

А.Л. Хохлов, А.Е. Мирошников, Л.И. Лаврентьева

УДК 616.248:616.71-007.234-085

ГБОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия, кафедра клинической фармакологии

# ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ КАЛЬЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПЕНИИ У БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

## Резюме

В свете роста заболеваемости бронхиальной астмой (БА) в России и в мире изучение частоты остеопении и методов коррекции снижения костной массы у больных БА является весьма актуальным. В данной статье проведен комплексный анализ проблемы остеопении у больных БА, рассчитаны показатели осведомленности врачей и пациентов об этой проблеме и частоты остеопении. Проведено сравнительное клинико-экономическое исследование, в ходе которого выяснено, что препарат Натекаль D<sub>3</sub> (Italfarmaco) характеризуется хорошим профилем переносимости и безопасности, приводит к приросту костной массы даже за 6-месячный период лечения, а форма выпуска № 60 особенно выгодна с экономической точки зрения.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, остеопения, костная масса, Натекаль D<sub>3</sub>.

## Abstract

In the light of bronchial asthma (BA) incidence rise in Russia and in the world, study of the frequency of osteopenia and methods of correction of bone mass reduction in patients with BA is very important. We have conducted a comprehensive analysis of the problem of osteopenia in patients with BA, calculated indicators of awareness of physicians and patients about this problem and the frequency of osteopenia. A comparative clinical and economic research was realized in which course it was found out, that Natecal D<sub>3</sub> (Italfarmaco) is characterized by a good profile of the portability and security, leads to an increase in bone mass even during the 6-month period of treatment, and the № 60 form is especially beneficial from the economic point of view.

**Key words:** bronchial asthma, osteopenia, bone mass, Natecal D<sub>3</sub>.

В мире за последние десять лет заболеваемость БА удвоилась, а в нашей стране — утроилась. Причем растет удельный вес тяжелых форм, в том числе среди молодого населения. С этим связан высокий уровень инвалидности и летальность среди больных БА. Число больных БА в США за последние 40 лет увеличилось с 6 до 10 млн человек, из них ежегодно 1 млн оказываются в палатах интенсивного наблюдения и приблизительно 5500 больных умирают. Частота рецидивов БА довольно высока (до 30%). В развитых странах распространенность БА среди взрослых составляет 5%, при этом уровень заболеваемости в разных странах не одинаков (больше в США и меньше в Новой Зеландии). В России частота БА составляет 5% на каждые 100 000 вызовов бригад «скорой помощи», при этом около 12% больных БА госпитализируются. На долю тяжелой БА в России приходится 20% (в США — около 5%). В Западной Европе и

США летальность от БА в возрасте 5–44 лет составляет 1–4 человека на 100 000 населения и заметно повышается в последнее время. Таким образом, во всем мире отмечается постоянный рост заболеваемости БА (в большой мере экологически обусловленной). Эта неблагоприятная динамика течения БА, по данным Всемирной организации здравоохранения, обусловлена неправильным образом жизни, генетическими условиями и внешней средой, дефектами лечения.

При ведении больного с БА основное внимание клиницистов уделяется состоянию бронхолегочной системы. Вместе с тем, при тяжелом течении заболевания, особенно в пожилом возрасте, при использовании системных глюкокортикостероидов (ГКС) возрастает риск потери костной ткани с развитием остеопении и остеопороза. В проспективном исследовании Adinoff и Hollister (1983)

было показано, что у 42% больных БА, постоянно получавших ГКС в течение 1 года, минимальная доза преднизолона 15 мг/сут, наблюдалось развитие переломов позвонков и ребер, в то время как в контрольной группе (больные БА, не леченные ГКС) переломов не было. ГКС-зависимые больные имели значительно более низкие показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) (85% контрольного уровня,  $p < 0,001$ ) в дистальном и проксимальном отделах лучевой кости. Частота переломов в отсутствие травмы среди больных, принимающих ГКС, в 2–3 раза превышает обычный уровень, что нередко приводит к инвалидности. По данным M. Luengo и соавт., переломы позвонков встречались у 34% больных БА, получающих ГКС около 9 лет в средней дозе 9 мг/сут [7].

