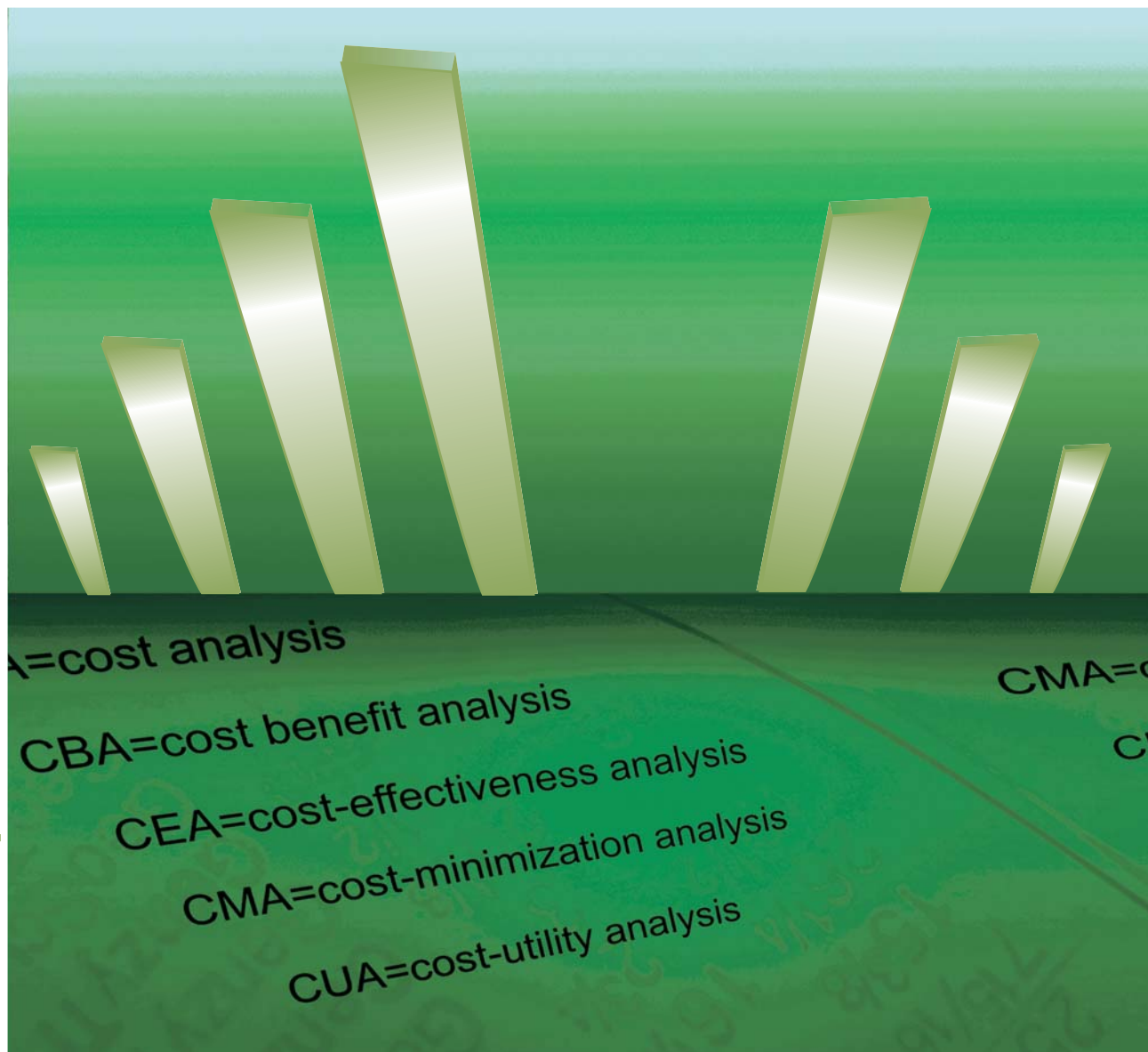


# Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология

www.pharmacoeconomics.ru



- Анализ методологических особенностей исследований по изучению социально-экономического бремени заболеваний в РФ в рамках разработки стандартной методики анализа стоимости болезни для использования при оценке технологий здравоохранения
- Фармакоэкономический анализ применения оксалиплатина в химиотерапии колоректального рака. Данные реальной клинической практики

№3

Том

2014

# Фармакоэпидемиология использования оригинального дротаверина при дисменорее: результаты международного многоцентрового исследования

Унанян А.Л.<sup>1</sup>, Алимов В.А.<sup>5</sup>, Аракелов С.Э.<sup>2,3</sup>, Афанасьев М.С.<sup>4</sup>, Бабурин Д.В.<sup>1</sup>, Блинов Д.В.<sup>5,6</sup>, Гуриев Т.Д.<sup>1</sup>, Зимовина У.В.<sup>1</sup>, Кадырова А.Э.<sup>1</sup>, Коссович Ю.М.<sup>1</sup>, Полонская Л.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ГКБ №53 г. Москвы

<sup>3</sup> ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

<sup>4</sup> Медицинский консультативно-диагностический центр им. Г.Н. Габричевского, Москва

