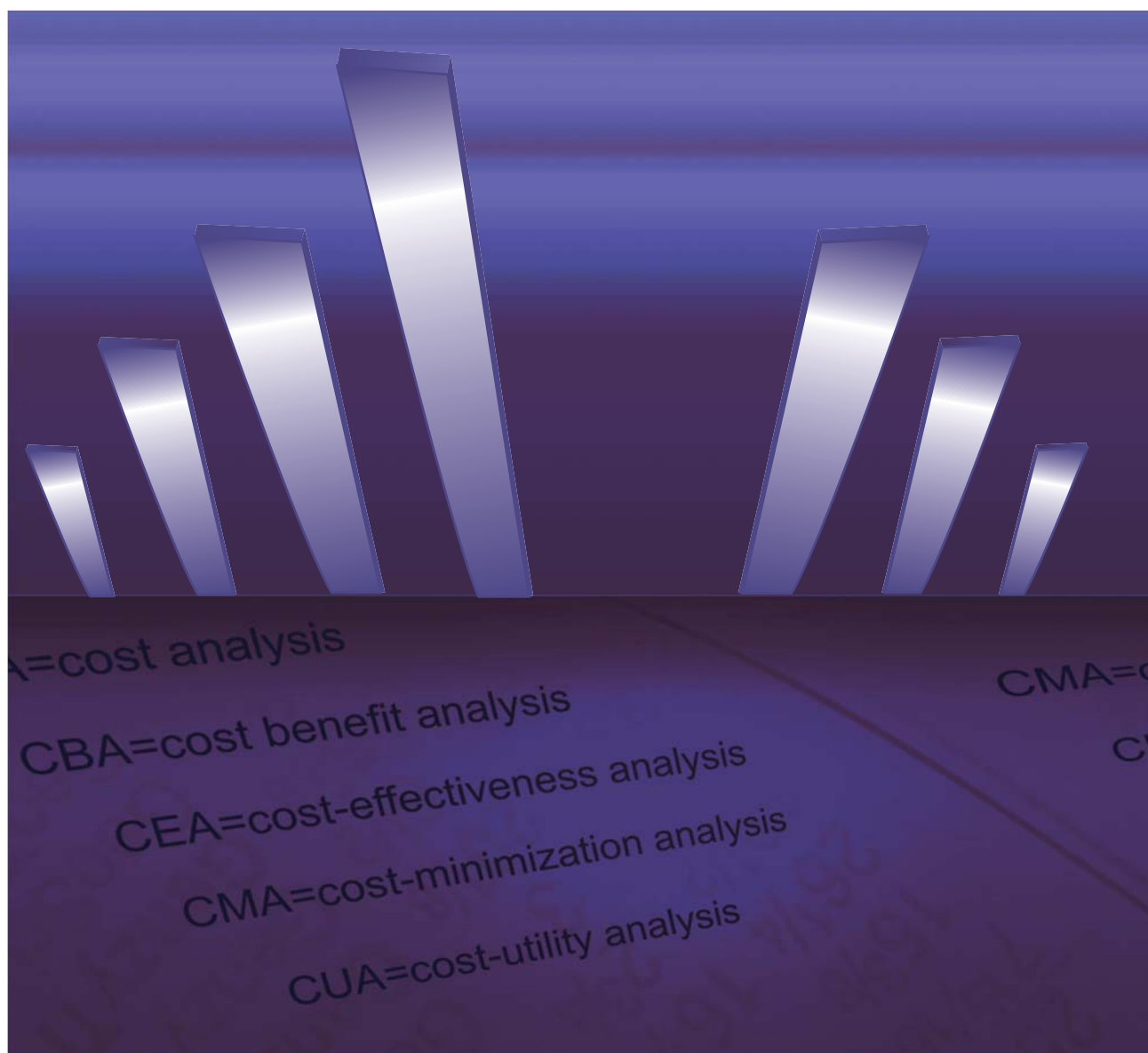


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2015 Vol. 8 No1

www.pharmacoeconomics.ru

- Оплата новых дорогостоящих технологий в здравоохранении на основе соглашений по разделению рисков: возможности применения в Российской Федерации
- Определение основных видов научной деятельности и разработок для целей государственной научной политики в странах ОЭСР и России

№1

Том 8

2015

Фармакоэпидемиологическая оценка гепатотропной терапии в условиях реальной клинической практики

Блинов Д.В.¹, Зимовина У.В.², Ушакова Т.И.³

¹ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

² ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

³ ОАО «Медицина», Москва

Резюме

Хронические заболевания печени являются серьезной проблемой. Это одна из основных причин снижения качества жизни и смерти людей во всех странах мира. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является основной причиной развития хронических заболеваний печени. Алкогольная болезнь печени (АБП) – заболевание, развивающееся при долговременном систематическом употреблении алкоголя. АБП может проявляться стеатозом, алкогольным гепатитом и циррозом печени. Повышение распространенности АБП в России связано с увеличением употребления алкоголя. Вирусные гепатиты являются глобальной проблемой, приводящей к инвалидизации и смерти. Около 500 млн человек инфицированы гепатитом В или С, ежегодно около 1 млн человек умирают от заболеваний печени, ассоциированных с гепатитами (2,7% всех смертей). Использование эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) в качестве гепатотропной терапии широко распространено в России. Однако в клинической практике это систематически не изучалось. Основной целью являлась характеристика в условиях повседневной практики профиля амбулаторных пациентов с впервые выявленным или известным диагнозом болезни печени с желудочно-кишечными симптомами, принимающих ЭФЛ как дополнительную терапию к стандартному лечению. **Материалы и методы.** В исследование было включено 2450 пациентов в 98 центрах. Неинтервенционное исследование состояло из двух фаз: фаза 1 – кросссекционное исследование профиля пациентов, которым назначаются ЭФЛ; фаза 2 (проспективная) – последующее наблюдение 20% пациентов, участвовавших в фазе 1, с целью оценки приверженности схеме лечения. **Результаты исследования.** Жировая дистрофия печени являлась наиболее частым заболеванием печени у пациентов, которым были назначены ЭФЛ (59,7% пациентов). Ассоциированные с ожирением заболевания печени наблюдались у 23,8% пациентов, ассоциированные с диабетом – у 13,7%. Хронические вирусные гепатиты наблюдались в 21,7% случаев. В структуре заболеваемости у 15,8% пациентов отмечалась сочетанная патология, стеатоз печени отмечался в 46,7% случаев; заболевания печени, связанные с ожирением – в 12,8%; заболевания печени, связанные с диабетом – в 6,4% случаев, хронический вирусный гепатит – в 18,3% случаев. Пациенты наиболее часто жаловались на чувство тяжести в правом подреберье (74,4%), общую слабость и вялость (61,1% пациентов), вздутие живота (58,7%), тошноту (51,9%). Почти треть пациентов жаловались на раздражительность (35,8%), головные и мышечные боли (35,4%), а также потерю аппетита (26,9%). Основными немедикаментозными методами ведения пациентов с заболеваниями печени были следующие: лечебная диета (97,4% пациентов), полный отказ от алкоголя (70,5%), ежедневные тренировки средней интенсивности (61,0%) и полное прекращение курения (24,8%). Наиболее часто назначаемое лечение заболеваний печени на этапе включения пациента в исследование включало гепатопротекторы (93,5%), гипотензивные средства – (49,0%), гиплипидемические средства – (43,3%), гипогликемические средства – (18,7%). Липотропные препараты применяли в 13,0% случаев, детоксицирующие средства – в 11,5%, противовирусные препараты – в 6,0% и иммуномодулирующие препараты – в 3,0% случаев.

