

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.24:616.33-002.44-085.24

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАРМАКОЭКОНОМИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ И НЕЯЗВЕННЫХ ДИСПЕПСИЙ

М.В. Абрамова, П.А. Бакумов

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ

PHARMACOEPIDEMOLOGY AND PHARMACOECONOMICS OF DRUGS FOR ULCER DISEASE AND NON-FUNCTIONAL DYSPEPSIA TREATMENT

М.В. Abramova, P.A. Bakumov

Abstract. These studies were conducted to provide pharmacotherapy of ulcer disease and non-functional dyspepsia associated with HP by using cost-effectiveness analysis, real-time inquiry of gastroenterologists, patients and pharmaceutical, retrospective pharmacoepidemiologic analysis and short clinical study of eradication of duodenum ulcer disease with generics of azitromycin.

Key words: pharmacoeconomics, pharmacoepidemiology, ulcer disease.

Язвенные болезни желудка (ЯБЖ), двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) и неязвенные диспепсии (НЯД) по-прежнему остаются заболеваниями, занимающими одно из центральных мест по распространенности, медицинской и социальной значимости. Актуальность проблемы неязвенной (функциональной) диспепсии (ФД) также объясняется ее высокой распространенностью – 15–20 % населения имеют симптомы ФД; у каждого третьего пациента, обращающегося к врачу-гастроэнтерологу, выявляется данная патология [1].

Несмотря на широкий выбор схем лечения и применение входящих в них антихеликобактерных средств, говорить о полной победе над хеликобактер-ассоциированными заболеваниями пока не приходится [2]. Объективно это происходит из-за увеличения в популяции числа штаммов *Helicobacter Pylori* (HP), резистентных к антибиотикам, и ограниченной доступностью лекарственных препаратов. Субъективно – из-за несоблюдения пациентом сроков лечения, частого отсутствия контроля HP до и после лечения, неверного назначения врачом схем лечения, отсутствия четкого представления у врача кому и когда показана антихеликобактерная терапия, низкой приверженностью пациентов к лечению.

По мнению W. Chey, N.J. Talley, Я.С. Циммермана, В.Т. Ивашкина, имеются разногласия в отношении понятий НЯД и ФД [3, 4, 5, 6], отсутствует четкое разграничение понятий ФД (НЯД) и заболевания хронический гастрит (ХГ) и единое мнение в целесообразности проведения эрадикационной терапии (ЭТ) при НЯД, ассоциированной с HP.

Исходя из этого, эпидемиологический и фармакоэкономический анализы позволят оптимизировать ограниченные средства бюджета, выделенные на решение этой проблемы, улучшить качество терапии ЯБ и НЯД путем выбора наиболее эффективных и экономически приемлемых схем лечения [7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Улучшить результаты фармакотерапии язвенной болезни и неязвенных диспепсий, ассоциированных с инфекцией HP, используя метод фармакоэкономического анализа – "затраты – эффективность".

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для работы послужили данные регионального ретроспективного фармакоэпидемиологического описательного исследования 854

амбулаторных карт и историй болезни пациентов с ЯБЖ, ЯБДПК и ФД, ассоциированных с инфекцией НР за период с января 2002 по июль 2004 г.; результаты одномоментного аналитического фармакоэпидемиологического исследования врачей, провизоров и посетителей аптек, а также данные простого открытого сравнительного, краткосрочного исследования эффективности 7-дневной трехкомпонентной антихеликобактерной терапии с использованием аналогов азитромицина (Сумамед, Зитролид, Азивок, Сумазид), в котором принимали участие 88 пациентов обоего пола с НР-ассоциированной ЯБДПК в стадии обострения. Ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование проводилось путем анализа первичной медицинской документации по специально разработанным анкетам. Одномоментное фармакоэпидемиологическое исследование проводилось путем анкетирования врачей, провизоров и посетителей аптек. При проведении простого, открытого, сравнительного, краткосрочного исследования оценивались клинические и лабораторные показатели, эндоскопическое исследование ("Olympus-GIF-E"), выявление и контроль НР (дыхательный и цитологический тесты). Фармакоэкономический анализ включал сравнительную оценку клинической эффективности, стоимости лечения и коэффициента "затраты – эффективность".