<sup>5</sup> ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

<sup>6</sup> Клинический госпиталь «Лапино», Московская обл., пос. Лапино

**Резюме:** обусловленная спазмом абдоминальная боль широко распространена. Дисменорея является одной из наиболее важных проблем не только с медицинской, но и с социальной точки зрения. Дротаверина гидрохлорид является эффективным спазмолитиком, действующим на гладкую мускулатуру. **Цель исследования:** оценить эффективность дротаверина в повседневной практике лечения спастической боли в животе, обусловленной заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), желчевыводящих путей и урологического тракта, а также дисменореей. **Материалы и методы:** многоцентровое, проспективное, перекрестное и долгосрочное неинтервенционное регистровое исследование препарата (три визита) проводилось в Мексике, Казахстане и России. Исследование включало перекрестную (предписываемая регистрация, PR) и пролонгированную (долговременная регистрация, LREG) фазы. Данные 25 последовательных пациентов со спастической болью в животе, подходящих для участия в исследовании, документировали в предписываемой регистрации и в ходе последующего наблюдения через 5 дней (+3) в отношении первых пяти последовательных, подходящих для участия в исследовании пациентов, принимающих оригинальный дротаверин – в долгосрочной регистрации. Боль оценивали по цифровой рейтинговой шкале боли NPRS и визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Регистрировали только спонтанные сообщения о нежелательных явлениях. **Результаты:** в исследовании участвовали 208 врачей и 5507 пациентов. 75% пациентов получали дротаверин. Лечение назначалось преимущественно в виде монотерапии (72%). 1116 пациентов были включены в долгосрочную регистрацию (881 – в популя-

цию в соответствии с протоколом). Средний возраст составлял 34,2±12,5 года, 86% пациентов были женщинами. Большинство страдали от дисменореи (53%). Они получали дротаверин перорально в течение 5,7±4 дней. 89% пациентов ответили на терапию. У пациенток с дисменореей по сравнению с первой оценкой результаты были статистически достоверны ( $p < 0,0001$ ). **Заключение:** результаты данного открытого наблюдательного исследования показали быстрое облегчение состояния у пациентов со спастической абдоминальной болью при использовании дротаверина в условиях реальной клинической практики. Полученные результаты позволяют поднять вопрос о включении дротаверина в национальные руководства по ведению пациенток с дисменореей.

**Ключевые слова:** фармакоэпидемиология, дротаверин, дисменорея, боль, спазм.

## Введение

Сегодня дисменорея является, пожалуй, самым распространенным заболеванием в сфере женского здоровья, преимущественно у молодых женщин [4,11,18]. Среди подростков дисменорея встречается в 43-90%, при этом частота встречаемости увеличивается с гинекологическим возрастом и достигает пика к 5-му году менархе [4]. Дисменорея определенно оказывает существенное влияние на качество жизни. Данное заболевание является одной из основных причин отсутствия женщин фертильного возраста на работе или учебе по медицинским основаниям: 10-15% нетрудоспособны в течение 1-3 дней ежемесячно [10,11].

Как известно, дисменорея представляет собой циклический

патологический процесс, который проявляется широким спектром нейровегетативных, эндокринных, психоэмоциональных отклонений с болевым синдромом в качестве ведущего проявления – выраженными болями внизу живота в дни менструации. Абдоминальная боль может сопровождаться общей слабостью, тошнотой, рвотой, головной болью, головокружением, отсутствием аппетита, сухостью во рту, слюнотечением, метеоризмом, диареей, ощущением «ватных» ног, усилением потоотделения, обмороками и другими эмоциональными и вегетативными расстройствами [6,11,13].

Выделяют первичную и вторичную дисменорею. При первичной дисменорее отсутствует патология половых органов, она широко распространена (встречается более чем у 50% женщин) и характеризуется тяжелым течением приблизительно у 5-15% женщин. В противоположность этому при вторичной дисменорее боли являются следствием каких-либо заболеваний органов малого таза. К развитию вторичной дисменореи может привести целый ряд заболеваний и состояний: эндометриоз, пороки развития матки и влагалища, воспалительные заболевания органов малого таза, миома матки, инородное тело в полости матки (внутриматочная спираль) и т.д., соответственно клиническая картина, прогноз, а также подходы к терапии при вторичной дисменорее определяются особенностями первичного заболевания [4,11,13].

Патогенез дисменореи связан с нарушением циклической секреции гонадотропных гормонов и высоким уровнем простагландинов в менструальном эндометрии, которые являются стимуляторами сократительной активности гладкой мускулатуры матки, приводя к спазму сосудов, локальной ишемии, раздражению нервных окончаний и возникновению боли, обусловленной спазмом [11,17].

Боль при дисменорее относится к висцеральным болям, то есть вызванным патологическими импульсами, воздействующими на внутренние органы. Висцеральная боль обычно тупого характера (схваткообразная, тянущая, жгущая), возникает в стороне от средней линии живота. Точная локализация висцеральных болей достаточно сложна, поскольку иннервация большинства внутренних органов мультисегментарна: сравнительно недавнее открытие перекреста между различными висцеральными афферентными нервами может объяснить явное диффузное усиление болевых ощущений у пациентов с заболеваниями, проявляющимися висцеральными болями [3]. Лечение висцеральных болей включает в себя два параллельных процесса: лечение подлежащей патологии, если она определена, и снятие симптомов. Лечение висцеральных болей должно полагаться на фармакотерапию не только классическими обезболивающими средствами, к которым относятся нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) но и препаратами, которые сами по себе не являются обезболивающими, но снижают боль в особых обстоятельствах путем воздействия на причину возникновения боли. В число последних входят антагонисты гистаминовых рецепторов в желудочно-кишечном тракте или ингибиторы протонных насосов, которые облегчают боль при язве или гастрите, снижая кислотность желудка, и спазмолитические препараты, которые снимают боль, возникающую в результате обструкции полых органов, путем прерывания рефлекторного сокращения внутренних органов [3].

Дротаверина гидрохлорид является сильным спазмолитическим агентом, действующим на гладкую мускулатуру [12]. Дротаверин представляет собой производное изохинолина, родственное папаверину. Однако по сравнению с папаверином дротаверин обладает более мощным действием и более надежной эффективностью после перорального приема. Дротаверин не вызывает антихолинергических эффектов. Тем не менее, его можно выгодно комбинировать с антихолинергическими и ненаркотическими обезболивающими средствами. Спазмолитическое действие дротаверина обусловлено специфическим ингибированием фермента

фосфодиэстеразы 4-го типа (ФДЭ4), которое приводит к накоплению внутри клетки циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и, в конце концов, к ингибированию кальций-опосредованных сокращений гладкой мускулатуры. Он хорошо и практически полностью всасывается после приема внутрь и быстро распределяется в организме [4,12].

