективности по группе показателей			251.5 %
Средний % эффективности по всем группам показателей			75 %
Без учёта данных анализа мочи			16.6 %

*Примечание: при расчетах по средним по группе показателям получены следующие значения

<i>4. Моча</i>			
Оксалаты	0.1 (средний балл по группе)	0.27	170 %
Белок	0.01	0.09	900 %

Таблица 6

Расчет с учётом изменения показателей в динамике исследования (день 0, день 60)

Показатели (%)	Прогепар Δ (День 60 — День 0), %	Контроль Δ (День 60-День 0), %	Δ% эффективности
1. Маркёры функции печени			
Альбумин крови	9/42 г/л (21.4 %)	2/44 г/л (4.6 %)	16.8 %
Общий билирубин	18/40 мкМ (45 %)	11/40 мкМ (27.5 %)	17.5 %
АЛТ	1.5/3.4 Ед./л (44 %)	0.09/3.3 Ед./л (2.7 %)	41.3 %
АСТ	1.4/2.7 Ед./л (52 %)	0.08/1.9 Ед./л (4.2 %)	47.8 %
Тимоловая проба	3/7 Ед. (42.8 %)	1/6 Ед. (16.7 %)	26.1 %
Протеин С	11/71 % (15.5 %)	7/70 % (10 %)	5.5 %
Средний %	36.9 %	10.9 %	26 %
2. Маркёры воспаления			
Лимфоциты	3/33 % (9.1 %)	1/34 % (2.9 %)	6.2 %
СОЭ	7.6/14.1 (53.9 %)	1.6/9.4 (17 %)	44.5 %
ИЛ-6	0.9/5.7 пг/мл (15.8 %)	0.6/6.0 пг/мл (10 %)	5.8 %
ФНО-α	1/11.8 пг/мл (8.5 %)	0.3/10.8 пг/мл (2.8 %)	5.7 %
Средний %	21.8 %	8.2 %	15.6 %
3. Кровь			
Альбумин	9/42 (21.4 %)	2/44 (4.5 %)	16.9 %
Креатинин	16/83 (19.3 %)	9/82 (11 %)	8.3 %
Мочевина	1.6/5.2 (30.8 %)	0.9/5.2 (17.3 %)	13.5 %
Средний %	23.8 %	10.9 %	12.9 %
4. Моча			
Оксалаты > 1	6/30 чел (20 %)	3/30 чел (10 %)	10 %
Белок > 0 г/л	8/30 чел (27 %)	3/30 чел (10 %)	17 %
Средний %	23.5 %	10 %	13.5 %
Средний % по всем группам показателей	27 %	10 %	17.0 %

пой контроля показало достоверные эффекты препарата Прогепар (табл. 4), приводящие к улучшению функциональных показателей печени (билирубин, АСТ, АЛТ) и, в частности, белково-синтетической функции печени (альбумин, тимоловая проба, протеин С).

II. Результаты фармакоэкономической части исследования

Клиническая часть исследования показала, что добавление Прогепара к стандартной терапии значительно улучшало клинический исход, и это преимущество сохранялось как минимум в течение 60 дней. Мы произвели расчёт изменения в процентном соотношении всех исследуемых показателей (табл. 5 и 6).

В качестве критерия эффективности применения сравниваемых стратегий лечения при ХАГ нами был взят усреднённый показатель относительной эффективности, выраженный в обобщённом результате ответивших

на лечение, который в пользу Прогепара составил 17,3 % (табл. 7).

Не было различия в частоте отдельных неблагоприятных явлений между двумя группами. Соответственно, в фармакоэкономическом анализе влияние неблагоприятных лекарственных реакций мы не учитывали.

Пациенты первой группы получали Прогепар в течение 60 дней по 2 таб. 3 раза в день и стандартную терапию. Стандартная терапия включала абстиненцию, нормализацию питания (качество и регулярность приёма пищи), нормализацию питьевого режима. Пациенты второй группы получали стандартную терапию без гепатопротекторов.

В стоимость стандартной терапии входят лабораторно-инструментальные исследования, консультации специалистов, койко-дни, а поскольку больные получали одинаковую терапию, за исключением Прогепара, то затраты в 2-х группах уравнивались. Поэтому для даль-

Таблица 7

Относительная эффективность Прогепаара: обобщённые результаты

Показатели	Прогепаар	Контроль	Δ относительной эффективности
Динамика снижения клинической симптоматики, %	84,4 %	67,2 %	17,2 %
Динамика снижения симптоматики полигиповитаминозов, суммарные баллы	310 баллов	365 баллов	17,7 %
Обобщённая динамика клинико-лабораторных показателей, %	27 %	10 %	17,0 %
Усреднённый показатель относительной эффективности (ответившие на лечение при приёме Прогепаара), %			17,3 %

нейших расчётов мы взяли только стоимость Прогепаара и дельту эффективности препарата.