Одновременно в литературе стали накапливаться сведения о значительной распространенности низких показателей минеральной плотности костной ткани у больных, не принимающих системные ГКС. На состояние костной ткани у таких больных, особенно в пожилом возрасте, часто влияют факторы, сопутствующие заболеванию. Во-первых, если заболевание дебютировало в детском возрасте, то может нарушаться процесс формирования пиковой костной массы, что повышает риск развития остеопороза в зрелом и пожилом возрасте. Во-вторых, наличие пищевой аллергии может ограничивать применение продуктов, богатых кальцием и витамином D (молоко, рыба, орехи). Кроме того, способствовать снижению костной массы может уменьшение толерантности к нагрузке и уровня физической активности [6, 12]. Определенную роль в гиперрезорбции костной ткани играет гипоксия, действующая на делящиеся клетки и трофику тканей [1, 3, 9, 13, 14]. Достаточно хорошо известным фактором риска является курение [5]. Широко обсуждается влияние воспалительного процесса на костный метаболизм (ФНО-а, ИЛ-1b, ИЛ-6), изучается значение недавно идентифицированного белка-лиганда остеопротегерина [2]. Хотя пульмонологи связывают проблему остеопороза в основном с приемом гормональных препаратов, результаты исследований показывают, что не принимающие ГКС больные также подвержены значительному риску развития остеопороза. У 90% тяжело больных наблюдается гиперрезорбция костной ткани. Ее возникновение в 40% случаев связано с дефицитом витамина D, в 10% — с резорбцией костной ткани вследствие иммобилизации, а в 45% отмечается сочетание этих факторов. Показано, что иммобилизация даже на 6–8 недель приводит к безвозвратной потере 10% костной плотности. Такое снижение костной плотности приблизительно в 2 раза увеличивает риск переломов [8].

При применении гормональных препаратов наиболее быстро потеря костной ткани происходит в первый год после начала терапии. По данным

В.М. Reddy и соавт., у 86% пациентов, получающих пероральные ГКС в течение года, обнаружено снижение костной минеральной плотности как в позвоночнике, так и в шейке бедра. Оно было дозозависимым и наблюдалось при лечении высокими дозами ГКС у 80% пациентов, средними — у 71% и низкими — у 33%. Прием ГКС в детском возрасте приводит к уменьшению роста.

По безопасности ингаляционные ГКС значительно превосходят пероральные в силу локального действия, а также быстрой пресистемной инактивации. Вместе с тем каждый ГКС взаимодействует с рецепторами как необходимыми для лечения, так и вызывающими нежелательные явления. В клинической практике эффективность и безопасность ингаляционных ГКС определяется величиной терапевтического индекса, представляющего собой отношение выраженности клинических (желательных) и системных (нежелательных) эффектов или их селективностью по отношению к дыхательным путям. Желательные эффекты ингаляционных ГКС достигаются местным воздействием препаратов на глюкокортикоидные рецепторы (ГКР) в дыхательных путях, а нежелательные, побочные эффекты являются результатом системного действия препаратов на все ГКР организма. Риск системных нежелательных эффектов ГКС зависит от его дозы и активности, а также биодоступности, периода полувыведения той его части, которая всосалась в легких и, вероятно, в кишечнике. В связи с этим системные эффекты различны у разных ГКС. Будесонид и флутиказон пропионат оказывают меньший системный эффект, чем беклометазон дипропионат и триамсинолон [4, 10, 11].

Таким образом, изучение частоты остеопении у больных БА, а также анализ методов коррекции снижения костной массы представляют несомненный научно-практический интерес. Целью данного исследования было определить фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические критерии успешности применения препаратов кальция.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На 1-м этапе был проанализирован характер терапии у 200 пациентов с установленным диагнозом остеопороза, среди них 174 женщины, 26 мужчин, средний возраст 66,8 года. Все имели 4 фактора риска развития остеопороза и более. У 33% отмечены переломы в анамнезе, 55% пользуются правом на приобретение бесплатных лекарств.

