

Экономическая оценка влияния коррекции сопутствующего дефицита магния на эффективность базисной терапии неконтролируемой бронхиальной астмы у детей

Петров В.И., Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В.

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава РФ»

Резюме: коррекция сопутствующего дефицита магния у детей с неконтролируемой бронхиальной астмой позволяет повысить эффективность базисной терапии в отношении достижения контроля астмы и обладает фармакоэкономическими преимуществами, способствуя снижению затрат на достижение контроля и стоимость одного бессимптомного дня через 12 и 24 недели терапии.

Ключевые слова: дети, дефицит магния, бронхиальная астма, фармакоэкономические исследования, анализ «затраты/эффективность».

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее часто встречаемых хронических заболеваний у детей, распространенность которого с каждым годом неуклонно растет [8]. Значительные финансовые потери и затраты для государства и пациента определяют значимость рациональной терапии бронхиальной астмы не только с медицинской, но и экономической точки зрения [1,3,4]. Современные рекомендации по лечению БА ставят целью фармакотерапии достижение контроля над заболеванием, под которым понимается длительное отсутствие симптомов астмы и ограничений повседневной активности. Реализация данной цели требует назначения пациентам с БА продолжительной, адекватной по объему, терапии, направленной на подавление и контроль над аллергическим воспалением. Однако даже регулярное длительное применение базисной противовоспалительной терапии современными препаратами обеспечивает достижение контроля только у половины пациентов [16]. Это может быть связано с патогенетической гетерогенностью БА, которая диктует необходимость разработки индивидуальных подходов к терапии БА у пациентов с различными клиническими фенотипами данного заболевания [8].

Дефицит магния является частым коморбидным состоянием, которое влияет на клиническое течение и эффективность фармакотерапии многих заболеваний, в т.ч. и бронхолегочной системы [2]. Известно, что магний, являясь естественным антагонистом кальция, принимает непосредственное участие в сокращении и расслаблении гладкой мускулатуры бронхов, а также в поддержа-

нии нормального трансмембранного потенциала в возбудимых тканях. В случае нарушения магниевого баланса возникают спастические сокращения мышц, дестабилизация тучных клеток и высвобождение гистамина, что вызывает бронхиальную обструкцию [7]. Результаты исследований также указывают на важную роль ионов магния в патогенезе аллергического воспаления [6,9,10,12].

Лица с низким потреблением магния могут подвергаться повышенному риску развития бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких [14]. У пациентов со сниженным содержанием магния частота обострений бронхиальной астмы и, как следствие, необходимость в госпитализации значительно выше, чем у пациентов с нормальным уровнем магния. Известно, что внутривенное введение препаратов магния у детей оказывает положительное влияние на показатели функции внешнего дыхания и приводит к снижению частоты госпитализаций [11]. Роль магния в патогенезе бронхиальной астмы подтверждается также результатами исследований, в которых было показано, что фармакологическая коррекция дефицита магния у детей с астмой приводит к снижению частоты использования бронхолитиков и к уменьшению гиперреактивности бронхов в пробе с метахолином [7,13].

Таким образом, коррекция дефицита магния может не только отражаться на эффективности проводимой базисной терапии бронхиальной астмы и способствовать достижению полного и длительного контроля над заболеванием, но и иметь весомые фармакоэкономические преимущества.

Цель исследования – на основании анализа «затраты/эффективность» оценить эффективность базисной терапии неконтролируемой бронхиальной астмы у детей на фоне коррекции сопутствующего дефицита магния.

Методика

Исследование было одобрено региональным независимым этическим комитетом и выполнено на базе кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической

фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ВолгГМУ и Волгоградского областного центра аллергологии и иммунологии.

После подписания родителями информированного согласия в открытое рандомизированное сравнительное 24-недельное исследование в параллельных группах включили 50 детей, с 6 до 18 лет включительно, с верифицированным диагнозом «неконтролируемая и частично контролируемая бронхиальная астма» в соответствии с критериями GINA (2011). Все пациенты соответствовали дополнительным критериям включения в исследование:

- подтвержденный атопический фенотип БА (повышенный уровень общего IgE (>100 ME/ml), наличие положительных кожных проб с аллергенами и связь клинических симптомов БА с контактом с этими аллергенами);
- уровень эритроцитарного магния – менее 1,65 ммоль/л;
- базисная терапия в постоянной дозе – не менее 12 нед. до рандомизации или отсутствие базисной терапии в течение четырех недель до рандомизации.