Для расчёта курсовой стоимости Прогепаара мы воспользовались ценами на препарат, по которым он предлагается дистрибьюторам за упаковку в 100 таблеток, т. е. 60 дней лечения обойдутся в 3 738 рублей на одного больного (табл. 8).

Таблица 8

Цены на Прогепаар для дистрибьюторов (СІР)

Прогепаар	Стоимость СІР Россия	Стоимость в сутки, руб.
№ 20	10,00 Евро или 405,00 руб.	121,5
№ 50	15,63 Евро или 633,02 руб.	75,96
№ 100	25,64 Евро или 1038,42 руб.	62,30

Так как у сравниваемых стратегий разные показатели эффективности (процент ответивших на лечение) и затрат был проведён анализ показателя приращения эффективности затрат (incremental cost-effectiveness ratio — iCER), который рассчитывался по следующей формуле:

$$iCER = DC \div Ef, \text{ где}$$

DC — прямые медицинские затраты на препарат;

Ef — эффективность, выраженная в Δ % ответивших на лечение.

Стоимость препаратов и результаты (эффективность) были дисконтированы по общепринятой ставке дисконта 3,5 % в год. Как видно из полученных результатов показатель iCER на 1 больного составил 21 217 руб. (табл. 9).

Много это или мало? Для сравнения экономической эффективности сравниваемых стратегий был использован установленный «порог готовности общества платить» (wtR — willingness to pay ratio) [критерий фармакоэкономической целесообразности — cost-effectiveness threshold], рассчитанный как размер трёхкратного ВВП на душу населения РФ, который в 2010 г. составлял 1 062 510 руб. (35 417\$ США) [3, 16, 17]. Применительно к данному фармакоэкономическому анализу wtR отражает ту сумму,

которую общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения Прогепаара для лечения больных с хроническим алкогольным гепатитом. Интерпретируется порог следующим образом — показатель iCER, выраженный в рублях, и не превосходящий wtR, экономически эффективен [18].

Таблица 9

iCER для Прогепаара на 1 больного ХАГ, руб.

Расчёт	Показатели
Общие затраты на курс лечения, руб. (дисконтированные)	3 607
Эффективность, % ответивших на лечение (дисконтированные)	0,17
iCER, руб.	21 217

Полученные результаты отражают изменение фармакоэкономической целесообразности сравниваемых лечебных стратегий при различных wtR, который заключался в расчёте коэффициента «чистой денежной выгоды» (NMB — net monetary benefit) для каждой из сравниваемых схем. Для расчётов использовали следующую формулу:

$$NMB = Ef \times wtR - DC, \text{ где}$$

NMB — коэффициент «чистой денежной выгоды»;

Ef — эффективность затрат, выраженная в % ответивших на лечение;

wtR — уровень «порога готовности платить»;

DC — прямые затраты на препарат.

На следующем этапе, полученные численные значения NMB для каждой альтернативной стратегии при определённом пороге wtR сравнивали между собой с целью выявления наибольшего абсолютного значения.

В результате анализа «готовности общества платить», можно сделать вывод о том, какая альтернативная стратегия лечения является наиболее выгодной (фармакоэкономически целесообразна) при используемом нами пороге wtR.

При расчёте коэффициента «чистой денежной выгоды» при применении Прогепаара мы получили следующие результаты (табл. 10).

Как видно из рис. 4 применение Прогепаара при ХАГ свободно укладывается в «порог готовности платить», т. е. является экономически целесообразной стратегией.

Анализ чувствительности полученных результатов. При увеличении стоимости Прогепаара до максимальной цены в розничной сети г. Москвы — 2 378 руб.

Таблица 10

Расчёт «чистой денежной выгоды» на пациента

Показатели	Препарат Прогепаар
Эффективность (дисконтированная)	0,17
«Порог готовности платить», руб.	1 062 510
Затраты на препарат (дисконтированные), руб.	3 607
«Чистая денежная выгода», руб.	177 019

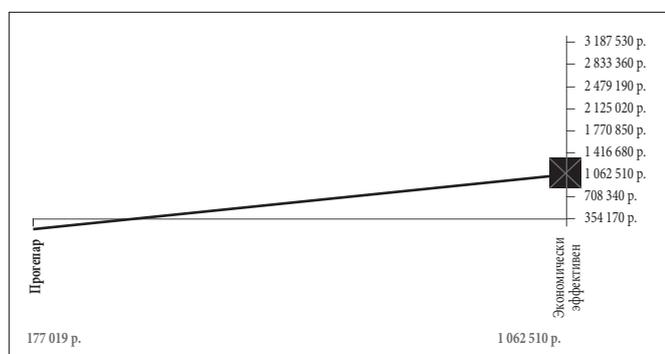


Рис. 4. «Чистая денежная выгода» и «порог готовности платить»

за 100 таблеток [19] мы получим, что препарат, также укладывается в «порог готовности платить» (табл. 11).