Ключевые слова

Болезни печени, НАЖБП, АБП, стеатоз, фосфатидилхолин, эссенциальные фосфолипиды, ЭФЛ.

Статья поступила: 10.01.2015 г.; в доработанном виде: 12.02.2015 г.; принята к печати: 15.03.2015 г.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Блинов Д.В., Зимовина У.В., Ушакова Т.И. Фармакоэпидемиологическая оценка гепатотропной терапии в условиях реальной клинической практики. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2015; 1: 31-38.

PHARMACOEPIDEMOLOGICAL EVALUATION OF HEPATOTROPIC THERAPY IN REAL CLINICAL PRACTICE

Blinov D.V.¹, Zimovina U.V.², Ushakova T.I.³

¹ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

² First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

³ LLC "Meditsina", Moscow

Summary

*Chronic liver diseases are a serious problem and a common cause of suffering and death in all countries. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a major cause of chronic liver diseases. Alcoholic liver disease (ALD) is a disease that occurs in the case of the long-term alcohol consumption. ALD may show signs of fatty liver (steatosis), alcoholic hepatitis and cirrhosis. Increase in the prevalence of ALD is also related to the increased alcohol consumption in Russia. Viral hepatitis is a global problem leading to disability and death. About 500 million people are infected with hepatitis B or C, one million annually die from liver diseases associated with hepatitis (2.7% of all deaths). The use of essential phospholipids (EPL) as hepatotropic therapy is widespread in Russia. However, the real practice on its use had not been systematically studied. Primary objective was to characterize under conditions of real life, the profile of consecutive outpatients with newly diagnosed or known diagnosis of liver conditions with gastrointestinal symptoms and receiving a treatment with EPL as an adjunctive treatment to standard care. **Materials and methods.** 2450 patients were included in 98 sites. Non-interventional on therapeutic strategy study consisting of two phases: Phase 1 – a cross-sectional study to assess the profile of patients who are prescribed EPL; Phase 2 (prospective) – the follow-up study on 20% patients participated in the Phase 1 to assess compliance treatment regimen. **Study results.** Steatosis was the most frequent liver disease (59.7% patients). Hepatic diseases related to obesity was 23.8% patients, hepatic diseases related to diabetes – 336/2450 (13.7%). Chronic viral hepatitis observed in 21.7% cases. Taking into account that 15.8% patients suffered from combined pathology, data describing morbidity structure were the following: isolated hepatic steatosis occurred in 46.7% cases, hepatic diseases related to obesity – in 12.8% and hepatic diseases related to diabetes – at 6.4%, chronic viral hepatitis – at 18.3%. Patients most often complained about feeling of pressure in the right epigastric – 74.4%, general weakness and apathy – 1497/2450 (61.1%), abdominal distension – 1438/2450 (58.7%), nausea – 51.9%. Almost a third of patients complained of irritability – 35.8%, headache and muscle pain – 35.4% and lack of appetite – 26.9%. The main non-pharmacologic management measures for liver disease were: diet therapy – 1387/2450 (97.4%), complete refusal of alcohol – 1726/2450 (70.5%), daily exercise of moderate intensity – 1495/2450 (61.0%), complete smoking cessation – 608/2450 (24.8%). Most often prescribed treatment for liver diseases were hepatoprotectors at inclusion visit – 2291/2450 (93.5%), hypotensive – 1201/2450 (49.0%), hypolipidemic – 1060/2450 (43.3%), hypoglycemic – 457/2450 (18.7%) drugs. Lipotropic products administered at 319/2450 (13.0%) cases, detoxifying – in 282/2450 (11.5%), antiviral – in 147/2450 (6.0%) and immunotropic – in 73/2450 (3.0%).*

Key words

Liver diseases, NAFLD, ALD, steatosis, phosphatidylcholine, essential phospholipids, EPL.

Received: 10.01.2015; **in the revised form:** 12.02.2015; **accepted:** 15.03.2015.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Blinov D.V., Zimovina U.V., Ushakova T.I. Pharmacoepidemiological evaluation of hepatotropic therapy in real clinical practice. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya/PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2015; 1: 31-38 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Zemlyanoy Val, 62, p. 1, 109004, Moscow, Russia

E-mail address: nevrologia@mail.ru (Zimovina U.V.).

Хронические заболевания печени являются достаточно распространенной причиной снижения качества жизни и серьезной проблемой для здравоохранения. В ряде случаев такие хронические заболевания печени, как вирусные, алкогольные гепатиты, цирроз способны привести к летальному исходу. Всего в мире насчитывается около 350 миллионов больных гепатитом В и около 150 миллионов – гепатитом С [1,19]. Именно гепатиты В и С являются одним из основных факторов риска развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [1,9,12].