Пациенты были стратифицированы по двум группам в зависимости от уровня контроля и исходной базисной терапии БА (см. табл. 1). По результатам рандомизации пациентам на три месяца был назначен один из следующих терапевтических режимов:

1-я группа – базисная терапия БА в соответствии с GINA+коррекция дефицита магния;

2-я группа – базисная терапия БА в соответствии с GINA.

Детям, получавшим до включения в исследование базисную терапию и не достигшим клинического контроля, базисная терапия была увеличена на одну ступень в соответствии с рекомендациями GINA. В случае отсутствия базисной терапии до момента рандомизации лечение начиналось со второй ступени – с назначения низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов. С целью коррекции сопутствующего дефицита магния в 1-й группе назначался Магний В6 форте (Sanofi-Aventis, Франция) в дозе 20 мг/кг/сут. (максимальная доза 2000 мг/сут.) в 1-3 приема. Продолжительность терапии составляла один месяц.

Родители всех участников исследования, подписавшие информированное согласие, регистрировали симптомы заболевания и потребность в бронхолитиках короткого действия в дневниках наблюдения ежедневно на протяжении 24 недель. Результаты анализировали во время плановых визитов каждые четыре недели терапии. При развитии обострения у пациента любой группы лечения его госпитализировали в областной аллергологический центр и назначали стандартную терапию обострения в соответствии с рекомендациями GINA (2011).

Эффективность проводимой терапии оценивалась через 3 и 6 мес. по уровню контроля БА, потребности в симптоматической те-

рапии, выраженности основных симптомов бронхиальной астмы, количеству обострений и бессимптомных дней. Уровень контроля оценивался ежемесячно, с помощью опросника ACQ-5, и еженедельно, в соответствии с рекомендациями GINA. Определение уровня магния в плазме и эритроцитах проводилось фотокolorиметрическим методом по цветной реакции с титановым желтым (по В.В. Меньшикову с соавт., 1987) исходно, через 3 и 6 мес. после начала терапии.

В качестве основных критериев эффективности использовали: достижение контроля БА (критерии GINA) через 4, 12 и 24 нед. терапии; долю пациентов, не имевших обострений в течение 12 и 24 нед.; общее количество бессимптомных дней в течение 12 и 24 нед.; долю пациентов, достигших постоянного клинического контроля в течение 12 нед. – через 24 нед. терапии; долю пациентов, достигших контроля над аллергическим воспалением через 12 и 24 нед. терапии. Рассчитывали коэффициент «затраты/эффективность» (CER) по каждому критерию эффективности для каждого из режимов фармакотерапии.

Для оценки достижения контроля над аллергическим воспалением в дыхательных путях проводилось определение уровня оксида азота во выдыхаемом воздухе (FeNO) с помощью прибора NObreath (Bedfont Scientific Ltd.) через 12 и 24 нед. после начала терапии. Достижением контроля считался показатель FeNO ниже 20 ppb у детей в возрасте до 12 лет и ниже 25 ppb – у детей старше 12 лет [15].

Оценивали только прямые затраты, которые включали в себя стоимость базисной терапии, средств симптоматической терапии, затраты на госпитализацию в связи с обострениями. Показатели эффективности и затраты были пересчитаны на 100 пациентов.

Информацию о затратах на лекарственную терапию получили из Государственного реестра предельных отпускных цен (<http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>); стоимость суток госпитализации в связи с обострением бронхиальной астмы – из Генерального тарифного соглашения в сфере обязательного медицинского страхования Волгоградской обл. от 29.03.2013 г.