Однако в настоящее время как в России, так и за рубежом нет единых подходов к ведению пациентов с дисменореей. Национальные рекомендации и протоколы нуждаются в уточнении и консолидации. Остается неясным, когда можно отдавать предпочтение монотерапии дротаверином, а в каких случаях полезно комбинировать с НПВС и другими лекарственными средствами для достижения необходимого эффекта. Наконец, ощущается недостаток современных данных о методах ведения пациентов с дисменореей в условиях рутинной врачебной практики. Поэтому при разработке дизайна международного наблюдательного исследования ведения пациентов с абдоминальными болями, обусловленными спазмом, было принято решение включить дисменорею в качестве одной из подлежащих изучению нозологий наряду с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей и мочеполовой системы.

**Цель исследования:** основной целью было оценить эффективность оригинального дротаверина (препарат Но-Шпа®) в повседневной практике лечения спастической боли в животе, обусловленной заболеваниями желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей и урологического тракта, а также дисменореи. Среди задач исследования также было определение структуры пациентов, получающих при спастической абдоминальной боли дротаверин перорально вместе с другими видами лечения, и определение быстроты действия дротаверина.

## Материалы и методы

Международное, многоцентровое, проспективное, описательное, неинтервенционное регистровое исследование проводилось в Мексике, Казахстане и России.

### Дизайн исследования.

Регистр включал две части:

1. Перекрестную часть, направленную на оценку заинтересованности и осведомленности врачей в отношении лечения спастической боли в животе в повседневной практике.

2. Долговременную часть, которая включала две фазы:

– фаза I – предписываемая регистрация (Prescription Registry, PR): каждый врач вносил в предписываемую регистрацию данные обо всех последовательных, подходящих для участия в исследовании пациентов с болевым приступом спастического характера;

– фаза II – долговременная регистрация (Longitudinal Registry, LREG): каждый врач проводил 5-дневное (+3) исследование последующего наблюдения за первыми пятью последовательными, подходящими для участия в исследовании пациентами, получающими дротаверин.

Было запланировано три визита: визит включения (V1), визит последующего наблюдения (V2) через три полных дня лечения дротаверином и визит завершения (V3) через 5 (+3) дней после V1.

Лечение назначалось исследователем обычным способом и в соответствии с условиями одобренного регуляторными органами регистрационного удостоверения препарата.

В исследовании принимали участие 210 специалистов (из них 115 – российские врачи). В PR-фазу было включено 5507 пациентов, в LREG – 1116 пациентов, в т.ч. в России – 3000 и 600 пациентов соответственно.

Критериями включения в PR-фазе были: амбулаторные пациенты мужского или женского пола в возрасте 18-65 лет с умеренной или сильной спастической болью в животе ( $\geq 4$  по цифровой рейтинговой шкале боли) в течение предшествующих 12 ч и острыми

недавними эпизодами спастической боли (<12 ч), обусловленной урологическими заболеваниями (наличие камней в мочеточнике, пиелит), гастроэнтерологическими заболеваниями (синдром раздраженной толстой кишки; только в Мексике – холецистолитиаз, холангиолитиаз, холецистит, перихолецистит, холангит, папиллит), гинекологическими заболеваниями (дисменорея) после подписания формы информированного согласия перед включением. В LREG-фазе добавлялось лечение дротаверином.

Критериями исключения были пациенты с болью иного происхождения (например, боль при раке, невропатическая боль, суставная или мышечная боль), хирургический абдоминальный синдром, для LREG-фазы, кроме вышеперечисленных критериев, – препятствие последующему наблюдению, предшествующее участие в данном исследовании либо участие в другом исследовании.

В фазе PR на строго анонимной основе регистрировали следующие данные: дату подписи информированного согласия, возраст, демографические показатели, критерии включения/невключения, диагноз, оценку боли пациентом, назначенное лечение в соответствии с различными типами спастической боли в животе (медикаментозное, другие виды лечения), а также количество дней отпуска по болезни из-за боли в течение недели перед включением в исследование. Использовалась цифровая рейтинговая шкала боли (Numeric Pain Rating Scale, NPRS), где 0 было отсутствие боли, а 10 – самая сильная боль на протяжении последних 12 ч.

В фазе LREG данные собирали с помощью индивидуальных регистрационных карт, заполняемых в ходе трех визитов следующим образом:

1. При визите включения (V1): критерии включения/невключения, основные показатели жизнедеятельности организма (вес, рост), описание боли: продолжительность текущего приступа, предшествующее лечение (тип, продолжительность), доза и продолжительность приема дротаверина.

2. При визите последующего наблюдения (V2), спустя три полных дня лечения: анамнез боли со времени последнего визита (начало действия после первого приема препарата по визуальной аналоговой шкале (Visual Analogue Scale, VAS), количество дней нетрудоспособности по болезни из-за боли), оценка боли пациентом (NPRS) на протяжении предшествующих 12 ч, назначенное лечение (продолжительность лечения дротаверином, изменения в назначенном лечении дротаверином, другие виды лечения).

3. При визите завершения (V3) 5 (+3) дней после V1: кроме того, что указано выше, собирали анамнез боли со времени последнего визита (посещения врача, неотложное лечение), но без оценки по VAS, а также общую оценку эффективности лечения, по мнению врача.

Данные, собранные с помощью опросника врача, предоставляли информацию о его возрасте, поле, специализации (урология, гастроэнтерология, гинекология, врач общей практики), стаже работы, расположении участка (городской, сельский) и тип участка (офис, клиника), общее количество пациентов, осматриваемых каждый месяц, и общее количество пациентов с острой болью в месяц, общее количество коек (если таковые предусмотрены), знании руководств/рекомендаций, заинтересованности и использовании руководств/рекомендаций.