В России продолжается рост распространенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В результате проведенно-

го в 2007 г. масштабного эпидемиологического исследования DIREG было установлено, что распространенность НАЖБП в Российской Федерации составила 27%, в т.ч. 80,3% случаев приходилось на стеатоз печени, 16,8% – на неалкогольный стеатогепатит и 2,9% – на цирроз печени [7]. При этом частота выявления НАЖБП возрастала к 50 годам. В возрастной группе 50-59 лет распространенность болезни достигала наибольших значений, составляя 31,1% среди всей скрининговой популяции. Основными факторами риска, выявленными в популяции больных с НАЖБП, были артериальная гипертензия (69,9%), абдоминальное ожирение (56,2%), гиперхолестеринемия (68,8%). Исследование

DIREG 2 (2015) с участием 50145 пациентов амбулаторно-поликлинической практики в 16 городах России показало распространенность НАЖБП уже в 37,3% [8]. Данные по распространенности НАЖБП в России в целом соответствуют показателям стран Евросоюза, где распространенность НАЖБП в общей популяции взрослого населения составляет около 20-30% [33]. Следует отметить, что у лиц, страдающих ожирением или сахарным диабетом (СД) 2-го типа, уровень распространенности болезни составляет 70-90% [11,35]. Таким образом, СД 2-го типа и ожирение являются основными факторами риска развития НАЖБП [3,15,17]. Другой частой причиной патологии печени в Европе является алкогольная болезнь печени (АБП). Так, около 10% взрослых злоупотребляют алкоголем и имеют высокий риск развития заболеваний печени. У 90% злоупотребляющих алкогольными напитками развивается стеатоз печени, с последующим развитием воспалительных изменений, которые в 15% случаев завершаются формированием цирроза печени [14,21,25]. К сожалению, детальных эпидемиологических исследований распространенности алкогольной болезни печени в России в последние годы не проводилось.

Лечение НАЖБП основано на коррекции метаболического синдрома и собственно гепатотропной терапии [2]. Сегодня одним из приоритетов ведения пациентов с заболеваниями печени является применение в составе комплексной терапии гепатотропных препаратов, обладающих антиоксидантным, антипролиферативным и антифибротическим потенциалом [5]. В международные гайдлайны входят фосфатидилхолин и омега-3 жирные кислоты, являющиеся составными элементами фосфолипидов. Так, при сочетании НАЖБП и гипертриглицеридемии применение омега-3 жирных кислот рекомендует Американская гастроэнтерологическая ассоциация [23]. Омега-3 и омега-6 жирные кислоты рекомендованы для лечения гипертриглицеридемии или снижения веса у пациентов с НАЖБП (увеличение омега-3/омега-6 полиненасыщенных жирных кислот в рационе) Всемирной Гастроэнтерологической организацией (World Gastroenterology Organization, WGO) [31]. Фосфатидилхолин в качестве гепатотропной терапии вместе с другими протекторными и противовоспалительными препаратами рекомендован Китайским национальным консенсусом по НАЖБП [27].

Результаты многочисленных исследований клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ), среди которых есть и рандомизированные, двойные-слепые исследования высокой степени доказательности, подтвердили их позитивное влияние как на субъективные симптомы (тяжесть в правом подреберье, повышенная утомляемость, отсутствие аппетита и т.п.), так и на объективные показатели – размеры печени, данные УЗИ, биохимические и гистологические показатели [29,37].

Несмотря на широкое использование ЭФЛ в качестве гепатотропной терапии при заболеваниях печени в РФ, фармакоэпидемиологические аспекты, практика назначения, профиль пациентов систематически не изучались. Для решения этих задач было спланировано фармакоэпидемиологическое исследование, разработанное в соответствии с рекомендациями по надлежащей эпидемиологической практике (Good Epidemiological Practice – GEP), принятыми международным сообществом, и руководством по репортированию наблюдательных исследований «Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)» [40]. Исследование проводилось с участием пациентов, получающих в качестве гепатотропной терапии ЭФЛ в составе Эссенциале форте Н – препарата высокоочищенных фосфолипидов, активный ингредиент – 3-*sn*-фосфатидилхолин.

Целью исследования было оценить профиль амбулаторных пациентов, получающих ЭФЛ в комплексной терапии впервые выявленных или существующих заболеваний печени с гастроинтестинальными симптомами в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Описательное эпидемиологическое неинтервенционное исследование осуществлялось в условиях реальной практики врачами амбулаторного звена и включало в себя две фазы:

фаза 1 – кросс-секционное исследование для оценки профиля пациентов, которым назначают ЭФЛ, и практики назначения;

фаза 2 – проспективное наблюдение за 20% участников первой фазы для оценки соблюдения режима лечения.

В ходе первой фазы каждый исследователь последовательно регистрировал данные 25 пациентов, подходящих по критериям включения. Не проводили специальных процедур, выходящих за рамки рутинной клинической практики, за исключением сбора данных в соответствии с разработанной индивидуальной регистрационной картой (ИРК), которая была заведена на каждого пациента, включенного в исследование. Все лечебные и диагностические назначения выполнялись только в соответствии с обычной практикой и одобренными инструкциями по применению. Участие в данном исследовании не влияло на применяемые у участников исследования лечебные и диагностические назначения. Все действия, необходимые для первой фазы исследования, выполнялись в ходе одного визита пациента. Днем визита считалась дата подписания пациентом информированного согласия.

Во вторую фазу включались пять первых участников первой фазы. Вторая фаза исследования включала второй визит пациента для оценки соблюдения режима лечения. Второй визит планировали через 12 нед. после первого. Если второй визит через 12 нед. невозможно было запланировать, то допускалось отложить визит на две недели. Если и через две недели визит не был возможен, то допускалось собрать информацию, необходимую для второй фазы исследования, по телефону. Если контакт с пациентом был потерян, то для второй фазы его заменяли следующим в порядке набора пациентом.

Критериями включения были следующие: мужчины и женщины в возрасте от 15 до 66 лет включительно; амбулаторные пациенты с диагностированными или впервые выявленными заболеваниями печени (включая хронические гепатиты, жировую дистрофию печени различной этиологии, нарушения функции печени при сахарном диабете 2-го типа или ожирении); пациенты, подписавшие информированное согласие, получающие ЭФЛ в составе комплексной стандартной терапии. Критерием исключения было участие в другом исследовании, а также неспособность совершать визиты для обследования или трудности в ходе участия в исследовании.

Исследования данных пациентов 2-й фазы проводили в двух режимах: ИТТ (Intention to Treat – популяция в соответствии с исходно назначенным лечением, пациенты которой приняли хотя бы одну дозу препарата) и РР-популяция (Protocol Population – популяция пациентов, закончивших лечение по протоколу). Обе популяции подробно описаны, включая количество нежелательных и серьезных нежелательных явлений, которые регистрировали в течение всего периода лечения. Проведен анализ случаев нежелательных явлений с указанием всех содержащихся в соответствующей форме показателей.

Все нежелательные явления, независимо от их серьезности и связи с исследуемым препаратом, начиная со дня подписания информированного согласия и до окончания исследования в соответствии с протоколом, подлежали регистрации. По возможности, симптомы группировали в виде одиночного синдрома или диагноза.