На 2-м этапе проведен опрос врачей (70 человек) на предмет их предпочтений в лечении и профилактике остеопороза. Среди них присутствовали: лица

\* Контакты. E-mail: al460936@yandex.ru. Телефон: (8485) 246-09-35

Таблица 1. Препараты, назначаемые врачами для лечения и профилактики остеопороза, и частота их применения, %

Лекарственные средства	Частота назначения			
	Очень редко	Редко	Эпизодически	Часто
Бисфосфонаты	19	15	7	10
Кальцитонин	14	4	11	10
Са + витамин D <sub>3</sub>	4	9	34	31
Заместительная гормональная терапия	7	3	10	7
Активные метаболиты витамина D	10	4	10	9
Другие	9	1	4	4

Таблица 2. Сравнение препаратов кальция по коэффициенту стоимость/эффективность

Препарат	Стоимость, руб.	Содержание D <sub>3</sub> , МЕ	CER
Натекаль D <sub>3</sub> № 60	325,33	400	0,38
Комбинированный препарат кальция + витамин D <sub>3</sub> № 60	425,94	400	0,47

со стажем до 5 лет — 15,7%, 6–10 лет — 20%, более 10 лет — 64,3%. Категория 1 была у 31,4%, 2 — 28,6%, высшая — 14,3%, без категории — 25,7%, ученая степень к.м.н. — у 15,7%. В стационаре работало 60% опрошенных, в поликлинике — 40%.

На 3-м этапе проведено открытое контролируемое исследование по изучению эффективности препарата Натекаль D<sub>3</sub> (Italfarmaco) для коррекции остеопении у больных БА в пожилом возрасте. В исследовании принимали участие 65 пациентов с БА (40 женщин и 25 мужчин), получающих высокие дозы ингаляционных кортикостероидов без переломов в анамнезе. Средний возраст — 64,3 ± 2,2 года. В ходе скрининга выделена группа с остеопенией — 40 человек (32 женщины, 8 мужчин). Средний возраст — 66,1 ± 3,2 года. Минеральную плотность костной ткани определяли на аппарате «Галоджик» (позвоночник, шейка бедра). В сыворотке крови изучали уровень альбумина, глобулинов, креатинин, общий белок, щелочную фосфатазу, кальций общий, кальций ионизированный, фосфор неорганический; в моче — кальций в разовом анализе и за сутки, пробу Реберга. Изучали также уровень паратгормона. Для коррекции остеопении 20 пациентам был назначен препарат Натекаль D<sub>3</sub> в дозе 2 таблетки ежедневно на период 6 мес; 20 пациентов данный препарат не получали (эти пациенты вошли в группу сравнения).

На 4-м этапе проведено сравнительное клинико-экономическое исследование применения часто рекомендуемых препаратов кальция (в том числе Натекаль D<sub>3</sub>).

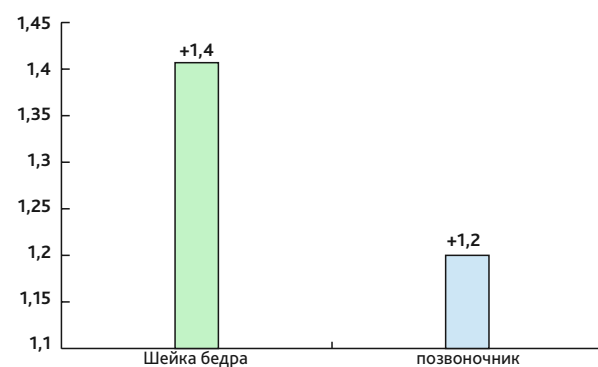


Рисунок 1. Эффективность препарата Натекаль D<sub>3</sub> за 6 мес (прирост костной массы, %)