*Статистические методы.* Количественные переменные были рассчитаны с помощью следующих параметров: количество не пропущенных данных, среднее ( $m$ ) и стандартное (SD) отклонение, двусторонний 95%-й доверительный интервал среднего, медиана, минимум и максимум. Качественные переменные были подытожены с помощью следующих параметров: количество не пропущенных данных, подсчеты и проценты. Пропущенные данные или неизвестные ответы в процентах не учитывались. В отношении анализов основных и дополнительных критериев сравнения между группами проводили посредством дисперсионного

анализа (ANOVA) количественных данных (проводимого на упорядоченных данных в случае отклонения от распределения Гаусса); точного критерия Фишера для неупорядоченных качественных данных; критерия Крускала-Уоллиса для упорядоченных качественных данных.

## Результаты

Большинство участвующих в исследовании врачей были гинекологами (52,9%), затем шли гастроэнтерологи (23,1%), врачи общей практики (13,0%) и урологи (8,7%). Исследование было завершено 821 пациентом, что соответствует 14,9% от общего числа изначально включенных пациентов и 73,6% пациентов, включенных в LREG-фазу. Преждевременно вышли из исследования 60 человек. Основными причинами преждевременного выхода из исследования были следующие: прекращение боли ( $n=56$ ; 93,3%), решение пациента ( $n=2$ ; 3,3%), госпитализация ( $n=1$ ; 1,6%) и только у одного пациента – отсутствие эффективности ( $n=1$ ; 1,6%), и это позволило сделать вывод о том, что дротаверин – препарат, обладающий высокой эффективностью.

Среди пациентов PR-популяции большинство были женщинами (85,7%). Средний возраст составлял  $34,9 \pm 12,7$  лет с диапазоном 18-65 лет, а три четверти пациентов (75,8%) относились к возрастной группе 18-45 лет. Дисменореей страдали 61,4% принявших участие в исследовании женщин. Кроме того, женщины с дисменореей были самыми молодыми, их средний возраст составлял  $27,7 \pm 7,2$  лет.

Средняя оценка по шкале NPRS составляла  $6,8 \pm 1,6$  баллов. 75,5% проходили лечение дротаверином со средней продолжительностью  $5,3 \pm 2,7$  дней, из них большинство (72,2%) проходили это лечение в виде монотерапии.

Продолжительность лечения пациентов с диагнозом дисменорея была самой короткой –  $4,8 \pm 1,8$  дней (самая большая средняя продолжительность лечения дротаверином наблюдалась у пациентов с холецистолитиазом –  $6,5 \pm 3,6$  дней).

Среди пациентов LREG-популяции также большинство пациентов были женщинами (85,7%). Средний возраст составлял  $34,2 \pm 12,5$  лет с диапазоном 18-65 лет. Дисменореей страдали 53,5% пациентов. Средняя оценка по Цифровой рейтинговой шкале боли составляла  $7,3 \pm 1,5$ . Из 881 пациента, которым был назначен дротаверин, большинство проходили это лечение в виде монотерапии (76,3%). Лечение дротаверином было назначено в средней суточной дозе  $149,3 \pm 58,5$  мг (медиана: 120 мг), средняя продолжительность лечения составляла  $5,7 \pm 4,0$  дней. В отношении схемы лечения средняя суточная доза дротаверина, а также продолжительность лечения были немного выше у пациентов, принимающих дротаверин в комбинации с другими препаратами, чем при монотерапии (соответственно  $165,4 \pm 65,3$  мг в сравнении с  $144 \pm 55,4$  мг и  $6,1 \pm 2,8$  дней в сравнении с  $5,6 \pm 4,6$  днями; в каждом случае  $p < 0,0001$ ). 327 пациентам (37,1%) ранее назначалась фармакотерапия, чаще всего неопиоидными анальгетиками (24,2%) и дротаверином (7,2%), другими препаратами пользовались 7,7% пациентов. Всем пациентам из LREG-популяции в соответствии с дизайном исследования назначали дротаверин, при этом приблизительно четверти (235 пациентам, 26,7%) назначили сопутствующую терапию. Чаще всего сопутствующими препаратами были неопиоидные анальгетики (14,6%), другие лекарственные средства назначались в 9,6% случаев.

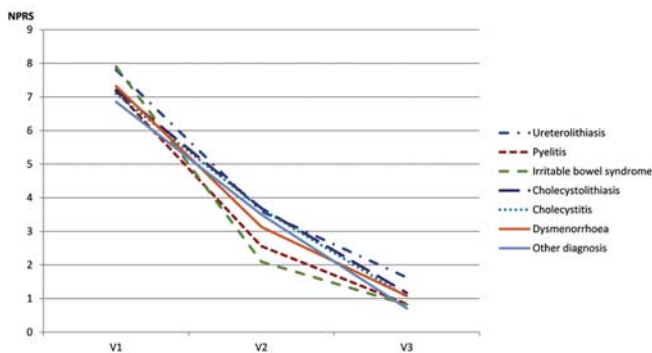
В ходе исследования была отмечена высокая доля пациентов, ответивших на терапию (88,9%). При дисменорее этот показатель составил 89,4% (см. табл. 1).