Уровень статистической значимости исследования составляет 5% (или 0,05). Выбор статистического критерия оценки зависел от вида распределения данных и выполнения условия равенства дисперсий. Анализ нормально распределенных величин проводили с помощью параметрических методов (дисперсионный анализ, *t*-критерий Стьюдента), в остальных случаях использовали непараметрические методы (критерий Вилкоксона-Манна-Уитни). Сравнительный анализ качественных переменных проводили с по-

мощью критерия Хи-квадрат и точного двустороннего критерия Фишера. Для описания количественных признаков представлены средние значения и стандартные ошибки среднего, стандартные отклонения, медиана, 25% и 75%-ные квартили. Качественные признаки представлены в виде процента и абсолютного числа. Статистический анализ проведен в стандартном пакете статистических программ SPSS 20.0.

Результаты исследования

Набор пациентов проводился с ноября 2012 г. по февраль 2013 г. Всего в девяти городах России в исследование было включено 2450 пациентов с патологией печени. Исследователями являлись 98 терапевтов и гастроэнтерологов, осуществляющих амбулаторный прием населения. Во 2-ю фазу исследования были включены 490 пациентов (ITT-популяция). Лечение в соответствии с протоколом завершили 475 пациентов (97,0%, PP-популяция). Причины досрочного завершения участия в исследовании были таковыми: 8/490 (1,6%) – самостоятельное решение; 5/490 (1,0%) – улучшение самочувствия; 2/490 (0,4%) – возникновение нежелательных явлений.

В исследование было включено 950 мужчин (средний возраст – $47,7 \pm 11,5$ лет) и 1500 женщин (средний возраст – $52,9 \pm 10,1$ лет). Пациенты в среднем имели ИМТ $29,3 \pm 5,1$ кг/м² (медиана – 29,0 кг/м²). Анализ степени ожирения включенных в исследование пациентов показал, что 19,5% из них имели нормальную массу тела, 38,3% – избыточную, 30,2% – ожирение первой степени, 9,6% – второй степени, 2,4% – третьей степени. Масса тела мужчин составляла в среднем $88,5 \pm 14,5$ кг, женщин – $80,2 \pm 14,2$ кг.

Среди заболеваний печени, которые явились причиной назначения Эссенциале форте Н, лидирующее место занимает жировая дистрофия печени 1463/2450 (59,7%). Нарушения функции печени при ожирении составили 583/2450 (23,8%), при СД 2-го типа –

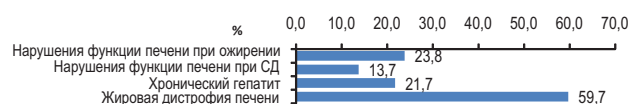


Рисунок 1. Распространенность заболеваний печени, явившихся показаниями для назначения эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ).

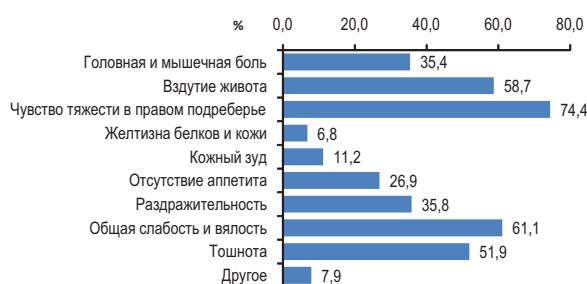


Рисунок 2. Жалобы пациентов.



Рисунок 3. Результаты физикального обследования.

336/2450 (13,7%). Хронические гепатиты отмечены в 532/2450 (21,7%) случаях (см. рис. 1).

Учитывая, что у 386/2450 (15,8%) пациентов встречалась сочетанная патология, в ходе анализа результатов были выделены данные, характеризующие структуру заболеваемости: жировая дистрофия печени изолированно встречалась в 1144/2450 (46,7%) случаев, нарушения функции печени при ожирении – в 314/2450 (12,8%) и при СД – в 158/2450 (6,4%), хронические гепатиты – в 448/2450 (18,3%).

Пациенты чаще всего жаловались на чувство тяжести в правом подреберье – 1824/2450 (74,4%), общую слабость и вялость – 1497/2450 (61,1%), вздутие живота – 1438/2450 (58,7%), тошноту – 1271/2450 (51,9%). Почти треть пациентов предъявляли жалобы на раздражительность – 878/2450 (35,8%), головную и мышечную боль – 867/2450 (35,4%) и отсутствие аппетита – 658/2450 (26,9%). Редко встречались жалобы на кожный зуд – 274/2450 (11,2%) и желтизну белков глаз и кожи – 166/2450 (6,8%) (см. рис. 2).

Результаты физикального обследования выявили высокую частоту болей в правом верхнем квадранте живота – 1675/2450 (68,4%) и гепатомегалию – 1640/2450 (66,9%). Телеангиэктазии встречались в 452/2450 (18,5%), иктеричность склер – в 372/2450 (15,2%), ксантомы – 274/2450 (11,2%), «печеночные» ладони (пальмарная эритема) – 229/2450 (9,3%), спленомегалия – 217/2450 (8,9%), ксантелазмы – в 179/2450 (7,3%), желтушность кожных покровов – 147/2450 (6,0%), лихорадка – 64/2450 (2,6%) (см. рис. 3).

Наиболее распространенным методом подтверждения диагноза заболевания печени являлось УЗИ 2342/2450 (95,6%). Реже использовали лабораторные методы диагностики 444/2450 (18,5%), КТ – 268/2450 (10,9%), лапароскопию – 17/2450 (0,7%), эластомерию – 26/2450 (1,06%) (см. рис. 4).

Сопутствующая общесоматическая патология распределилась следующим образом: наиболее часто встречались дислипидемия – в 1475/2450 (60,2%) случаев, гипертоническая болезнь (ГБ) – 1471/2450 (60,0%) и ожирение – в 1358/2450 (55,4%) случаев (см. рис. 5). Реже отмечали наличие заболеваний ЖКТ – 621/2450 (25,3%), сахарный диабет (СД) – 495/2450 (20,2%) и другие соматические заболевания – 378/2450 (15,4%) (см. рис. 5).

Основными методами немедикаментозного лечения заболеваний печени являлись: диетотерапия – 1387/2450 (97,4%), полный

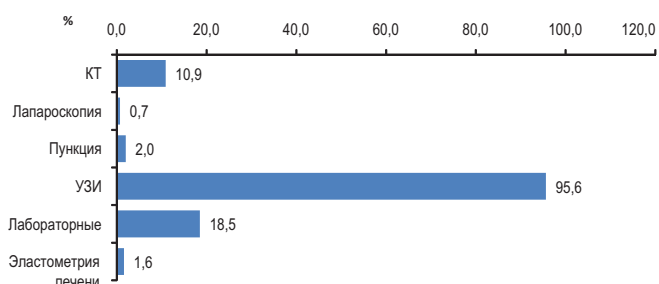


Рисунок 4. Методы подтверждения диагноза заболевания печени.