Статистическую обработку всех результатов исследования проводили с помощью пакета программы Biostat. Для межгрупповых сравнений использовали критерий Манна-Уитни, критерий χ^2 , критерий Фишера. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Через 12 нед. наблюдения терапия Магне В6 форте в 1-й группе привела к статистически значимому ($p < 0,001$) увеличению уровня эритроцитарного магния на 15,7% по сравнению с исходными по-

Показатель		1-я группа (n=25)	2-я группа (n=25)
Возраст (M±σ), лет		14,04±2,25	14,16±2,27
Пол, мальчики/девочки		17/8	19/6
Рост (M±σ), см		161,2±15,16	160,68±12,42
Вес (M±σ), кг		51,84±12,7	53,24±12,62
Дневные симптомы (Me, LQ-UQ), количество/нед.		2 (2-4)	3 (2-4)
Ночные симптомы (Me, LQ-UQ), количество/нед.		1 (1-2)	1 (1-2)
Потребность в БКД (Me, LQ-UQ), число доз/нед.		4 (3-5)	4 (4-5)
Бессимптомные дни (Me, LQ-UQ), число дней/нед.		3 (2-4)	3(2-3)
Исходная базисная терапия, n	1-я ступень: без терапии	4	4
	2-я ступень: АЛТР/ндИГКС	1/10	2/9
	3-я ступень: сДИГКС /ндИГКС+ДДБА	1/9	2/8
Исходный контроль БА	Без контроля, n	9	10
	Частичный контроль, n	16	15

Таблица 1. Исходная характеристика групп.

Примечание. АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ндИГКС – низкие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов; сДИГКС – средние дозы ингаляционных глюкокортикостероидов; ДДБА – длительно действующие бета-2-агонисты.

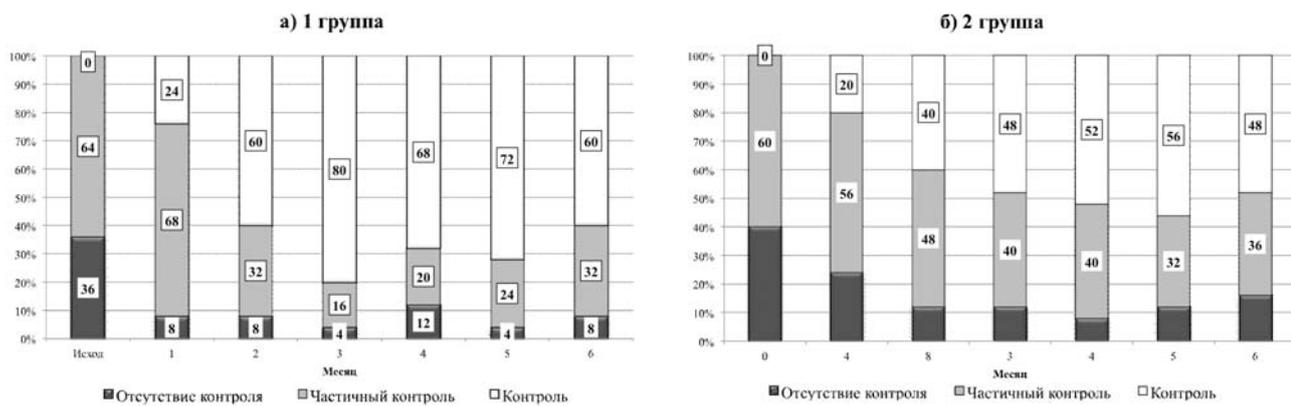


Рисунок 1. Динамика достижения контроля над бронхиальной астмой при использовании различных фармакотерапевтических режимов.

казателями, в отличие от 2-й группы, где дефицит магния сохранился на исходном уровне. Через 24 нед. достоверные различия между группами сохранялись. При этом в группе коррекции дефицита магния отмечалось достоверное снижение ($p < 0,05$) уровня эритроцитарного магния по сравнению с данным показателем через 12 нед. терапии. Уровень магния в плазме крови через 12 и 24 нед. не отличался как между группами, так и внутри групп относительно исходных показателей.

Общее количество бессимптомных дней за 12- и 24-недельный периоды наблюдения было достоверно ($p < 0,05$) большим в 1-й группе (1412/2100 и 2947/4200 соответственно), по сравнению со 2-й группой (1294/2100 и 2691/4200 соответственно).

Доля пациентов, которые достигли контроля через 12 нед. терапии, в 1-й группе была статистически значимо ($p = 0,038$) больше (20/25), чем в 2-й группе (12/25). При этом к 24-й нед. достоверных различий между группами не наблюдалось (15/25 и 12/25 соответственно) (см. рис. 1).