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При выполнении ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования выявлено, что в качестве препаратов, подавляющих секрецию НСІ, входящих в стартовые схемы эрадикации ЯБ и НЯД ассоциированных с НР за период января 2002 – июль 2004 гг. г. Волгограда, в назначениях врачей все еще присутствуют Н₂-блокаторы различных поколений. Но наблюдается уменьшение числа их назначений, более выраженное при лечении НЯД, за период 2002–2004 гг., особенно резкое снижение в 2003–2004 гг. ($p < 0,001$), одновременно виден рост назначений ингибиторов протонной помпы (ИПП) ($p < 0,05$). Наблюдается снижение ($p < 0,005$) числа пациентов и с ЯБ, которым назначают Н₂-блокаторы (рис. 1). Анализируя структуру назначения ИПП, было показано, что основу назначений составляют ИПП I и III поколений.

При изучении по первичной медицинской документации стартовых врачебных предписаний при ЯБ (рис. 2) выявлено, что число пациентов, принимающих ИПП с кларитромицином и амоксициллином, уступает тем, кто принимает не рекомендованную терапию.

При этом процент пациентов, лечившихся данной схемой в 2004 г., увеличился практически втрое по сравнению с 2002 г. ($p < 0,05$) и составил 30,3%, в то время как число пациентов, принимающих неадекватные схемы лечения, снижается ($p < 0,05$), оставаясь при этом недопустимо высоким.

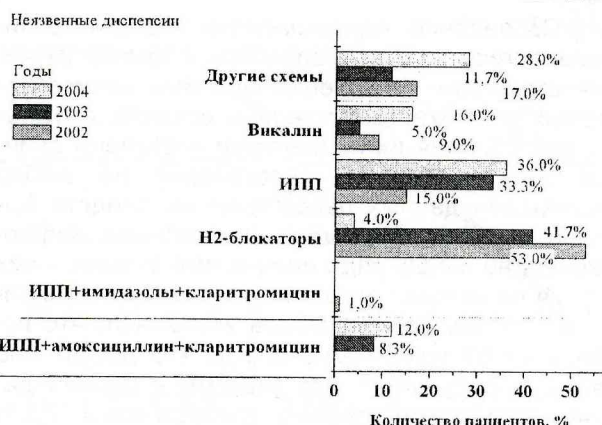


Рис. 1. Распределение пациентов по видам схем, применяемых при лечении НЯД*

Примечание. Здесь и в рис. 2: * – достоверно отличается от результатов анкетирования врачей, $p < 0,001$.



Рис. 2. Распределение пациентов по видам схем, применяемых при лечении ЯБ*

В назначениях все еще присутствуют схемы, представленные сочетанием ИПП, амоксициллина и метронидазола. Некоторые из назначаемых схем вообще нельзя рассматривать как схемы тройной ЭТ (монотерапия ИПП, Н₂-блокаторами). Число пациентов с диагнозом НЯД, ассоциированной с НР, лечившихся по схемам, соответствующим стандартам, значительно уступает тем, кто принимал монотерапию ИПП и Н₂-блокаторами. Необоснованно часто применялся викалин. Высок процент пациентов с назначениями, характеризующимися различными сочетаниями препаратов, но не соответствующими рекомендациям, причем наблюдается тенденция к их увеличению ($p = 0,1$).

Рассматривая назначения антибиотиков врачами, можно отметить следующие положительные моменты: преобладание групп макролидов в общей структуре назначения антибиотиков ($p = 0,05$) и незащищенных пенициллинов ($p = 0,34$), тенденция к снижению ($p = 0,67$) назначений имидазолов, – при этом отрицательным моментом можно считать остающийся все еще высоким процент схем без применения антибиотиков.

Проведение одномоментного фармакоэпидемиологического исследования с целью изучения структуры назначения врачами антисекреторных и антихеликобактерных средств, структуры потребления их пациентами и степени влияния аптечного звена (провизоры) на выбор пациентами данных лекарственных средств выявило, что врачи владеют достаточной информацией, но в силу ряда причин имеющиеся у них знания не находят отражения в реальной практике. 97,7 % гастроэнтерологов указывают, что используют ЭТ практически всегда или достаточно часто, и утверждают, что знакомы с рекомендациями по ее использованию, при этом всего 77,3 % реально приводили адекватные схемы лечения, среди которых доминировало сочетание амоксициллина с кларитромицином. О "терапии второй линии" более половины врачей не имели адекватного представления. Схема "терапии третьей линии" врачам была не известна.