*Оценка по шкале NPRS.* По шкале NPRS, отражающей выраженность боли в течение последних 12 ч, по сравнению с исходным уровнем (V1) отмечалось выраженное и статистически значимое уменьшение средних оценок боли при визите 2 (V2) ( $-4,1 \pm 2,2$ ) и

| Критерии оценки                  |                                  | Популяция в соответствии с протоколом (N=881) |
|----------------------------------|----------------------------------|---|
| Респондеры (n,%)                 | N имеющихся (пропущенных) данных | 881 (0)                                       |
|                                  | Да (%)                           | 783 (88,9%)                                   |
|                                  | Нет (%)                          | 98 (11,1%)                                    |
| <i>Основные группы диагнозов</i> |                                  |   |
| Дисменорея                       | N имеющихся (пропущенных) данных | 471 (0)                                       |
|                                  | Да (%)                           | 421 (89,4%)                                   |
|                                  | Нет (%)                          | 50 (10,6%)                                    |
|                                  | 95% доверительный интервал       | [91,4; 100]                                   |
| Холецистит                       | N имеющихся (пропущенных) данных | 161 (0)                                       |
|                                  | Да (%)                           | 140 (87,0%)                                   |
|                                  | Нет (%)                          | 21 (13,0%)                                    |
|                                  | 95% доверительный интервал       | [69,5; 95,2]                                  |
|                                  | 95% доверительный интервал       | [86,8; 91]                                    |
|                                  | p-величина*                      | 0,30  |
| <i>Схемы лечения</i>             |                                  |   |
| Монотерапия (n,%)                | N имеющихся (пропущенных) данных | 672 (0)                                       |
|                                  | Да (%)                           | 595 (88,5%)                                   |
|                                  | Нет (%)                          | 77 (11,5%)                                    |
|                                  | 95% доверительный интервал       | [86,1; 90,9]                                  |
| Комбинированная терапия (n,%)    | N имеющихся (пропущенных) данных | 209 (0)                                       |
|                                  | Да (%)                           | 188 (90,0%)                                   |
|                                  | Нет (%)                          | 21 (10,0%)                                    |
|                                  | 95% доверительный интервал       | [85,9; 94]                                    |
|                                  | p-величина**                     | 0,57  |

**Таблица 1.** Пациенты, ответившие на терапию.

\*Тест Фишера; \*\*Критерий Пирсона.



**Рисунок 1.** Динамика средней оценки боли в соответствии с группами по диагнозу при каждом визите (шкала NPRS).

*Примечание.* Ureterolithiasis – наличие камней в мочеточнике; Pyelitis – пиелит; IBS – синдром раздраженного кишечника; Cholecystolithiasis – холецистолитиаз; Cholecystitis – холецистит; Dysmenorrhoea – дисменорея; Other diagnosis – другой диагноз.

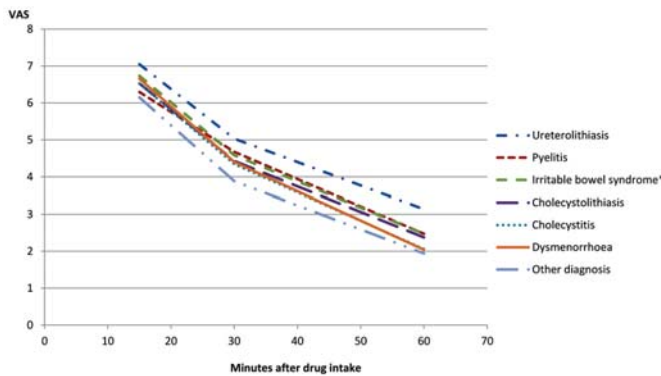
\*Только в Мексике: p – величина (внутригрупповая) (в сравнении с исходным уровнем) по t-критерию Стьюдента: p<0,0001.

| Боль в течение последних 12 ч (Цифровая рейтинговая шкала боли) |                                  | Популяция в соответствии с протоколом (N=881) |
|---|----------------------------------|---|
| При визите 1  | N имеющихся (пропущенных) данных | 881 (0)                                       |
|   | m ± SD                           | 7,3±1,5                                       |
|   | Медиана                          | 7   |
|   | Диапазон                         | [4; 10]                                       |
|   | 95% доверительный интервал       | [7,2; 7,4]                                    |
| Динамика (V2-V1)  | N имеющихся (пропущенных) данных | 881 (0)                                       |
|   | m ± SD                           | -4,1±2,2                                      |
|   | Медиана                          | -4  |
|   | Диапазон                         | [-10; 2]                                      |
|   | 95% доверительный интервал       | [4,2; -3,9]                                   |
|   | p-величина*                      | <0,0001                                       |
| Динамика (V3-V1)  | N имеющихся (пропущенных) данных | 811 (70)                                      |
|   | m ± SD                           | -6,2±2,0                                      |
|   | Медиана                          | -6  |
|   | Диапазон                         | [-10; 0]                                      |
|   | 95% доверительный интервал       | [-6,4; -6,1]                                  |
|   | p-величина*                      | <0,0001                                       |
| <i>Группа основного диагноза (дисменорея)</i>                   |                                  |   |
| При визите 1  | N имеющихся (пропущенных) данных | 471 (0)                                       |
|   | m ± SD                           | 7,3±1,5                                       |
|   | Медиана                          | 7   |
|   | Диапазон                         | [4; 10]                                       |
|   | 95% доверительный интервал       | [7,2; 7,5]                                    |
| Динамика (V2-V1)  | N имеющихся (пропущенных) данных | 471 (0)                                       |
|   | m ± SD                           | -4,2±2,2                                      |
|   | Медиана                          | -4  |
|   | Диапазон                         | [-10; 2]                                      |
|   | 95% доверительный интервал       | [-4,4; -4,0]                                  |
|   | p-величина*                      | <0,0001                                       |
|   | p-величина**                     | <0,0001                                       |
| Динамика (V3-V1)  | N имеющихся (пропущенных) данных | 420 (51)                                      |
|   | m ± SD                           | -6,2±2,0                                      |
|   | Медиана                          | -7,0  |
|   | Диапазон                         | [-10; 0]                                      |
|   | 95% доверительный интервал       | [-6,4; -6,0]                                  |
|   | p-величина*                      | <0,0001                                       |
|   | p-величина**                     | 0,01  |

**Таблица 2.** Средняя оценка боли по Цифровой рейтинговой шкале боли в течение последних 12 ч при визите 1 и изменение при сравнении данных при визите 1 и визите 2; визите 1 и визите 3. Уменьшение на два пункта по Цифровой рейтинговой шкале боли считалось клинически значимым.