Количество пациентов, у которых за 12 и 24 нед. наблюдения не развилось обострение БА, в 1-й группе было выше (21/25 и 18/25), чем во 2-й группе (17/25 и 11/25). Доля пациентов, достигших непрерывного 12-недельного контроля к моменту окончания исследования, была больше в группе 1 (12/25) по сравнению с группой 2 (7/25).

Анализ затрат на лечение пациентов различными режимами терапии представлен в таблице 2.

Суммарные затраты на фармакотерапию за 4 нед. в 1-й группе были на 41,7% выше, чем во 2-й группе (197412,72 руб. против 115074,32 руб.), что связано с высокой стоимостью коррекции дефицита магния (110880 руб). При этом во 2-й группе за этот период затраты на госпитализацию и симптоматическую терапию были выше на 41,2% и 12,9% соответственно, чем у пациентов 1-й группы. Затраты на базисную терапию между 1-й и 2-й группами через 4 нед. были сопоставимы.

Через 12 нед. наблюдения суммарные затраты были на 7,6% ниже в 1-й группе и составили 398205,48 и 428445,2 руб. в 1-й и

2-й группах соответственно. Затраты на базисную терапию в группах в абсолютных значениях были сопоставимы.

Максимальные различия между группами за 12 нед. наблюдения были установлены по затратам на госпитализацию для лечения обострений. За 12 нед. терапии данные затраты во 2-й группе оказались в 2 раза выше, чем у пациентов 1-й группы (287136 против 147556 руб.). Затраты на симптоматическую терапию в 1-й группе на фоне коррекции сопутствующего дефицита магния также были через 12 нед. терапии на 34% ниже, чем во 2-й группе.

Через 24 нед. наблюдения суммарные затраты составили 701721,1 и 734375,7 руб. в 1-й и 2-й группах соответственно. В 1-й группе в структуре затрат преобладали расходы на базисную терапию – на их долю пришлось 45,18% (317011,3 руб.). Во 2-й группе лидировали затраты на госпитализацию, их доля в структуре общих затрат составила 56% (410764 руб.).

При расчете коэффициента CER (см. табл. 3) было установлено, что через 12 нед. терапии в группе 1 для достижения одного случая контролируемого течения потребовалось на 44,27% меньше затрат денежных средств, чем во 2-й группе. Затраты на достижение одного случая без обострений в течение 12 нед. наблюдения в группе 1 также были меньше, чем в группе 2 (на 22,65%). Стоимость одного бессимптомного дня за 12 недель терапии была ниже в 1-й группе на 14,83%.

Через 24 нед. терапии показатели коэффициента CER в 1-й группе были меньше, чем во 2-й группе: достижение одного случая контролируемого течения астмы – на 23,56%; достижение постоянного 12-недельного клинического контроля – на 44,26%; достижение одного случая течения астмы без развития обострения – на 41,61%; стоимость одного бессимптомного дня – на 12,75%.

Достижение клинического контроля патогенетически связано с подавлением хронического аллергического воспаления в дыхательных путях. Оценка степени аллергического воспаления с помощью определения уровня выдыхаемого оксида азота (FeNO) показала, что в группе коррекции дефицита магния доля пациентов,

Виды затрат	1-я группа			2-я группа		
	Базисная терапия+Магне В6 форте			Базисная терапия		
	4 нед.	12 нед.	24 нед.	4 нед.	12 нед.	24 нед.
Базисная терапия	45821,68	138226,12	317011,3	46324,32	138973	320414,8
Симптоматическая терапия	831,04	1543,36	2645,76	954,00	2336,24	3196,96
Госпитализации	39880	147556	271184	67796	287136	410764
Коррекция дефицита магния	110880	110880	110880	0	0	0
Итого:	197412,72	398205,48	701721,10	115074,3	428445,2	734375,7

Таблица 2. Затраты на лечение 100 детей с неконтролируемой бронхиальной астмой через 4, 12 и 24 нед. при использовании различных фармакотерапевтических режимов, руб.