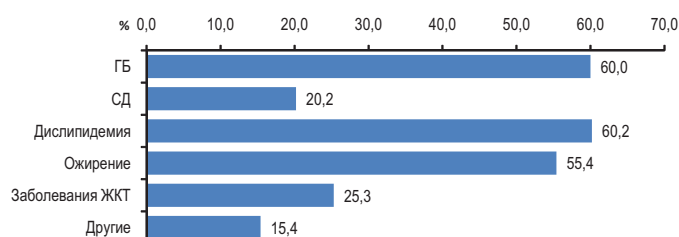


Рисунок 5. Распространенность сопутствующей патологии.

отказ от алкоголя – 1726/2450 (70,5%), ежедневные тренировки умеренной интенсивности – 1495/2450 (61,0%), полный отказ от курения – 608/2450 (24,8%) (см. рис. 6).

Для лечения пациентов с заболеваниями печени чаще всего назначали гепатопротекторы – 2291/2450 (93,5%), гипотензивные – 1201/2450 (49,0%), гиполлипидемические – 1060/2450 (43,3%), гипогликемические – 457/2450 (18,7%) препараты. Липотропные препараты назначали в 319/2450 (13,0%) случаев, детоксирующие – в 282/2450 (11,5%), противовирусные – в 147/2450 (6,0%) и иммуотропные – в 73/2450 (3,0%). Другие группы лекарственных средств назначались в 40/2450 (1,6%) (см. рис. 7).

ЭФЛ на первом визите были назначены всем 2450 пациентам, при этом впервые в 73,6% случаев. За период наблюдения 475/490 (96,9%) пациентов закончили лечение ЭФЛ в соответствии с назначенным курсом, соблюдая дозу, режим дозирования препарата и срок лечения. Досрочное прекращение приема препарата отмечено у 15/490 (3,0%) пациентов, в т.ч. самостоятельно приняли решение 8/490 (1,6%), в связи с улучшением самочувствия – 5/490 (1,0%) и в связи с возникновением нежелательных явлений – 2/490 (0,4%).

Оба эпизода нежелательных явлений имели легкий характер.

Обсуждение

Многочисленными исследованиями подтверждена роль фосфолипидов в функционировании клеточных мембран как гепатоцитов, так и других органов и тканей [5,10,13]. Продолжаются дискуссии о месте ЭФЛ в практике ведения пациентов с заболеваниями печени. Результаты ряда российских и зарубежных клинических исследований ЭФЛ в качестве гепатотропной терапии подтверждают эффективность и безопасность такого подхода к ведению больных с заболеваниями печени. Три рандомизированных двойных-слепых плацебо-контролируемых исследования эффективности ЭФЛ при хронических вирусных гепатитах показали улучшение симптоматики и функции печени [30,34,43].

Три рандомизированных сравнительных исследования с участием пациентов со стеатозом печени на фоне применения ЭФЛ показали снижение уровня биохимических маркеров функции печени в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой [24,28,32]. Заслуживают внимания два рандомизированных, одно слепое и одно открытое исследование пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), имеющих диабет, ожирение или же оба фактора [20,22,39,42]. Во всех исследованиях наблюдалось значительное улучшение функции печени при терапии ЭФЛ по сравнению с контрольной группой: снижение трансаминаз (три исследования), уровня липидов в сыворотке крови (три исследования), уменьшение признаков стеатоза печени на УЗИ (четыре исследования). При этом в одном исследовании уменьшение признаков стеатоза было подтверждено гистологически.

Эффективность при алкогольных заболеваниях печени доказана в трех рандомизированных, двух двойных-слепых плацебо-контролируемых исследованиях [36,37,38,41]. Термин «эссенциальные фосфолипиды» (ЭФЛ) требует детального пояснения. Как известно, фосфолипиды – это сложные эфиры многоатомных спиртов и жирных кислот (включая омега-3 и омега-6 жирные кислоты). Показано, что одним из основных механизмов действия фосфатидилхолина (ФХ) является восстановление структуры мембран клеток печени, которые примерно на 75% (мембраны митохондрий на 92%) состоят из ФХ. В экспериментальных исследованиях доказано, что ФХ поддерживает нормальную текучесть и репарацию мембран, действует как антиоксидант, защищает митохондриальные и микросомальные ферменты от повреждения, замедляет синтез коллагена и повышает активность коллагеназы. Оправданно предположить, что эффективность ЭФЛ в качестве гепатотропной терапии должна зависеть от количества содержащегося ФХ [4]. Фосфатидилхолин отводится главная роль в тера-

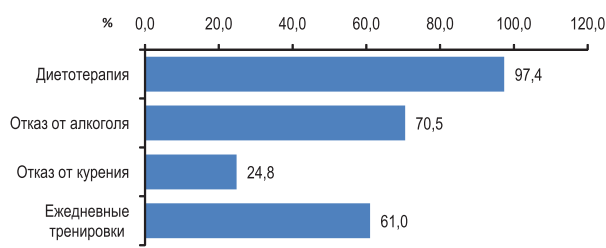


Рисунок 6. Немедикаментозные методы лечения.

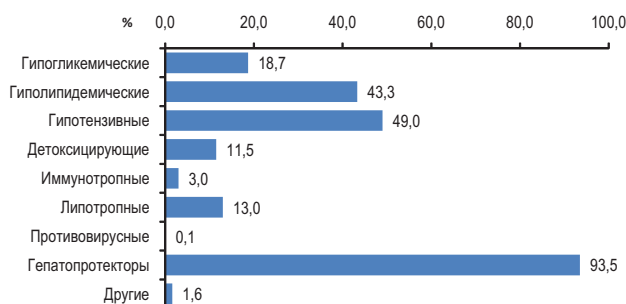


Рисунок 7. Используемые группы лекарственных средств.