\*p-величина (внутригрупповая; в сравнении с исходным уровнем) по t-критерию Стьюдента;

\*\*p-величина (межгрупповая) по критерию Крускала – Уоллиса.



**Рисунок 2.** Динамика средней тяжести боли по шкале VAS через 15, 30 и 60 мин. после приема дротаверина.

*Примечание.* VAS (см) – ВАШ (см) Ureterolithiasis – наличие камней в мочеточнике; Pyelitis – пиелит; IBS – синдром раздраженного кишечника; Cholecystolithiasis – холецистолитиаз; Cholecystitis – холецистит; Dysmenorrhoea – дисменорея; Other diagnosis – другой диагноз; Minutes after drug intake – минуты, прошедшие после приема препарат.

\*Только в Мексике: \* $p < 0,0001$  (сравнение с первой оценкой через 15 мин.).

при визите 3 (V3)  $(-6,2 \pm 2,0)$  ( $p < 0,0001$  при обоих визитах). Это было справедливым и в группе пациенток с дисменореей: среднее изменение по сравнению с исходным уровнем составило  $-4,2 \pm 2,2$  при визите 2 (V2) и  $-6,2 \pm 2,0$  при визите 3 (V3) ( $p < 0,0001$  при обоих визитах). Между группами монотерапии и комбинированной терапии не отмечалось статистически значимых различий в изменении средних оценок по NPRS (соответственно  $-4,1 \pm 2,2$  в сравнении с  $-4,2 \pm 2,2$  между V1 и V2 ( $p = 0,6379$ ); и  $-6,2 \pm 2,0$  в сравнении с  $-6,3 \pm 2,0$ ; между V1 и V3 ( $p = 0,9634$ )) (см. табл. 2).

На рисунке 1 графически представлена динамика средних оценок боли при каждом визите, в соответствии с группами по диагнозам. Независимо от диагноза, средняя оценка боли в ходе исследования от визита 1 до визита 3 выражено и последовательно снижалась.

**Оценка по визуальной аналоговой шкале (VAS).** По сравнению с первой оценкой, выполненной через 15 мин., после приема (ВАШ, 15 мин.), средняя тяжесть боли неуклонно уменьшалась через 30 мин. ( $-2,2 \pm 1,3$ ;  $p < 0,0001$ ) и через 60 мин. после приема дротаверина ( $-4,4 \pm 1,9$ ;  $p < 0,0001$ ). Различия были статистически достоверными как в группе пациентов, страдающих дисменореей ( $p < 0,0001$ ), так и в остальных группах пациентов. Статистически значимая разница между этими группами по диагнозу отмечалась только через 60 мин. после приема ( $p = 0,0074$ ) (см. рис. 2).

Кроме того, среднее уменьшение тяжести боли было лишь незначительно более выражено у пациентов, принимающих дротаверин в виде монотерапии, чем у пациентов, получающих этот препарат при комбинированной терапии, в промежуток времени между 15 и 30 мин. после приема препарата (соответственно  $-2,2 \pm 1,4$  в сравнении с  $-2,2 \pm 1,2$ ;  $p = 0,0265$ ); но в промежуток времени между 15 и 60 мин. после приема препарата не отмечалось статистически значимой разницы (соответственно  $-4,5 \pm 1,9$  в сравнении с  $-4,4 \pm 1,8$ ;  $p = 0,3624$ ).

В целом 66,1% пациентов были удовлетворены эффективностью лечения, а 27,2% были в высшей степени удовлетворены, 5,9% были отчасти удовлетворены, и только 0,5% пациентов не предоставили однозначного ответа. Следует отметить, что сообщений о нежелательных явлениях в ходе исследования не поступало.

## Обсуждение

Как известно, фармакоэпидемиология представляет собой синтетическую (эпидемиология, фармакология, фармаконадзор) область знаний, которая направлена на изучение использования и

влияния лекарственных средств на большой выборке пациентов. Этим положениям соответствует предпринятое наблюдательное исследование, проводившееся в трех странах. При этом Россия лидировала как по количеству исследователей (115 из 208), так и по количеству участвующих в исследовании пациентов – более половины исследуемых пациентов были из России. Данное исследование было направлено на оценку применения оригинального дротаверина в реальной практике при лечении абдоминальных болей, обусловленных спазмом гладкой мускулатуры при дисменорее, а также заболеваниях желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей и мочевого тракта. Имея достаточно представительную выборку, исследование было проведено в условиях рутинной врачебной практики. Такой тип исследования позволяет расширить знания об эффективности и безопасности дротаверина у пациентов, страдающих от спастической боли в животе. Как известно, чаще всего абдоминальная боль вызвана спазмом гладкой мускулатуры [13]. Блокируя простагландины, как медиаторы воспаления и боли, монокомпонентные ненаркотические анальгетики, отпускаемые без рецепта врача, блокируют боль [14], но спазм при этом может остаться. Дротаверин снимает спазм, и вместе со спазмом уходит боль.

Подавляющее большинство пациентов, включенных в исследование, составляли женщины. Чаще всего сообщаемым диагнозом в этом исследовании была дисменорея. Этот результат не является неожиданным, поскольку гинекология была основной специализацией участвующих врачей (52,9%), а первичная дисменорея – это распространенное гинекологическое заболевание. Кроме того, пациенты, включенные в регистр, были относительно молодыми (их средний возраст составлял 31 год). Такой возрастной профиль характерен для женщин, страдающих от дисменореи, поскольку распространенность этого заболевания значительно сокращается по мере увеличения возраста; молодой возраст, а также курение и неприменение КОК являются независимыми факторами риска при первичной дисменорее. Доказано, что эстроген-содержащие комбинированные оральные контрацептивы (КОК) снижают выбросы простагландинов, в результате чего уменьшается сократительная маточная активность и боль. Имеются данные о снижении симптомов первичной дисменореи при использовании КОК до 70–80% [5,11,16,18]. Однако хорошо известно, что использование КОК может быть связано с повышенным выведением магния из организма, поэтому целесообразно в составе комплексной терапии использовать цитрат и пидолат магния в комбинации с пиридоксинам. Восполнение дефицита магния также способствует укреплению способности противостоять стрессу, обусловленному в т.ч. болезненными менструациями и сопутствующим снижением качества жизни [2,7].