Единица эффективности	1-я группа	2-я группа
	Базисная терапия+Магне В6 форте	Базисная терапия
Достижение одного контролируемого течения (4 нед. терапии)	8225,53	5753,72
Достижение одного контролируемого течения (12 нед. терапии)	4977,57	8925,94
Достижение одного контролируемого течения (24 нед. терапии)	11695,35	15299,49
Достижение одного постоянного контроля в течение 12 нед. (24 нед. терапии)	14619,19	26227,70
Достижение одного случая течения астмы без развития обострения (12 нед. терапии)	8353,82	10799,64
Достижение одного случая течения астмы без развития обострения (24 нед. терапии)	9746,13	16690,36
Один бессимптомный день (12 нед. терапии)	70,50	82,78
Один бессимптомный день (24 нед. терапии)	59,53	68,23
Достижение одного случая целевого уровня FeNO (12 нед. терапии)	5855,96	11901,26
Достижение одного случая целевого уровня FeNO (24 нед. терапии)	13494,64	18359,39

Таблица 3. Коэффициент CER (руб./ед. эффективности) для различных режимов фармакотерапии.

достигших целевых уровней FeNO через 12 нед. лечения, была статистически значимо больше ($p=0,024$), чем в группе без указанной дополнительной терапии Магне В6 форте – 17/25 и 9/25. К моменту окончания исследования данный показатель между группами достоверно не различался (13/25 и 10/25 соответственно в 1-й и 2-й группах).

Затраты на достижение одного случая целевого уровня показателя FeNO были на 64,49 и 26,49% ниже в группе, получавшей коррекцию сопутствующего дефицита магния через 12 и 24 нед. терапии соответственно.

Заключение

Таким образом, коррекция сопутствующего дефицита магния повышает эффективность базисной терапии бронхиальной астмы у детей и позволяет снизить расходы на достижение единицы эффективности лечения (достижение одного случая контроля БА; стоимость одного случая без обострений; стоимость одного бессимптомного дня), достижение одного случая целевого уровня выдыхаемого оксида азота и является экономически целесообразным.

Литература:

1. Авдеева Н.В., Приходько А.Г. Фармакоэкономика базисной терапии бронхиальной астмы (обзор литературы). Бюллетень. 2009; 33.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В. и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. Фарматека. 2013; 6: 114-129.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 3-е изд., испр. и доп. М. 2008; 108 с.
4. Петров В.И. Оптимизация терапии тяжелой бронхиальной астмы у детей с позиции анализа «затраты/эффективность» / В.И. Петров, И.В. Смоленов, Ю.В. Пономарева, О.В. Иншаков, А.А. Анিকেва. Аллергология. 2003; 1: 1-10.
5. Amin M., Abdel-Fattah M., Zaghoul S.S. Magnesium concentration in acute asthmatic children. Iran. J.Pediatr. 2012 Dec;22(4):463-7.
6. Bede O., Nagy D., Surányi A. et al. Effects of magnesium supplementation on the glutathione redox system in atopic asthmatic children. Inflamm. Res. 2008; 57(6):279-86.
7. Bede O., Surányi A., Pintér K., Szlávik M., Gyurkovits K. Urinary magnesium excretion in asthmatic children receiving magnesium supplementation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. MagnesRes. 2003;16(4):262-70.

8. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA).2011;www.ginaasthma.com

9. Liang R.Y., Wu W., Huang J. et al. Magnesium Affects the Cytokine Secretion of CD4(+) T Lymphocytes in Acute Asthma. J. Asthma. 2012; 49(10):1012-5.

10. Mazur A., Maier J.A., Rock E., Gueux E. et al. Magnesium and the inflammatory response: potential pathophysiological implications. Arch.Biochem.Biophys. 2007; 458(1):48-56.

11. Mohammed S., Goodacre S. Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis. Emerg. Med. J. 2007; 24(12): 823-30.

12. Nowacki W., Malpuech-Brugère C., Rock E. et al. High-magnesium concentration and cytokine production in human whole blood model. Magnes Res. 2009; 22(2):93-6.

13. Schenk P., Vonbank K., Schnack B., Haber P., Lehr S., Smetana R. Intravenous magnesium sulfate for bronchial hyperreactivity: a randomized, controlled, double-blind study. Clin.Pharmacol.Ther. 2001;69(5):365-71.

