

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ ЕСТЕСТВЕННЫХ АДАПТОГЕНОВ И УЧАСТИЕ В НЕЙ ЭПИФИЗА

Э. Б. АРУШАНЯН, С. С. НАУМОВ, А. В. ПОПОВ

Естественные адаптогены – эпифизарный гормон мелатонин и комплексный растительный препарат тонизид при остром и, особенно, хроническом введении улучшали у крыс память, снижали тревожность и усиливали исследовательское поведение. Действие мелатонина было лучше выражено при вечернем, а тонизида – при утреннем введении. Удаление эпифиза нарушало указанные формы поведения. Они частично восстанавливались веществами у эпифизэктомизированных животных, что позволяет предполагать участие мозговой железы в их действии.

Ключевые слова: мелатонин, тонизид, эпифизэктомия, познавательная деятельность

PECULIARITIES OF THE PSYHOTROPIC ACTIVITY OF NATURAL ADAPTOGENS AND CONTRIBUTION OF PINEAL GLAND

ARUSHANIAN E. B., NAUMOV S. S., POPOV A. V.

Memory improvement, decrease of anxiety and activation of cognitive behavior in rats were revealed after acute and chronic administration of the pineal hormone melatonin and complex herbal drug Tonizid. Effect of melatonin was better expressed after evening injections and Tonizid after morning injections. Epiphysectomy resulted in behavioral deviations. Disorganization of behavior in pinealectomized animals were partially restored by drugs. Thus, psychotropic activity of adaptogens may depend on pineal gland function.

Key words: melatonin, Tonizid, epiphysectomy, cognitive activity

© Коллектив авторов, 2011
УДК 618.14-006.36-08

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С УЧЕТОМ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И КОМПЛАЕНТНОСТИ

А. И. Пономарева¹, О. Г. Компаниец¹, В. В. Пономарев^{1,2}, А. А. Жуйко², Г. Г. Кетова³, Т. В. Узлова³, А. Э. Бабич¹, А. Г. Безруков²¹ Кубанский государственный медицинский университет² Городская больница № 2, Краснодар³ Челябинская государственная медицинская академия

Пономарева Ася Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии Кубанского государственного медицинского университета; тел.: (861) 2222923; e-mail: kl_farm@mail.ru

Компаниец Ольга Геннадьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии Кубанского государственного медицинского университета; тел.: (861) 2222923, 89184405077; e-mail: Olga-Kompaniets1@yandex.ru

Пономарев Владислав Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий гинекологическим отделением МУЗ «Городская больница № 2 «КМЛДО», г. Краснодар, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета, тел.: 89882449113; e-mail: pvv@kmldo.ru

Жуйко Алексей Александрович, кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог МУЗ «Городская больница № 2 «КМЛДО», г. Краснодар; тел.: 89184102398; e-mail: alexzhuiko@bk.ru

Кетова Галина Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры профпатологии и клинической фармакологии, зав. отделением клинической фармакологии клиники Челябинской государственной медицинской академии; тел.: (3517) 287221, 341886, 612882; e-mail: Galina_Ketova@mail.ru

Узлова Татьяна Васильевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Челябинской государственной медицинской академии; тел.: (3517) 214534

Бабич Анна Эдуардовна, студентка лечебного факультета Кубанского государственного медицинского университета; тел.: (861) 2153698; e-mail: Olga-Kompaniets1@yandex.ru

Безруков Алексей Геннадьевич, врач акушер-гинеколог МУЗ «Городская больница № 2 «КМЛДО», г. Краснодар; тел.: 89189476770; e-mail: genich2001@mail.ru

Основы клинической фармакологии постулируют факт зависимости клинического эффекта от обеспечения терапевтической концентрации препарата в системном кровотоке, что достигается путем подбора адекватных доз в соответствии с массой тела, возрастом, динамикой эффективности на разных этапах лечения [1, 3]. В отношении агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) таких особенностей введения не существует, каждый препарат назначается в соответствии с единой указанной в аннотации схемой [6, 7]. Следовательно, особое значение в достижении и поддержании терапевтической концентрации в кровотоке имеет регулярный прием препарата в соответствии со схемой фармакотерапии, что обеспечивается только максимальной приверженностью больной к лечению. Поэтому в качестве одного из показателей фармакоэкономической эффективности мы выбрали комплаентность пациенток к каждому из изученных агонистов ГнРГ и сравнили с этим показателем традиционные показатели эффективности лечения миомы матки.