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

**1-й этап.** Среди обследованных пациентов 39% не знали о факторах риска остеопороза, 55% знали о его осложнениях. Источниками информации об остеопорозе являлись: врач — 46%, телевидение — 27%, газеты — 24%, другая литература — 6%, знакомые — 7% (часть пациентов отмечала несколько источников). Принимали препараты для лечения и профилактики остеопороза — 41%, из них: препараты кальция — 100%, другие средства — 29%, в том числе биологически активные добавки — 41%. Среди причин, снижающих приверженность профилактике и лечению остеопороза, были отмечены: отсутствие средств — 39%, забывчивость — 24%, боязнь побочных эффектов — 11%, безответственное отношение — 9%, недоверие к врачу — 7%.

**2-й этап.** По результатам опроса врачей была определена частота обращения к ним больных с переломами. Ежедневно пациенты с переломами обращались к 10% врачей, 1 раз в 2–3 дня — 1,4%, еженедельно — 12,8%, ежемесячно — 25,7%, реже 1 раза в месяц — 41,4%, никогда — 8,6%. Была определена частота назначения врачами препаратов для лечения и профилактики остеопороза: 1 раз в 2–3 дня назначали 4,3% врачей, ежемесячно — 28,6%, реже 1 раза в месяц — 37,7%, никогда — 29%. Данные по препаратам, назначаемым врачами для лечения и профилактики остеопороза, и частота их применения представлены в табл. 1. Наиболее часто применяются препараты кальция с витамином D. Для ликвидации дефицита кальция в организме врачи рекомендуют: соблюдение диеты — 79%, препараты кальция — 76%, пищевые добавки — 9%, не дают рекомендаций — 3%. Среди трудностей, испытываемых врачами в терапии и профилактике остеопороза, было отмечено: отсутствие подтвержденных показаний — 13%, сложность в постановке диагноза — 16%, отсутствие опыта по применению препаратов — 20%, отсутствие/недостаток информации по




Рисунок 2. Ориентировочная стоимость лечения пациентов с переломами шейки бедренной кости на 2012 г.  
НПВС — Нестероидные противовоспалительные средства

препаратам — 17% и их высокая стоимость — 21%, отсутствие у пациентов льгот на данные лекарственные средства — 13%.

**3-й этап.** У пациентов в основной группе зарегистрирован прирост костной массы, при этом он

# НАТЕКАЛЬ D<sub>3</sub>

НОВЫЙ ОРИГИНАЛЬНЫЙ ВКУС И УДИВИТЕЛЬНЫЕ ОЩУЩЕНИЯ



СКАЖИ ОСТЕОПОРОЗУ - НЕТ!

ТАБЛЕТКИ ДЛЯ РАССАСЫВАНИЯ С ЦИТРУСОВЫМ ВКУСОМ, КОТОРЫЕ БЫСТРО ТАЮТ ВО РТУ

Реклама

Представительство ITALFARMACO S.p.A. в России:  
Москва, 119002, Глазовский пер., д.7, оф.12  
Телефон: (495) 933-1458, факс: (495) 626-5658  
www.italfarmaco.ru



Регистрационный номер: ЛСР - 005687/08 от 21.07.2008 г.



приблизительно сопоставим как в позвоночнике —  $+1,4 \pm 0,5\%$ , так и в шейке бедра —  $+1,2 \pm 0,44\%$  (за 6 мес, рис. 1). Отмечена нормализация уровня ионизированного кальция у 12 пациентов на фоне приема препарата Натекаль D<sub>3</sub>. Следует отметить хорошую переносимость препарата. Отмена потребовалась только у 1 пациента в связи с тошнотой. Изменений биохимических показателей на фоне приема препарата не отмечалась, что свидетельствует о его безопасности.

**4-й этап.** Для сравнительного клинико-экономического исследования применения одного из часто рекомендуемых препаратов кальция и препарата Натекаль D<sub>3</sub> были использованы фармакоэкономические методы с применением математического моделирования. В вычислениях использовались прайсы Катрен (Ярославль), 2011 г. (табл. 2).