14. Soutar A., Seaton A., Brown K. Bronchial reactivity and dietary antioxidants. Thorax 1997; 52(2): 166-170.

15. Taylor D.R., Pijnenburg M.W., Smith A.D., De Jongste J.C. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. Thorax.2006; 61(9):817-27.

16. Thomas M.L., Gruffydd-Jones K., Stonham C. et al. Assessing asthma control in routine clinical practice: use of the Royal College of Physicians '3 questions'. Prim Care Respir J. 2009;18(2):83-8.

References:

1. Avdeeva N.V., Prihod'ko A.G. Farmakoeconomika bazisnoj terapii bronhial'noj astmy (obzor literatury). Bjulleten'. 2009; 33.
2. Gromova O.A., Torshin I.Ju., Rudakov K.V. i dr. Nedostatochnost' magnija – dostovernyj faktor riska komorbidnyh sostojanij: rezul'taty krupnomasshtabnogo skrininga magnievogo statusa v regionah Rossii. Farmateka. 2013; 6: 114-129.
3. Nacional'naja programma «Bronhial'naja astma u detej. Strategija lechenija i profilaktika». 3-e izd., ispr. i dop. M. 2008; 108 s.
4. Petrov V.I. Optimizacija terapii tzhzheloz bronhial'noj astmy u detej s pozicii analiza «zatraty/jeffektivnost'» / V.I. Petrov, I.V. Smolenov, Ju.V. Ponomareva, O.V. Inshakov, A.A. Anikeeva. Allergologija. 2003; 1: 1-10.
5. Amin M., Abdel-Fattah M., Zaghoul S.S. Magnesium concentration in acute asthmatic children. Iran. J. Pediatr. 2012 Dec; 22(4): 463-7.
6. Bede O., Nagy D., Surányi A. et al. Effects of magnesium supplementation on the glutathione redox system in atopic asthmatic children. Inflamm. Res. 2008; 57 (6): 279-86.

7. Bede O., Surányi A., Pintér K., Szlávik M., Gyurkovits K. Urinary magnesium excretion in asthmatic children receiving magnesium supplementation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Magnes Res.* 2003; 16 (4): 262-70.

8. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). 2011; www.ginaasthma.com

9. Liang R.Y., Wu W., Huang J. et al. Magnesium Affects the Cytokine Secretion of CD4(+) T Lymphocytes in Acute Asthma. *J. Asthma.* 2012; 49 (10): 1012-5.

10. Mazur A., Maier J.A., Rock E., Gueux E. et al. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007; 458 (1): 48-56.

11. Mohammed S., Goodacre S. Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis. *Emerg. Med. J.* 2007; 24 (12): 823-30.

12. Nowacki W., Malpuech-Brugère C., Rock E. et al. High-magnesium concentration and cytokine production in human whole blood model. *Magnes Res.* 2009; 22 (2): 93-6.

13. Schenk P., Vonbank K., Schnack B., Haber P., Lehr S., Smetana R. Intravenous magnesium sulfate for bronchial hyperreactivity: a randomized, controlled, double-blind study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 69 (5): 365-71.

14. Soutar A., Seaton A., Brown K. Bronchial reactivity and dietary antioxidants. *Thorax* 1997, 52 (2): 166-170.

15. Taylor D.R., Pijnenburg M.W., Smith A.D., De Jongste J.C. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax.* 2006; 61 (9): 817-27.

16. Thomas M.I., Gruffydd-Jones K., Stonham C. et al. Assessing asthma control in routine clinical practice: use of the Royal College of Physicians '3 questions'. *Prim Care Respir J.* 2009; 18 (2): 83-8.

ECONOMIC ASSESSMENT OF MAGNESIUM DEFICIENCY CORRECTION FOR BASIC THERAPY EFFICACY OF UNCONTROLLED ASTHMA IN CHILDREN

Petrov V.I., Shishimorov I.N., Magnitskaya O.V., Ponomareva Ju.V.

Volgograd State Medical University

Abstract: concomitant correction of magnesium deficiency in children with uncontrolled asthma can improve the efficiency of basic therapy for achieving asthma control and possesses pharmacoeconomic benefits, reducing the cost of achieving control and cost per symptom-free day after 12 and 24 weeks of therapy.

Key words: children, magnesium deficiency, asthma, pharmacoeconomic studies, analysis of the «cost / benefit».