Частота встречаемости этой патологии существенна в популяции [4, 5, 11], а лекарственные средства для фармакотерапии относятся к дорогостоящим, что определяет актуальность фармакоэкономического исследования.

Материал и методы. С целью решения вопроса о формировании групп медикаментозной терапии и дальнейшего сравнительного фармакоэкономического анализа агонистов ГнРГ использовались рекомендации протокола «Лечение лейомиомы матки» (2005). В соответствии с протоколом применение лекарственных средств, снижающих размер миоматозных узлов, допустимо при ряде условий: увеличении матки до

размеров менее чем при 12 неделях беременности, определяемом пальпаторно, и/или эхографической визуализации узлов лейомиомы матки, расположенных интрамурально и/или субсерозно на широком основании; наличии лейомиомы матки, впервые выявленной при гинекологическом осмотре, без жалоб или с жалобами на некоторое увеличение менструальной кровопотери; объеме матки с опухолью менее 450 см³, по данным ультразвукового исследования; общем гемоглобине в крови не менее 100 г/л; отсутствии рентгенологических данных, характерных для подслизистой лейомиомы матки; у пациенток, перенесших консервативную миомэктомию, и у пациенток в постменопаузе с интрамуральной лейомиомой матки небольших размеров без признаков роста.

Пациентки с миомой, деформирующей полость матки (подслизистой и субсерозной на ножке), не включались в группы фармакотерапии, т. к. им показано оперативное лечение вне зависимости от наличия других факторов. При всех остальных случаях локализации миомы – субсерозной на широком основании и интрамуральной применялась консервативная терапия агонистами ГнРГ.

Проведено открытое рандомизированное по принципу «случай-контроль» исследование. Включены 262 пациентки, средний возраст – 34,3 года, длительность наблюдения составила 6 месяцев. Диагноз лейомиомы верифицировали, согласно общепринятым рекомендациям. Группа № 1 (34 пациентки) принимала бусерелин 3,75 мг в/м однократно каждые 4 недели, группа № 2 (34 пациенток) принимала бусерелин (бусерелина ацетат 0,2%) в интраназальной форме, разовая доза препарата при полном нажатии помпы 150 мкг, суточная – 900 мкг; группа № 3 (36 пациенток) принимала гозерелин (Золадекс, «AstraZeneca UK Ltd», Великобритания) инъекционно 3,6 мг п/к однократно каждые 4 недели, группа № 4 (36 пациенток) лечилась трипторелином («Ipsen Pharma Biotech», Франция) в/м 3,75 мг каждые 28 дней.

Основным оцениваемым результатом лечения в данном исследовании явилось уменьшение размеров миоматозных узлов на 50% в сравнении с исходными при первичном обследовании. На каждый врачебный прием больные приходили с упаковками от введенных препаратов, количество упаковок и дни, в которые женщина вводила препарат, фиксировалось в протоколе. При пропуске введения или задержке инъекции более трех дней ее комплаентность считалась низкой. Показатель «затраты-эффективность» с позиции комплаентности оценивался по проценту пациенток, полностью выполнивших рекомендации.

Соотношение «затраты-эффективность» рассчитывалось по формуле в соответствии с общепринятыми [2, 8] рекомендациями:

$$CEA = C / Ef,$$

где CEA – коэффициент эффективности затрат;
C – стоимость курсового применения препаратов;
Ef – эффективность лечения.

Результаты и обсуждение. По показателю регресса миоматозных узлов на 50% наиболее эффективны трипторелин и гозерелин (табл. 1). По комплаентности им не уступает инъекционный бусерелин. Полученные результаты в отношении регресса миоматозных узлов сопоставимы с данными литературы [9, 11]. Дополнительный статистический анализ продемонстрировал высокую положительную коррелятивную связь ($r = 0,6-0,7$) показателя регресса миоматозных узлов с приверженностью к лечению. Интраназальный бусерелин продемонстрировал менее эффективную результативность в сравнении с другими лекарственными средствами.