Что касается эффективности дротаверина, применяемого в средней суточной дозе, равной 120 мг, то в ходе данного исследования отмечался высокий процент респондеров (88,9% – 783 из 881 вошедших в LREG-фазу). В связи с отсутствием эффекта, напротив, вышел только один пациент из 881 пациентов LREG-популяции. Также показательно статистически значимое снижение средних оценок боли в течение последних 12 ч (цифровая рейтинговая шкала боли NPRS) в промежутках между визитами, и значимое снижение тяжести боли через 30 и 60 мин. после первого приема препарата. Эти данные в целом соответствуют данным российских и зарубежных исследований предыдущих лет. Так, в 4-летнем проспективном исследовании оценивалась эффективность использования дротаверина у 1400 пациенток с гинекологическими заболеваниями (нарушениями менструаций, воспалением органов гениталий, овуляторной болью и др.), в т.ч. у 175 женщин с дисменореей. Дротаверин применялся в виде инъекций или перорально в дозе 120 мг/сут. Эффективность дротаверина у больных дисменореей была отмечена в 57,1% наблюдений.

ний [1,15]. В другом ретроспективном исследовании эффективности спазмолитического действия дротаверина с участием 358 женщин с заболеваниями репродуктивной системы (главным образом дисменореей) у 85% больных отмечено полное купирование боли, у 10% – частичное; при этом у 85% пациенток эффект отмечался в течение 30 мин. [8,9].

Полученные данные позволяют сделать вывод об эффективности дротаверина в терапии дисменореи и других болевых синдромов, вызванных спазмом гладкой мускулатуры, поскольку большинство пациентов были удовлетворены или очень удовлетворены лечением (93,3%). При этом не отмечалось значимых различий в эффективности препарата при монотерапии или комбинированной терапии.

Вышеперечисленные доказательства эффективности дротаверина в терапии дисменореи в условиях реальной клинической практики, а также высокая безопасность препарата (не было сообщений о нежелательных явлениях) позволяют поставить вопрос о включении дротаверина в национальные рекомендации по ведению пациентов с дисменореей.

## Литература:

1. Возовик А.В., Бажукова Н.Н. Дисменорея у подростков. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2008; 5: 40-42.
2. Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013; 2: 6-14.
3. Джамберардино М.А. Висцеральная боль. Международная ассоциация по изучению боли, обновление клинической информации по боли. 2005; XIII (6): 1-6. Доступно на: <http://www.iasppain.org>. Доступ был осуществлен в декабре 2011.
4. Дзобова Э.М., Логинова К.Б. Дисменорея. Современный взгляд на этиопатогенез и терапию в практике акушера-гинеколога. *Акушерство и Гинекология*. 2014; 11: 22-27.
5. Геворкян М.А., Блинов Д.В., Смирнова С.О. Комбинированные оральные контрацептивы в лечении пациенток с синдромом поликистозных яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012; 1: 39-49.
6. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. М. 2009.
7. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований, как обоснование необходимости совместного использования эстрогенсодержащих препаратов с препаратами магния и пиридоксина. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013; 3: 35-50.
8. Елизаветина Г.А., Минушкин О.Н. Рациональный подход к выбору спазмолитиков для купирования абдоминальной боли. *Consilium medicum*. 2011; 8: 57-60.
9. Леонова М.В. Клиническая фармакология Но-шпа. Методическое пособие. М.; 2011.
10. Межевитинова Е.А., Кузмин А.А. К вопросу о лечении дисменореи и предменструального синдрома. *Гинекология*. 2001; 3 (4): 34-37.
11. Нестеровская И.В., Осипова А.А. Неконтрацептивные эффекты гормональных контрацептивов. Ч 1. Дисменорея, эндометриоз, дисфункциональные маточные кровотечения. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2008; 6: 11-14.
12. Ромикс И., Молнар Д.Л., Тимберг Г., Мрклич Б., Джелакович Б., Кожеги Г., Бласко Г. Эффект дротаверина гидрохлорида в отношении острой коликообразной боли, вызванной камнями в почках и мочеточниках. *Би Джей Ю Инт*. 2003; 92: 92-96.
13. Черкасова Н.Ю., Фомина А.В., Филиппова О.В. Анализ рынка лекарственных средств для лечения дисменореи. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2013; 3: 36-40.
14. Hamza M. Mechanisms of Non-Opioid Analgesics Beyond Cyclooxygenase Enzyme Inhibition. *Curr Mol Pharmacol*. 2009; 2 (1): 1-14.
15. Kelly R.W., King A.E., Critchley H.O. Cytokine control in human endometrium. *Reproduction*. 2001; 21 (1): 3-19.
16. Lete L.I. Improvement of dysmenorrhea and premenstrual syndrome in NuvaRing users - a clinical experience program in Spain. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2006; 11 (1): 56.
17. Lundstrom V., Green K. Endogenous levels of prostaglandin F2 and its metabolites in plasma and endometrium of normal and dysmenorrheic women. *Am J Obstet Gynecol*. 1978; 130: 640-646.
18. Milsom I., Sundell G., Andersch B. The influence of different combined oral contraceptives on the prevalence and severity of dysmenorrheal. *Contraception*. 1990; 42: 497-506.