Около половины врачей никогда не использовали в своей практике генерики азитромицина, процент врачей, которые указали на частое применение азитромицина, приблизительно совпадает с реальным назначением этого антибиотика по результатам ретроспективного анализа ($p = 0,06$). Большинство врачей утверждают, что назначают ЭТ при ХГ и проводят контроль эрадикации. В реальной практике одна треть врачей не использует ЭТ в стадии ремиссии: за 2004 г., по данным ретроспективного исследования медицинской документации, из 115 пациентов контроль НР назначался лишь 16 (13,2 %).

Безусловным лидером по эффективности среди упомянутых препаратов согласно опросу врачей следует признать "Париет" и ИПП в целом. Так же достаточно часто упоминается "Де-нол".

Согласно опросу фармацевтов и провизоров аптек, чаще всего посетители аптек обращаются за антацидами и H_2 -блокаторами. Причем направляют их в аптеку за покупаемым при опросе препаратом в основном врачи поликлиники или стационара (по причине недостаточного финансирования в рамках программы ОМС). Рецепты в большинстве случаев не предъявляются. Реже всего рецепты упоминаются фармацевтами и провизорами аптек в контексте с препаратом "Де-нол" и антацидами – частота ответа по 6,7 %. Возможно, эти данные свидетельствуют о склонности пациентов к самолечению, при чем не последнюю роль при этом играет ценовой фактор.

Чаще всего при ЯБЖ провизорами рекомендуется монотерапия ИПП или H_2 -блокаторами. Для пациентов с ЯБДПК рекомендуют тройную терапию или квадротерапию, монотерапию ИПП или H_2 -блокаторами 36,7 % провизоров, обволакивающие средства и антациды – 23,3 %.

По результатам опроса провизоров установлено, что значимость корреляции между схемами лечения ЯБЖ и ЯБДПК была низкой (коэффициент корреляции Спирмена 0,26; $p = 0,18$),

то есть они предполагают использовать для терапии ЯБЖ и ЯБДПК различные схемы, тогда как по современным стандартам схемы лечения ЯБЖ и ЯБДПК едины.

При ХГ ЭТ рекомендуют всего 10 % провизоров, в то время как наибольший процент провизоров предпочитают либо только ферменты, либо обволакивающие средства или антациды, или вообще отдают предпочтения в своих рекомендациях только растительным препаратам.

В качестве оптимальной комбинации препаратов при лечении ЯБ провизоры указали 21 вариант различных сочетаний препаратов. В то же время сочетание препаратов оказалось корректным всего в 36,7 % случаев.

Врачи и провизоры одинаково оценивают эффект ИПП и "Де-нол". В то же время провизоры недооценивают эффективность антибиотиков по сравнению с врачами и переоценивают эффективность H_2 -блокаторов. Вне зависимости от наличия диагноза по числу продаж лидируют антациды, а ИПП востребованы в 18,2 % случаев. Итак, далеко не всегда провизор может дать грамотный совет пациенту по выбору препарата.

Почти у всех опрашиваемых посетителей аптек тест на НР не проводился, тогда как более 80 % опрошенных врачей утверждают, что назначают его в своей лечебной практике.

В простое открытое, рандомизированное, краткосрочное исследование были включены 88 человек (табл. 1).

Согласно результатам исследования (табл. 2), схемы, включающие Сумамед, Азивок и Сумазид (90,9 % больных в группе А, у 91,3 % – в группе В и у 78,3 % – в группе D), показали высокую эффективность в заживлении язвенного дефекта и быстрое купирование болевого и диспептического синдромов. Количество больных с длительностью диспептического синдрома более 3 дней при использовании Сумамеда составляло всего 36,4 по сравнению с 70 % при приеме Зитролида ($p < 0,05$).

Высокие проценты эрадикации НР дали схемы, включающие Азивок (группа С) – 87 % и Сумамед (группа А) – 86,4 %, самый низкий результат у генерика азитромицина – Зитролида (группа В) – 50 %. Процент эрадикации и рубцевания язвенного дефекта в группах А (Сумамед) и С (Азивок) также был существенно более высоким ($p < 0,05$) по сравнению с Зитролидом (группа В) (табл. 2).

Для ранжирования препаратов по сумме показателей (исчезновение болевого, диспептического синдромов, рубцевание и эрадикация НР) привлекался математический аппарат линейного дискриминантного анализа. Были выявлены различия по первой дискриминантной функции: $F(12,214) = 1,85$, $p = 0,042$. Препараты расположились в следующей последовательности: с минимальным отрывом друг от друга – Сумамед и Азивок, затем идет Сумазид, на последнем месте – Зитролид.