Таблица 1

Клиническая эффективность и комплаентность приема агонистов ГнРГ

Показатели через 6 мес. лечения (%)	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Пациенты с высокой комплаентностью	91,2 [§]	52,6 [*]	91,6 [§]	94,4 [§]
Регресс миоматозных узлов на 50%	67,6 [§]	39,5 [*]	77,7 ^{*§}	80,5 ^{*§}

Примечание: * – $p < 0,05$ между 1 и другими группами; § – $p < 0,05$ между 2 и другими группами.

Таблица 2

Коэффициент «затраты-эффективность» применения агонистов ГнРГ

Показатели	Бусерелин	Бусерелина спрей наз.	Гозерелин	Трипторелин
ИСП, руб.	37117,18	14189,7	48198	55459
CER 1	549	771	620	688
CER 2	407	676	526	587

CER 1 – с учетом регресса миоматозных узлов;

CER 2 – с учетом комплаентности;

ИСП – итоговая стоимость курса лечения препаратом 6 мес.

После определения клинической эффективности следующий расчетный показатель для фармакоэкономической оценки терапии связан с установлением прямых и не прямых затрат на лечение. В нашем исследовании стоимость препаратов, а также стоимость медицинских услуг, оказываемых больным, оценивали на протяжении III квартала 2009 года. Стоимость лекарственных препаратов соответствовала среднерозничным ценам аптек г. Краснодара по состоянию на 20.10.2009 г., прейскурантов на оказываемые медицинские услуги муниципальными учреждениями здравоохранения города. Курсы лечения сравниваемыми препаратами не отличались по длительности и составили 6 месяцев. Предшествующая сравнительная клиничко-лабораторная оценка эффективности агонистов ГнРГ показала, что в каждой группе пациенток достигнут положительный эффект. Однако по количеству единиц измерения эффективности ($lef=1\%$), принятому для расчетов фармакоэкономических альтернатив, препараты оказались неравнозначны по ряду показателей.

По критерию регресса миоматозных узлов наиболее высокую эффективность показали гозерелин и трипторелин. В наименьшем числе случаев целевой регресс миомы вызвал интраназальный бусерелин, однако стоимость этого препарата существенно ниже других агнРГ (рис.), что позволило предположить наличие у него определенной фармакоэкономической выгоды и потребовало расчета коэффициента «затраты-эффективность».

При расчетах стоимости фармакотерапии, кроме стоимости основного препарата, в затраты была включена стоимость инъекционного введения препарата, равная 43,74 руб. Стоимость инъекции является дополнительной издержкой назначения инъекции пациенткам, получающим инъекционные лекарственные формы. Таким образом, к прямым затратам на приобретение препарата прибавлялась стоимость шести инъекций (262,44 руб.). Стоимость обследований и консультаций перед назначением препаратов не учитывались, так как в соответствии с инструкцией они

не имеют отличающихся противопоказаний, следовательно, требуют идентичного обследования, а выявленные за время наблюдения побочные эффекты не требовали дополнительного обследования и/или консультации специалистов. Сравнительный анализ стоимости лечения и фармакоэкономической эффективности терапии по ключевому показателю CER представлен в таблице 2.

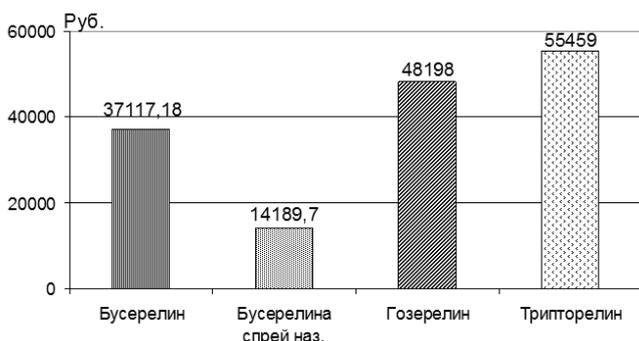


Рис. Среднерозничная стоимость агонистов ГнРГ

Заключение. Результаты исследований свидетельствуют, что в отношении регресса миоматозных узлов оптимален бусерелин в инъекционной форме. Гозерелин и трипторелин показывают сходный CER с некоторым преимуществом гозерелина. Продемонстрирована высокая взаимосвязь между комплаентностью и клинической эффективностью агонистов ГнРГ. Выявлено, что наименьшей эффективностью и стоимостью обладает интраназальный бусерелин, в сравнительном анализе изучаемых препаратов эта форма выпуска бусерелина показала наименьшую фармакоэкономическую ценность, что связано прежде всего с низкой комплаентностью.