певтическом эффекте: от содержания его в препарате, качества очистки субстанции, наличия посторонних примесей зависит, в конечном итоге, успех лечения [6]. Необходимо учесть, что именно полиненасыщенный фосфатидилхолин (3-sn-фосфатидилхолин) обеспечивает эффективность, в многочисленных клинических исследованиях доказана его эффективность и безопасность. Термины «эссенциальные фосфолипиды» (ЭФЛ) и полиенилфосфатидиловые молекулы (ПФХ, или PPL в зарубежной литературе) обозначают стандартное содержание 3-sn-фосфатидилхолина на уровне 73%-79% в лекарственных формах для приема внутрь и 92-96% в лекарственных формах для внутривенного введения [18]. Данное исследование явилось первым в России наблюдательным широкомасштабным многоцентровым исследованием оценки практики назначения ЭФЛ, выполненным в соответствии с современными международными стандартами. В рамках исследования была подтверждена высокая комплаентность и удовлетворенность лечением ЭФЛ: 96,9% пациентов закончили лечение в соответствии с назначенным курсом, соблюдая дозу, режим дозирования препарата и срок лечения. Средний балл оценки удовлетворенности по 10-балльной шкале составил $9,2 \pm 1,5$ [16].

Среди заболеваний печени, которые явились причиной назначения ЭФЛ, лидирующее место занимает жировая дистрофия печени в изолированном варианте или в сочетании с другими заболеваниями печени, нарушениями функции печени при ожирении и сахарном диабете (СД). Почти у четверти пациентов диагностированы хронические гепатиты. Обращает на себя внимание высокое распространение гипертонической болезни, дислипидемии и ожирения в качестве сопутствующей общесоматической патологии. Очевидно, что лица с данными заболеваниями находятся в группе риска по развитию заболеваний печени.

Следует отметить, что в ходе исследования нашло отражение в результатах утверждение «печень – один из самых «молчаливых» органов». В основном пациентов беспокоили такие неспецифические симптомы, как общая слабость и вялость, тошнота, чувство тяжести в эпигастрии, которые могут иметь место и при многих других нозологиях. При клиническом осмотре специфические признаки поражения печени («печеночные ладони», иктеричность склер и т.п.) наблюдались у меньшинства пациентов. Исключение составляет гепатомегалия и болезненность в верхнем правом квадранте живота, которые наблюдались примерно у двух третей пациентов. На эти показатели имеет смысл в первую очередь обра-

щать внимание при осмотре, сохраняя настороженность в отношении заболеваний печени.

При оценке объективных инструментальных методов диагностики обращает внимание низкая распространенность эластографии: только у 1,6% пациентов для верификации диагноза использовался данный неинвазивный метод. Методика эластографии, разработанная в начале XXI века, предназначена для определения степени фиброза или наличия цирроза печени путем применения индуцированных механических колебаний низкой частоты и амплитуды, которые вызывают в печени эластическую волну сдвига, скорость которой прямо пропорциональна степени фиброзной трансформации печени. Скорость прохождения эластических волн по печени оценивается с помощью ультразвука. Эластография, считающаяся сегодня идеальным неинвазивным методом диагностики диффузно протекающих патологических процессов в печени, должна шире применяться именно в условиях амбулаторной практики.

В качестве методов немедикаментозного лечения заболеваний печени преимущественно применяются диетотерапия, полный отказ от алкоголя, курения и ежедневные тренировки умеренной интенсивности.

Практически всем пациентам назначались гепатопротекторы. Это свидетельствует о высокой степени доверия к данной терапии как практикующих специалистов (несмотря на отсутствие четких методических рекомендаций на этот счет для ряда нозологий, например для НАЖБП), так и пациентов. Реже назначались гипотензивные и гиполипидемические препараты. Обращает внимание то, что при наличии хронических вирусных гепатитов у 21,7% участвующих в исследовании пациентов только около 6% пациентов получали противовирусную терапию. Это показывает низкую степень следования практикующих специалистов российским и зарубежным рекомендациям ведения больных с вирусными гепатитами [26].

Таким образом, результаты исследования показали высокую удовлетворенность клинической эффективностью терапии и высокую комплаентность (следование предписанной терапии) при использовании ЭФЛ в качестве гепатотропной терапии в условиях реальной клинической практики. Необходимо разработать российские клинические рекомендации диагностики и ведения пациентов с заболеваниями печени (прежде всего с НАЖБП), принимая во внимание результаты недавних клинических исследований хорошей степени доказательности, а также высокую степень ассоциации с сопутствующей патологией и необходимость объективной верификации современными неинвазивными методами диагностики.

Литература:

1. Белякова Н.М., Тетова В.Б., Алешкович Т.В. Применение Гепамина у больных, страдающих острыми и хроническими вирусными гепатитами и циррозом печени. *Инфекционные Болезни*. 2006; 4 (1): 14-16.
2. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии. *Клин. перспективы гастроэнтерол.* 2009; 1: 3-9.
3. Буторова Л.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения. М. 2012. 52 с.
4. Василенко И.А., Долгова Г.В., Сорокоумова Г.М., Хайретдинова М.Н., Померанцева Т.Я. Сравнительное изучение гепатопротекторных препаратов «Эссенциале Форте Н», «Фосфоглив», «Эссливер Форте». *РМЖ*. 2010; 18 (6): 352-355.
5. Гундерманн К.-Й. Неалкогольная жировая болезнь печени: от определения к лечению. *Росс. Мед. Вести*. 2009; 2: 1-7.
6. Гуревич К.Г. Какие фосфолипиды «эссенциальнее»? Клиническая фармакокинетика. 2004; 1: 52-57.
7. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особен-

ности неалкогольной жировой болезни печени в России. *РЖГГК*. 2014; 4: 32-38.

8. Ивашкин В.Т. Исследование DIREG 2. Эпидемиологическое исследование по изучению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определение факторов риска развития заболевания среди пациентов амбулаторно-поликлинической практики. XX Российский конгресс «Гепатология сегодня». 29 марта 2015 г.

9. Исаков В.А. Современная стратегия лечения хронического гепатита В: достижения и перспективы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2007; 2: 3-8.

10. Липатова Л.В. Нейроиммунные механизмы эпилепсии как ключ к патогенетическому лечению заболевания. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2010; 3: 20-27.

11. Макаров И.О., Боровкова Е.И., Казаков Р.Д. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у беременных с ожирением. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012; 4: 18-21.

12. Макаров И.О., Павлов Ч.С., Шеманаева Т.В., Воеводина С.М., Муравей А.Ю. Современный взгляд на проблему лечения хронического гепатита во время беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013; 1: 22-25.

13. Одинак М.М., Базилевич С.Н., Дыскин Д.Е., Прокудин М.Ю. Возможности и опыт применения функциональных методов нейровизуализации в эпилептологии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2010; 3: 45-50.

14. Поливанов В.А. Фармакоэкономический анализ терапии алкогольной болезни печени в стадии стеатоза и гепатита препаратами Эссливер Форте и Эссенциале Форте Н. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2009; 1: 7-11.