Таблица 1

Распределение больных в группах рандомизации по полу и возрасту

Группы рандомизации	n, чел.	Пол		Средний возраст, $M \pm \sigma$
		муж.	жен.	
А группа. Гастрозол (ICN) 20 мг 2 раза в сутки 7 дней + Флемоксин 1 г 2 раза в сутки 7 дней + Сумамед 1 г 1 раз в сутки – 3 дня	22	14 (63,6 %)	8 (36,3 %)	44,8±13,3
В группа. Гастрозол (ICN) 20 мг 2 раза в сутки 7 дней + Флемоксин 1 г 2 раза в сутки 7 дней + Зитролид 1 г 1 раз в сутки – 3 дня	20	11 (55 %)	9 (45 %)	37,9±19,10
С группа. Гастрозол (ICN) 20 мг 2 раза в сутки 7 дней + Флемоксин 1 г 2 раза в сутки 7 дней + Азивок 1 г 1 раз в сутки – 3 дня	23	17 (73,9 %)	6 (26,1 %)	47,35±17,1
Д группа. Гастрозол (ICN) 20 мг 2 раза в сутки 7 дней + Флемоксин 1 г 2 раза в сутки 7 дней + Сумазид 1 г 1 раз в сутки – 3 дня	23	12 (42,2 %)	11 (47,8 %)	41,04±14,4
Достоверность различий		*H = 2,7; P = 0,44		**F = 1,73 P = 0,17

* – по Краскалу–Уоллису, ** – дисперсионный анализ.

Таблица 2

Характеристика больных по болевому и диспептическому синдромам, процессу рубцевания язвенных дефектов и эрадикации *H.pylori*

Группа	День исчезновения боли		День исчезновения диспептического синдрома		% больных с длительностью болевого синдрома более 3 дней (доверительный интервал)		% больных с длительностью диспептического синдрома более 3 дней (доверительный интервал)		Эрадикация <i>H.pylori</i> , % (доверительный интервал)	ФГДС контроль, % (доверительный интервал)
	Мо	М	Мо	М	чел	%	чел	%		
А (Сумамед)	3	3	3	3	7	31,8 % (13,9–54,9)	8	36,4 %* (17,2–59,3)	86,4 %* (65,1–97,1)	90,9 %* (70,8–98,9)
В (Зитролид)	3	3	5	4,5	5	25 % (8,7–49,1)	14	70 % (45,7–88,1)	50 % (27,2–72,8)	65 % (40,8–84,6)
С (Азивок)	3	3	2	3	4	17,4 % (5,0–38,8)	10	43,5 %* (23,2–65,5)	87 %* (66,4–97,2)	91,3 %* (72,0–98,9)
Д (Сумазид)	2	2	3	3,5	6	26,1 % (10,2–48,4)	11	47,8 % (26,8–69,4)	65,2 % (42,7–83,6)	78,3 % (56,3–92,5)

* $p < 0,05$ относительно эффекта Зитролида с учетом поправки Бонферрони.

Проведение фармакоэкономического анализа изменило лидирующие позиции Сумамеда. Наиболее предпочтительной, с точки зрения анализа "затраты-эффективность", следует считать тройную схему эрадикации с использованием генерика азитромицина – Азивока. По совокупности показателей генерики азитромицина расположились в следующем порядке: Азивок>Сумазид>Сумамед>Зитролид.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые проанализирована заболеваемость ЯБЖ, ЯБДПК и НЯД, ассоциированными с инфекцией НР в г. Волгограде. Сделан важный в практическом отношении вывод, что в условиях реальной клинической практики около 50 % из всех назначений для лечения НЯД представлены устаревшими, малоэффективными средствами, более 50 % назначений для лечения ЯБ – это неадекватные сочетания препаратов с разнона-