## References:

1. Vozovik A.V., Bazhukova N.N. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov*. 2008; 5: 40-42.
2. Dadak K. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2013; 2: 6-14.
3. Dzhamberardino M.A. Visceral pain. International Association for the Study of Pain, updated clinical information on pain [*Vistseral'naya bol'*. *Mezhdunarodnaya assotsiatsiya po izucheniyu boli, obnovlenie klinicheskoi informatsii po boli*]. Available at: <http://www.iasppain.org>. Access was made in December 2011. 2005; XIII (6): 1-6.
4. Dzhobava E.M., Loginova K.B. *Dismenoreya. Akusherstvo i Ginekologiya*. 2014; 11: 22-27.
5. Gevorkyan M.A., Blinov D.V., Smirnova S.O. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2012; 1: 39-49.
6. *Gynecology. National leadership*. Ed. VI Kulakov, GM Savelyev, IB Manukhina [*Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. V.I. Kulakova, G.M. Savel'evoi, I.B. Manukhina*]. Moscow. 2009.
7. Gromova O.A., Limanova O.A., Torshin I.Yu. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2013; 3: 35-50.
8. Elizavetina G.A., Minushkin O.N. *Consilium medicum*. 2011; 8: 57-60.
9. Leonova M.V. *Clinical pharmacology No-spa. Toolkit [Klinicheskaya farmakologiya No-shpa. Metodicheskoe posobie]*. Moscow. 2011.
10. Mezhevitinova E.A., Kuzemin A.A. *Ginekologiya*. 2001; 3 (4): 34-37.
11. Nesterovskaya I.V., Osipova A.A. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2008; 6: 11-14.
12. Romiks I., Molnar D.L., Timberg G., Mrklich B., Dzhelakovich B., Kozhegi G., Blasko G. *Bi Dzhei Yu Int*. 2003; 92: 92-96.
13. Cherkasova N.Yu., Fomina A.V., Filippova O.V. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2013; 3: 36-40.
14. Hamza M. Mechanisms of Non-Opioid Analgesics Beyond Cyclooxygenase Enzyme Inhibition. *Curr Mol Pharmacol*. 2009; 2 (1): 1-14.
15. Kelly R.W., King A.E., Critchley H.O. Cytokine control in human endometrium. *Reproduction*. 2001; 21 (1): 3-19.
16. Lete L.I. Improvement of dysmenorrhea and premenstrual syndrome in NuvaRing users - a clinical experience program in Spain. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2006; 11 (1): 56.
17. Lundstrom V., Green K. Endogenous levels of prostaglandin F2 and its metabolites in plasma and endometrium of normal and dysmenorrheic women. *Am J Obstet Gynecol*. 1978; 130: 640-646.
18. Milsom I., Sundell G., Andersch B. The influence of different combined oral contraceptives on the prevalence and severity of dysmenorrheal. *Contraception*. 1990; 42: 497-506.

**PHARMACOEPIDEMOLOGY OF ORIGINAL DROTAVERINE USE IN DYSMENORRHEA: RESULTS OF AN INTERNATIONAL MULTICENTER STUDY**

Unanyan A.L.<sup>1</sup>, Alimov V.A.<sup>5</sup>, Arakelov S.E.<sup>2,3</sup>, Afanasyev M.S.<sup>4</sup>, Baburin D.V.<sup>1</sup>, Blinov D.V.<sup>5,6</sup>, Guriyev T.D.<sup>1</sup>, Zimovina U.V.<sup>1</sup>, Kadyrova A.E.<sup>1</sup>, Kossovich Yu.M.<sup>1</sup>, Polonskaya L.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

<sup>2</sup> State Hospital №53 of Moscow

<sup>3</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

<sup>4</sup> Medical Advisory Diagnostic Center named after G.N. Gabrichevskiy, Moscow

<sup>5</sup> The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

<sup>6</sup> Clinical Hospital «Lapino», Moscow Region., Lapino

**Abstract:** spasmodic abdominal pain is a common complaint. Dysmenorrhea is one of the most important problems not only from medical, but also social point of view. Drotaverine hydrochloride is a potent smooth muscle spasmolytic agent. **Objective:** To evaluate the effectiveness of drotaverine in the daily practice management of spasmodic abdominal pain due to gastrointestinal, biliary, urological tract conditions and dysmenorrhea. **Material and Methods:** a multicenter, prospective, cross-sectional and longitudinal product registry (3 visits), non-interventional on the therapeutic strategy was conducted in Mexico, Kazakhstan, and Russia. Each investigator contributed at the 2 sequences: one cross-sectional, assessing physicians' interest for and knowledge of spasmodic abdominal pain management [Prescription Registry, PR] and longitudinal registry [LREG]: data on 25 consecutive eligible patients with spasmodic pain were recorded in the PR, and 5-day (+3) follow-up on the first 5 consecutive eligible patients receiving NO-SPA®. Pain was evaluated asking patients to rate the worst abdominal pain over the past 12 hours (11-point Numerical Pain Rating Scale, NPRS) and a Visual Analogue Scale (VAS) to evaluate the drotaverine onset of action. Only spontaneous adverse events reports were collected. **Results:** 208 physicians participated and included 5507 patients. 75% of them received drotaverine. Treatment was mostly prescribed in monotherapy (72%). From these patients, 1116 were included in the Longitudinal Registry (881 in the PP population) with a mean age of  $34.2 \pm 12.5$  years. 86 % were females. Most suffered from dysmenorrhea (53%). They received drotaverine for  $5.7 \pm 4$  days. 89% were responders. Compared to the first evaluation, a statistical difference was observed in patients suffering from dysmenorrhea ( $p < 0.0001$ ). **Conclusion:** Results show that pain rapidly improves in patients suffering from spasmodic abdominal pain when taking drotaverine in this open product registry conducted under conditions of real life. It is possible to discuss introduction of drotaverine in national guidelines for management of dysmenorrhea patients.

**Key words:** pharmacoepidemiology, drotaverine, dysmenorrhea, pain, spasm.