15. Полунина Т.Е. Патология желудочно-кишечного тракта при сахарном диабете Эффективная Фармакотерапия. *Гастроэнтерология*. 2011; 5: 12-18.

16. Сас Е.И., Блинов Д.В., Зимовина У.В. Характеристика пациентов, получающих лечение эссенциальными фосфолипидами в условиях реальной клинической практики. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2015; 1: 9-17.

17. Смирнова О.М. Метформин пролонгированного действия – новый шаг в лечении сахарного диабета 2-го типа. *Лечащий Врач*. 2011; 3.

18. Эссенциале Форте Н. Инструкция по медицинскому применению.

19. Ющук Н.Д., Мартынов Ю.В., Знойко О.О., Климова Е.А., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Иванова Л.М., Мазус А.И., Голохвастова Е.Л., Ольшанский А.Я. Противовирусная терапия хронических вирусных гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Методическое письмо. МГМСУ*. М. 2006.

20. Arvind N., Savaikar P., Rajkumar J. Therapy for NAFLD. A comparative study of essential phospholipids vs ursodeoxycholic acid. *Indian J Clin Pract*. 2006; 16: 21-24.

21. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Valla D.-C., Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *The European Association for the Study of the Liver. EASL*. 2013.

22. Cairella M., Callisto F., Godi R., Marchini G. Polyunsaturated phosphatidylcholine combined with vitamin B complex in the treatment of patients with disorders of the hepatobiliary function caused by unbalanced nutrition. 1998; 131: 237-246.

23. Chalasani N. et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *GASTROENTEROLOGY*. 2012; 142: 1592-1609.

24. Du Q. Treatment of 52 cases with hepatic dysfunctional fatty liver with Essentiale®. *Chin J Gastro Hepa*. 2004; 13: 21-24.

25. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. Journal of Hepatology. 2012; 57: 399-420.

26. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. 2014.

27. Fan J.G., Jia J.D., Li Y.M., Wang B.Y., Lu L.G., Shi J.P., et al. Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010. J Dig Dis. 2011; 12: 38-44.

28. Gonciarz Z., Besser P., Lelek E., Gundermann K.J., Johannes K.J. Randomized placebo-controlled double-blind trial on "essential" phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. Med. Chir. Digest. 1988; 17: 61-85.

29. Gundermann K.J., Kuenker A., Kuntz E., Drożdż M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Pharmacol Rep. 2011; 63: 643-659.

30. Ilic V., Begic-Janev A. Therapy of HBsAg-positive chronic active hepatitis. The efficacy of "essential" phospholipids. Me Welt. 1991; 42: 523-525.

31. La Brecque et al., World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. J Clin Gastroenterol. 2014; 48 (6): 467-473.

32. Liang H. Discussion of treatment of fatty liver using polyene phosphatidylcholine capsules. Chinese Med Fact Mine. 2006; 19: 43.

33. Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology. 2003; 37: 1202-19.

34. Niederau C., Strohmeyer G., Heintges T., Peter K., Gopfert E. Polyunsaturated phosphatidylcholine and interferon alpha for treatment of chronic hepatitis B and C: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Leich Study Group. Hepatogastroenterology. 1998; 45: 797-804.

35. Pacana T., Fuchs M. The cardiovascular link to nonalcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis. 2012; 16: 599-613.

36. Panos M., Polson R., Johnson R., Portmann B., Williams R. polyunsaturated phosphatidylcholine for acute alcoholic hepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1990; 2: 351-355.

37. Sas E., Grinevich V., Kravchuk O., Efimov O. Polyunsaturated phosphatidylcholine reduces insulin resistance and hepatic fibrosis in patients with alcoholic liver disease. Results of randomized blinded prospective clinical study. Journal of Hepatology. 2011; 54: 207.

38. Schuller P.A., Gonzalez S.M.F. Controlled study with polyunsaturated phosphatidylcholine versus placebo in alcoholic fatty steatosis. Die Medizinische Welt. 1985; 36: 517-521.

39. Un C., Zheng X., Tan Z., Cui F., Zhang R., Zhang H. Clinical observation on polyene phosphatidylcholine and metformin in the treatment of type-2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. Clin Focus. 2008; 23.

40. von Elm E., Altman D.G., Egger M., Pocock S.J., Gøtzsche P.C., Vandenbroucke J.P.; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. J Clin Epidemiol. 2008; 61 (4): 344-349.

41. Xu B., Ren C., Long B. Clinical Observation of 24 cases of Essentiale® Treating Alcoholic Fatty Liver. Sichuan Medical Journal. 2007; 28: 1116-1117.

42. Yin D., Kong L. Observation for curative effect of Essentiale® in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. Med J Q. 2000; 15: 277-278

43. Zhang X. Gong D., Wu S., Chen Q. Andomized, controlled, double-blind, clinical trial of compound polyene phosphaticholine in treating chronic active hepatitis B. Chinese J Pharmacoepidemiol. 1995; 1.

References:

1. Belyakova N.M., Tetova V.B., Aleshkovich T.V. *Infektsionnye Bolezni*. 2006; 4 (1): 14-16.

2. Bueverov A.O., Bogomolov P.O. *Klin. perspektivy gastroenterol*. 2009; 1: 3-9.

3. Butorova L.I. Nonalcoholic fatty liver disease as a manifestation of the metabolic syndrome: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, principles of diagnosis, current treatment options [*Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni kak proyavleniye metabolicheskogo sindroma: epidemiologiya, patogenez, osobennosti klinicheskogo proyavleniya, printsipy diagnostiki, sovremennye vozmozhnosti lecheniya*]. Moscow. 2012. 52 s.

4. Vasilenko I.A., Dolgova G.V., Sorokoumova G.M., Khairtudinova M.N., Pomerantseva T.Ya. *RMZh*. 2010; 18 (6): 352-355.

5. Gundermann K.-I. *Ross. Med. Vesti*. 2009; 2: 1-7.

6. Gurevich K.G. *Klinicheskaya farmakokinetika*. 2004; 1: 52-57.

7. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. *RZhGGK*. 2014; 4: 32-38.

8. Ivashkin V.T. The study DIREG 2. epidemiological studies on the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and identification of risk factors for the disease among patients outpatient practice. XX Russian Congress "Hepatology today." March 29, 2015 [*Issledovanie DIREG 2. Epidemiologicheskoe issledovanie po izucheniyu rasprostranennosti nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni i opredelenie faktorov riska razvitiya zabolevaniya sredi patsientov ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki. XX Rossiiskii kongress «Gepatologiya segodnya». 29 marta 2015 g*].

9. Isakov V.A. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2007; 2: 3-8.

10. Lipatova L.V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya/Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2010; 3: 20-27.