Литература

1. Бороян, Р. Г. Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов / Р. Г. Бороян; – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Практическая медицина, 2008. – 169 с.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С УЧЕТОМ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И КОМПЛАЕНТНОСТИ

А. И. ПОНОМАРЕВА, О. Г. КОМПАНИЕЦ,
В. В. ПОНОМАРЕВ, А. А. ЖУЙКО,
Г. Г. КЕТОВА, Т. В. УЗЛОВА,
А. Э. БАБИЧ, А. Г. БЕЗРУКОВ

Продемонстрирована высокая взаимосвязь между комплаентностью и клинической эффективностью агонистов ГнРГ. Сравнивалась фармакоэкономическая эффективность и комплаентность гозерелина, трипторелина, интраназальной и инъекционной формы бусерелина. Интраназальный бусерелин показал наименьшую фармакоэкономическую ценность, что связано прежде всего с низкой комплаентностью. Гозерелин и трипторелин показывают сходный коэффициент эффективности затрат. Наименьший коэффициент «затраты-эффективность» по критериям комплаентности и регресса миоматозных узлов имеет бусерелин в инъекционной форме.

Ключевые слова: коэффициент «затраты-эффективность», агонисты ГнРГ, комплаентность, миома

2. Воробьев, П. А. Клинико-экономический анализ / П. А. Воробьев, М. В. Авксентьева, О. В. Борисенко, А. И. Вялков. – М. : Ньюдиамед, 2008. – 778 с.

3. Гэхан-Смит, Д. Г. Оксфордский справочник по клинической фармакологии. Перевод с английского проф. А. Я. Ивлевой / Д. Г. Гэхан-Смит, Дж. К. Аронсон. – М. : Медицина, 2000.

4. Ищенко, А. И. Миома матки. Патогенез, этиология, диагностика, лечение / А. И. Ищенко, М. А. Ботвин, В. И. Ланчинский. – М. : Видар-М, 2010. – 244 с.

5. Кулаков, В. И. Гинекология: национальное руководство / В. И. Кулаков, И. Б. Манухин, Г. М. Савельева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1088 с.

6. Кулагина, Н. В. Миома матки: вариант консервативного лечения / Н. В. Кулагина // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Красноярск: КрасГМА, 2005. – С. 306–314.

7. Серов, В. Н. Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии / В. Н. Серов, Г. Т. Сухих. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 320 с.

8. Решетников, А. В. Применение клинико-экономического анализа в медицине (определение социально-экономической эффективности) : учебное пособие / А. В. Решетников, Н. Г. Шамшурина, В. М. Алексеева [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 179 с.

9. Brun, J. L. Methods and efficacy of medical and surgical treatment of non functional menorrhagia / J. L. Brun, G. Andr , E. Descat [et al.] // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). – 2008.- Vol.37, Suppl. 8. – P. 368–383.

10. Cheng, M. H. Medical treatment for uterine myomas / M. H. Cheng, H. T. Chao, P. H. Wang // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 47, № 1. – P. 18–23.

11. Di Lieto, A. Clinical response, vascular change, and angiogenesis in gonadotropin-releasing hormone analogue-treated women with uterine myomas / A. Di Lieto, M. De Falco [et al.] // J. Soc. Gynecol. Investig. – 2005. – Vol. 12, № 2. – P. 123–128.

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF DRUGS BASED ON CLINICAL EFFICACY AND COMPLIANCE

PONOMAREVA A. I., KOMPANIETS O. G.,
PONOMAREVA V. V., ZHUIKO A. A.,
KETOVA G. G., UZLOVA T. V.,
BABICH A. E., BEZRUKOV A. G.

A high correlation between clinical efficacy and compliance of GnRH agonists was demonstrated. We have compared the pharmacoeconomic effectiveness and compliance of goserelin, triptorelin, intranasal and injectable forms of buserelin. Intranasal buserelin has showed the lowest pharmacoeconomic value that is associated, first of all, with low compliance. Goserelin and triptorelin show similar cost effectiveness ratio. Buserelin in injection form has the lowest cost-effectiveness ratio against other drugs.

Key words: cost effectiveness ratio, goserelin, triptorelin, buserelin compliance, uterine myomas