правленным механизмом действия; не используются стандартные методы диагностики ЯБ и НЯД. По результатам продаж наиболее распространены ИПП и H_2 -блокаторы, причем их генерические формы. Преобладает практика безрецептурных продаж, что способствует продвижению малоэффективных препаратов, противоречащих имеющимся согласительным документам. Отсутствует взаимосвязь и координированная работа в логической цепи "врач – провизор – пациент". Несмотря на имеющиеся рекомендации, хорошую осведомленность врачей в необходимости эрадикации НР, показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями желудка за последние 10 лет достоверно не изменилась. При клинико-экономическом анализе эффективности схем 7-дневной антихеликобактерной терапии ЯБДПК с использованием аналогов азитромицина наилучший показатель выявлен у схемы, включающей Гастрозол, Азивок и Флемоксин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Старостин Б.Д. // Рус. Мед. Журн. – 2005. – Т. 13, № 2. – С. 114–116.
2. Исаков В.А. // Мед. кафедра. – 2005. – № 2 (14). – С. 74–80.
3. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. – М.: Изд-во "Литтера", 2003. – Т. 4. – 80 с.

4. Шептулин А.А. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. – 2004. – № 2 – С. 88–92.
5. Циммерман Я.С. // Клинич. медицина. – 2004. – № 2. – С. 5–11.
6. Пахарес-Гарсия Х. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 6. – С. 76–81.
7. Петров В.И., Бакумов П.А. и др. Прикладная фармакоэкономика: руковод. для студентов. – М.: ГОЭТАР, 2005. – 204 с.

УДК 616.248-085.234:616.5-001/-002-053.2

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ СУПРЕССИИ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Э.Б. Белан

Кафедра клинической фармакологии и ИТ ВолГМУ

POSSIBILITIES OF PHARMACOLOGICAL SUPPRESSING OF THE RISK FACTORS OF BRONCHIAL ASTHMA DEVELOPMENT IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

E.B. Belan

Abstract. The paper describes the ways of pharmacological prevention of bronchial asthma in children using Cetirizin.

Key words: bronchial asthma, atopic dermatitis.

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении бронхиальной астмы (БА) у детей, общемировой тенденцией остается неуклонный рост заболеваемости, что определяет необходимость разработки профилактических стратегий, направленных на его снижение.

К сожалению, подходы, основанные на превентивной элиминации управляемых факторов риска (клещ домашней пыли), не позволили достичь желаемого результата [1].

Устранение влияния управляемых факторов (эндогенных, генетически обусловленных) в настоящее время невозможно, однако представляет интерес возможность их фармакологической супрессии с целью подавления аллергического воспаления в бронхах на ранних этапах (до развития астмы) [2].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние 5 фармакологических режимов на экспрессию некоторых факторов риска развития БА у детей раннего возраста, больных атопическим дерматитом (АтД).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 144 ребенка в возрасте 3–5 лет, страдающих АтД и не имеющих обоснованного диагноза БА.

Всем детям выполнено обследование в представленном ниже объеме. Повторное аллергологическое обследование проводили в течение 1 месяца после окончания исследования.

Диагностику АтД и БА проводили по общепринятым критериям [3, 4]. Оценку неспецифической гиперреактивности бронхов (ГРБ) осуществляли методом провокационной пробы с метахолином с аускультативным определением бронхопровоцирующей концентрации препарата [5]. Этиологически значимые аллергены (ЭЗА) выявляли при постановке кожных скарификационных проб или *in vitro* методом непрямого иммуноферментного анализа (ИФА) ("Аллерген", Россия). Концентрацию общего иммуноглобулина Е (IgE, МЕ/мл) ("Алкор Био", Россия), интерферона-гамма (IFN γ , пг/мл) и интерлейкина-4 (IL-4, пг/мл) ("CYTImmune", США) оценивали с помощью непрямого метода иммуноферментного анализа.

С целью профилактики развития бронхиальной астмы на протяжении 18 месяцев 108 детей получали один из следующих фармакологических режимов: флутиказона пропионат ("Flixotide", GSK; режим ФП) 125 мкг/сут. 30 дней 2 раза в год (23 человека); кромогликат натрия ("Cromoz" GSK, КН) 20 мг/сут. 30 дней 2 раза в год (19 человек); кромогликат натрия ("Cromoz" GSK) 20 мг/сут. 30 дней 2 раза в год в сочетании с круглогодичными контролируруемыми элиминационными мероприятиями в отношении клеща домашней пыли дома и в детском саду (режим КНГ, 19 человек) [1]; кетотифен ("Zaditen", Sandoz) 0,025 мг/кг·сут. ежедневно (режим "Кетотифен", 30 человек); цетиризин ("Zyrtec", UCB) 0,25 мг/кг·сут. ежедневно (режим "Цетиризин", 17 человек).