Таблица 11

Анализ чувствительности полученных результатов

Показатели	
Стоимость Прогепаара за 60 дней лечения (дисконтированная)	8 261 руб.
iCER	48 594 руб.
«Чистая денежная выгода»	172 365 руб.

Основные выводы

Результаты данного рандомизированного контролируемого клинико-экономического исследования показали, что назначение Прогепаара в дозе 6 таблеток в сутки в течение 2-х месяцев для лечения пациентов с хроническим алкогольным гепатитом в составе стандартной терапии, приводил к улучшению клинической картины и показателей функционального состояния печени пациента. По сравнению с группой контроля, приём Прогепаара оказывал статистически достоверное комплексное воздействие на организм пациента, а именно:

- улучшал показатели функционирования печени (АСТ, АЛТ, билирубина), в частности, белково-синтетической функции (альбумин, тимоловая проба);
- уменьшал системное воспаление (улучшение показателей уровней лейкоцитов и интерлейкина-6);
- снижал клинические проявления практически всех гиповитаминозов, прежде всего гиповитаминозов В₅, В₆, РР и А;
- снижал частоту расстройств со стороны ЖКТ;
- снижал отёчность, улучшал диурез, сопровождающееся улучшением биохимических показателей функции почек (снижение белка и оксалатов в моче, креатинина и мочевины в крови; повышение уровня альбумина в крови);
- являлся безопасным и клинически эффективным;
- благоприятный эффект сохранялся не менее 120 дней;
- являлся затратно-эффективной и экономически целесообразной стратегией лечения пациентов с алкогольными гепатитами, а анализ чувствительности подтвердил полученные фармакоэкономические результаты;
- может быть рекомендован для включения в региональные формуляры.

Литература

1. <http://gepatologiya.ru/news2010/>
2. *Fujisawa K., Suzuki H., Yamamoto S., Hirayama C., Shikata T., Sanbe R.* Therapeutic effects of liver hydrolyzate Prohepar in chronic hepatitis — A double-blind controlled study. *Asian Med. J.* 26 (8):497—526
3. *Suhrcke M., McKee M., Rocco L.* Европейская Обсерватория по системам и политике здравоохранения Инвестиции в здоровье: ключевое условие успешного экономического развития Восточной Европы и Центральной Азии. Всемирная организация здравоохранения от имени Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения. 2008. — 274 с.
4. *Баяши А. О., Акиома Х., Тацаки Х.* Воздействие гидролизата печени на циркуляцию крови при хронических заболеваниях печени//Арцнаймиттель Форшунг, — 1972, 22 С.578—580.
5. *Волков А. Ю., Тогузов Р. Т., Назаренко О. А., Торшин И. Ю., Громова О. А.* Микроэлементный состав Прогепара//Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2010. № 6. С. 2.
6. *Громова О. А., Сатарина Т. Е., Калачева А. Г., Лиманова О. А.* Структурированный вопросник по оценке дефицита витаминов. Рационализаторское предложение № 2461 от 17 ноября 2008 г.
7. *Громова О. А., Торшин И. Ю., Юргель И. С. с соавт.* Механизмы действия и клиническая эффективность комбинированного гепатопротекторного препарата Прогепар. *Трудный Пациент*, 2009, № 12.
8. *Демидов В. И., Назаренко О. А., Егорова Е. Ю. с соавт.* Исследование эффективности Прогепара при экспериментальном повреждении печени алкоголем и парацетамолом: биохимия и гистология. *Фарматека*, 2011, № 2.
9. *Егорова Е. Ю., Философова М. С., Торшин И. Ю. с соавт.* Сравнительная динамика персистирующей и прогрессирующей форм алкогольного гепатита в курсе терапии препаратом Прогепар. *Российский Медицинский Журнал*, *Российский Медицинский Журнал*, Том 19, № 2, 2011.
10. *Ивашкин В. Т., Маевская М. В.* Алкогольно-вирусные заболевания печени. — М.: Литтерра, 2007. — 160 с.
11. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001—2002
12. *Ребров В. Г., Громова О. А.* Витамины, макро- и микроэлементы. ГэотарМед, М., — 2008, 946 с.
13. *Ткач С. М.* Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины//Здоровье Украины. 2009. № 6. С. 7—10.
14. *Тогузов Р. Т., Шачнев Е. А., Назаренко О. А. с соавт.* Содержание фолатов и липоевой кислоты в гепатопротекторе прогепар, *Фарматека*, 2011, 3
15. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» www.government.ru
16. *Ягудина Р. И., Куликов А. Ю.* Сборник материалов Всероссийской конференции «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий — ФармМедОбращение-2008», г. Москва, 2008.
17. *Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Нгуен Т.* Определение «порога общества платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ»//Фармакоэкономика, № 1, Том 4, 2011 г. стр. 7—12
18. *Куликов А. Ю.* Практические аспекты оценки качества жизни. Доклад на V конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в РФ», 1—2 марта 2011 года, г. Самара
19. www.medlux.ru от 25 мая 2011 г.