Путем математического моделирования рассчитана предполагаемая потребность в кальцийсодержащих препаратах для профилактики переломов с учетом показаний и комплаенса. Следует отметить высокий уровень приверженности препарату Натекаль D<sub>3</sub>, содержащему 600 мг элементарного кальция в форме карбоната кальция и 400 МЕ активного метаболита витамина D<sub>3</sub>. Препарат хорошо переносится, практически не вызывает побочных эффектов и аллергических реакций, выпускается в виде жевательных таблеток. Преимуществом препарата Натекаль D<sub>3</sub> перед другими комбинированными лекарственными средствами является его более низкая цена при хорошем качестве. Экономическая приемлемость профилактики переломов с применением препарата Натекаль D<sub>3</sub> в России приведена выше (рис. 2).

Исходя из стоимости лечения на сегодняшний день, лечение перелома у одного больного составляет 112 621 руб. Экономия при использовании препарата Натекаль D<sub>3</sub> (по данным математического моделирования) составляет 57 449 руб. на 1000 человек в год (без учета установления инвалидности и осложнений переломов). С учетом возможного количества пациентов, нуждающихся в профилактике переломов в России (около 1 250 000 человек), сумма равна 71 811 250 руб. в год.

## Выводы

1. С учетом низкой осведомленности врачей и пациентов о проблеме остеопороза рекомендуется оказывать адекватную информационную поддержку.
2. У больных БА на фоне высоких доз ингаляционных ГСК в 61% случаев отмечается остеопения.
3. Применение препарата Натекаль D<sub>3</sub> приводит к приросту костной массы даже за 6-месячный период лечения.

4. Препарат Натекаль D<sub>3</sub> характеризуется хорошим профилем переносимости и безопасности.
5. При проведении сравнительного клинико-экономического исследования препаратов кальция Натекаль D<sub>3</sub> № 60 оказался экономически более приемлемым.
6. По результатам математического моделирования применение препарата Натекаль D<sub>3</sub> с профилактической целью позволяет экономить 57 499 руб. на 1000 человек в год.

## Список литературы

1. Делмас П.Д. Механизмы потери кости при остеопорозе // Тезисы лекций и докладов I Российского симпозиума по остеопорозу. М., 1995. С. 3133.
2. Невзорова В.А., Кочеткова Е.А., Майстровская Ю.В., Массард Ж. Остеопрогестерин и минеральная плотность костной ткани у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив. 2010. № 8. С.10–14.
3. Пучкова Л.В., Дорскова И.И. Новые генетические факторы риска при остеопорозе // Остеопороз и остеопатия. 2005. № 1. С. 16–9.
4. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Литтерра, 2006.
5. Bouxsein M.L., Courtney A.C., Hayes W.C. Ultrasonic and densitometric properties of the calcaneus correlate with the failure loads of cadaveric femur // Calcif. Tiss. Int. 1995. Vol. 56, № 2. P. 99–103.
6. Lindsay D.W., Dempster R. Osteoporosis // Lancet. 1993. Vol. 341, № 3. P. 341–386.
7. Luengo M., Picado C., Del Rio L. et al. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutinal osteoporosis: a comparative study // Thorax. 1991. Vol. 46, № 11. P. 803–806.
8. McEvoy C.O., Ensrud K.E., Bender E. et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. Vol. 157. P. 704–709.
9. McDonnell D.P. The Molecular Pharmacology of SERMs // Trends Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 10, № 8. P. 301–11.
10. National Osteoporosis Foundation. Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington DC: National Osteoporosis Foundation, 2003. Available from: <http://www.nof.org/physguide>.
11. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement 2000. № 17. P. 1–45. Available from: <http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/111/111statement.htm>.
12. Painter S.E., Kleerekoper M., Camacho P.M. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence // Endocr. Pract. 2006. Vol. 12, № 4. P. 436–45.
13. Riggs B.L., Hartmann I.C. Selective estrogen-receptor modulators mechanisms of action and application to clinical practice // N. Eng. J. Med. 2003. Vol. 348, № 7. P. 618–29.
14. Windall S.M., Galien R., Chiusaroli R. et al. Bone protection by estrens occurs through non-tissue-selective activation of the androgen receptor // J. Clin. Invest. 2006. Vol. 116, № 9. P. 2500–9.