11. Makarov I.O., Borovkova E.I., Kazakov R.D. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya/Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2012; 4: 18-21.

12. Makarov I.O., Pavlov Ch.S., Shemanaeva T.V., Voevodin S.M., Muravei A.Yu. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya/Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2013; 1: 22-25.

13. Odinak M.M., Bazilevich S.N., Dyskin D.E., Prokudin M.Yu. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya/Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2010; 3: 45-50.

14. Polivanov V.A. *FARMAKOEkONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya/PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2009; 1: 7-11.

15. Polunina T.E. *Gastroenterologiya*. 2011; 5: 12-18.

16. Sas E.I., Blinov D.V., Zimovina U.V. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2015; 1: 9-17.

17. Smirnova O.M. *Lechashchii Vrach*. 2011; 3.

18. Essentiale Forte N. Instruction for medical use [*Essentiale Forte N. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu*].

19. Yushchuk N.D., Martynov Yu.V., Znoiko O.O., Klimova E.A., Karetkina G.N., Maksimov S.L., Ivanova L.M., Mazus A.I., Golokhvastova E.L., Ol'shanskii A.Ya. Antiviral therapy of chronic viral hepatitis B and C in HIV-infected patients. Methodical letter. First Moscow State Medical Sechenov University [*Protivovirusnaya terapiya khronicheskikh virusnykh gepatitov V i S u VICH-infitsirovannykh patsientov. Metodicheskoe pis'mo. MGMSU*]. Moscow. 2006.

20. Arvind N., Savaikar P., Rajkumar J. Therapy for NAFLD. A comparative study of essential phospholipids vs ursodeoxycholic acid. *Indian J Clin Pract*. 2006; 16: 21-24.

21. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Valla D.-C., Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. The European Association for the Study of the Liver. EASL. 2013.

22. Cairella M., Callisto F., Godi R., Marchini G. Polyunsaturated phosphatidylcholine combined with vitamin B complex in the treatment of patients with disorders of the hepatobiliary function caused by unbalanced nutrition. 1998; 131: 237-246.

23. Chalasani N. et al. The Diagnosis and Management of Non-

alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012; 142: 1592-1609.

24. Du Q. Treatment of 52 cases with hepatic dysfunctional fatty liver with Essentiale®. *Chin J Gastro Hepa*. 2004; 13: 21-24.

25. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *Journal of Hepatology*. 2012; 57: 399-420.

26. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. 2014.

27. Fan J.G., Jia J.D., Li Y.M., Wang B.Y., Lu L.G., Shi J.P., et al. Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010. *J Dig Dis*. 2011; 12: 38-44.

28. Gonciarz Z., Besser P., Lelek E., Gundermann K.J., Johannes K.J. Randomized placebo-controlled double-blind trial on "essential" phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. *Med. Chir. Digest*. 1988; 17: 61-85.

29. Gundermann K.J., Kuenker A., Kuntz E., Drożdż M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep*. 2011; 63: 643-659.

30. Ilis V., Begic-Janev A. Therapy of HBsAg-positive chronic active hepatitis. The efficacy of 'essential' phospholipids. *Me Welt*. 1991; 42: 523-525.

31. La Brecque et al., World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2014; 48 (6): 467-473.

32. Liang H. Discussion of treatment of fatty liver using polyene phosphatidylcholine capsules. *Chinese Med Fact Mine*. 2006; 19: 43.

33. Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003; 37: 1202-19.

34. Niederau C., Strohmeyer G., Heintges T., Peter K., Gopfert E. Polyunsaturated phosphatidyl-choline and interferon alpha for treatment of chronic hepatitis B and C: a multi-center, randomized,

double-blind, placebo-controlled trial. Leich Study Group. *Hepatogastroenterology*. 1998; 45: 797-804.

35. Pacana T., Fuchs M. The cardiovascular link to nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2012; 16: 599-613.

36. Panos M., Polson R., Johnson R., Portmann B., Williams R. polyunsaturated phosphatidylcholine for acute alcoholic hepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1990; 2: 351-355.

37. Sas E., Grinevich V., Kravchuk O., Efimov O. Polyunsaturated phosphatidylcholine reduces insulin resistance and hepatic fibrosis in patients with alcoholic liver disease. Results of randomized blinded prospective clinical study. *Journal of Hepatology*. 2011; 54: 207.

38. Schuller P.A., Gonzalez S.M.F. Controlled study with polyunsaturated phosphatidylcholine versus placebo in alcoholic fatty steatosis. *Die Medizinische Welt*. 1985; 36: 517-521.

39. Un C., Zheng X., Tan Z., Cui F., Zhang R., Zhang H. Clinical observation on polyene phosphatidylcholine and metformin in th treatment of type-2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Focus*. 2008; 23.

40. von Elm E., Altman D.G., Egger M., Pocock S.J., Gøtzsche P.C., Vandenbroucke J.P.; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008; 61 (4): 344-349.

41. Xu B., Ren C., Long B. Clinical Observation of 24 cases of Essentiale® Treating Alcoholic Fatty Liver. *Sichuan Medical Journal*. 2007; 28: 1116-1117.

42. Yin D., Kong L. Observation for curative effect of Essentiale® in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. *Med J Q*. 2000; 15: 277-278

43. Zhang X. Gong D., Wu S., Chen Q. Andomized, controlled, double-blind, clinical trial of compound polyene phosphaticholine in treating chronic active hepatitis B. *Chinese J Pharmacoepidemiol*. 1995; 1.

Сведения об авторах:

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: blinov2010@gmail.com.

Зимовина Ульяна Владимировна – к.м.н., Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова. Адрес: Россия, 109004, Москва, ул. Земляной Вал, 62, стр. 1. E-mail: nevrologia@mail.ru.

Ушакова Татьяна Игоревна – к.б.н., координатор научных проектов ОАО «Медицина». Адрес: Россия, Москва, 2-й Тверской-Ямской переулок, дом 10.

About the authors:

Blinov Dmitry Vladislavovich – MD, PhD, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) Address: Ostrovitianov str. 1, 117997, Moscow, Russia. E-mail: blinov2010@gmail.com.

Zimovina Juliana Vladimirovna – MD, PhD, First Moscow Medical Sechenov University. Address: ul. Zemlyanoy Val, 62, p. 1, 109004, Moscow, Russia. E-mail: nevrologia@mail.ru.

Ushakova Tat'yana Igorevna – PhD, scientific project coordinator, LLC "Meditsina". Address: 2nd Tverskaya lane, 10, Moscow, Russia.