**Е.С. Левицкая\*, А.И. Чесникова, М.М. Батюшин, В.П. Терентьев**

ГБОУ ВПО Ростовская медицинская академия, кафедра внутренних болезней № 1, г. Ростов-на-Дону

# ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОЧЕЧНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА СТЕНОКАРДИИ У БОЛЬНЫХ, ПОДВЕРГШИХСЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА, ОПТИМИЗАЦИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

## Резюме

Целью исследования было оценить влияние почечных факторов риска (ФР), а также медикаментозной терапии у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и показаниями к реваскуляризации миокарда (РМ) на риск рецидива стенокардии. Обследовано 90 пациентов с ИБС и показаниями к восстановлению коронарного кровотока. Установлена высокая распространенность почечных ФР среди обследованных больных. Выявлено, что с увеличением максимального стеноза коронарных артерий (КА) риск рецидива стенокардии после РМ увеличивается, а при наличии почечных ФР (микроальбуминурии (МАУ), β<sub>2</sub>-микроглобулинурии, хронической болезни почек (ХБП)) дополнительно увеличивается риск рецидива стенокардии. Анализ полученных данных продемонстрировал достоверное снижение риска рецидива стенокардии при назначении пациентам до РМ ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) рамиприла и метопролола тартрата.

**Ключевые слова:** реваскуляризация миокарда, микроальбуминурия, β<sub>2</sub>-микроглобулинурия, хроническая болезнь почек, рецидив стенокардии.

## Abstract

The aim of the study was to estimate the impact of renal risk factors (RRF), as well as drug therapy in patients with coronary heart disease and indication for revascularization in the risk of recurrence of angina pectoris. 90 patients with coronary heart disease and indications for the restoration of coronary blood flow were surveyed. The high prevalence of renal risk factors among the patients examined was established. It was revealed that within increase in the maximum risk of recurrence of stenosis of CA the risk of the development of angina pectoris after coronary revascularization is increasing, and with the presence of renal risk factors (microalbuminuria, β<sub>2</sub>-microglobulinuria, and chronic kidney disease), there is an additional increase in the risk of recurrence of angina pectoris. The analysis of the data demonstrated a significant reduction in risk of recurrence of angina pectoris with the ACE inhibitors and metoprolol tartrate prescription before myocardial revascularization

**Key words:** myocardial revascularization, microalbuminuria, β<sub>2</sub>-microglobulinuria, chronic kidney disease, recurrence of angina pectoris.

ИБС является наиболее значимой медико-социальной проблемой современной медицины. Среди причин заболеваемости и смертности ИБС занимает лидирующие позиции во всех экономически развитых странах. По данным Департамента медицины университета Калифорнии, с 2010 г. по 2040 г. ожидается увеличение смертности от ИБС на 56% [14]. Хирургическая РМ является эффективным методом лечения ИБС, выполнение которой, наряду с оптимальной медикаментозной терапией, существенно улучшает сердечно-сосудистый прогноз и качество жизни таких пациентов. Важно учитывать, что коррекция факториального окружения коронарного атеросклероза до РМ значитель-

но повышает вероятность улучшения прогноза и качества жизни пациентов с ИБС. Важная роль в системе прогнозирования коронарного риска отводится проблеме кардиоренальных (КР) взаимоотношений.

Для возможности патогенетического обоснования развития и прогрессирования кардиальной и почечной патологии была предложена концепция КР-синдрома [16]. Важность выделения понятия КР-взаимоотношений базируется на определении единых этапов возникновения как сердечно-сосудистой патологии, так и формирования почечной дисфункции — общность этиологических факто-

\* Контакты. E-mail: levitskayaes@rambler.ru. Телефон: (863) 222-04-25