

# Комплексное лечение и профилактика эстрогензависимых урогенитальных расстройств: клинические аспекты и фармакоэкономический анализ

Ледина А.В.<sup>1</sup>, Куликов А.Ю.<sup>2</sup>

*ФГУ Научный Центр Акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий, г. Москва<sup>1</sup>;*

*Лаборатория фармакоэкономики ММА им. И.М. Сеченова, г. Москва<sup>2</sup>*

*По различным данным, до 75% женщин старшего возраста имеют урогенитальные расстройства климактерического периода, обусловленные дефицитом эстрогенов. Изолированные урогенитальные расстройства у женщин в постменопаузе как правило, не относятся к инфекционным заболеваниям. В основе патогенеза лежит снижение выработки женских половых гормонов. Соответственно, основной задачей терапии является восполнение дефицита эстрогенов. Одним из наиболее безопасных методов признано местное введение эстриола, обеспечивающего селективное влияние на структуры урогенитального тракта, в виде крема и свечей Овестин®, активным компонентом которого является эстриол. По окончании лечебного курса (2-3 недели) показан переход на поддерживающую терапию, которая может продолжаться более 6 месяцев. Нами было обследовано 138 женщин в возрасте от 51 до 69 лет с рецидивирующими урогенитальными расстройствами. Через две недели от начала лечения было отмечено исчезновение таких симптомов, как зуд, жжение, диспареуния. При проведении поддерживающей терапии в течение 3 месяцев рецидивы не наблюдались. Ретроспективный фармакоэкономический анализ с применением метода «затраты-эффективность» показал, что профилактика инфекций мочевого тракта вагинальным кремом Овестин® является экономически и клинически оправданной. При большей эффективности экономическая выгода составила 673 148 руб./100 человек в год (6 731,48 руб./1 человек в год). Таким образом, терапия местными формами препарата Овестин® является высокоэффективным методом лечения и профилактики заболеваний нижних отделов урогенитального тракта, вызванных возрастным дефицитом эстрогенов.*

*Ключевые слова: эстриол, урогенитальные расстройства, климакс, фармакоэкономика.*

Урогенитальные расстройства (УГР) климактерического периода являются распространенной и актуальной проблемой сразу нескольких областей медицины, в первую очередь гинекологии и урологии. Под урогенитальными расстройствами климактерия понимают

симптомокомплекс вторичных осложнений, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в тканях и структурах нижней трети мочевого тракта: мочевом пузыре, уретре, влагалище, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна. Эти процессы обусловлены возрастным дефицитом половых стероидов и, в большей степени, эстрогенов, которые в физиологических условиях вызывают увеличение синтеза гликогена в промежуточных клетках и пролиферацию влагалищного эпителия (Forsberg J., 1995). Под влиянием эстрогенов улучшается кровоснабжение влагалищной стенки, восстанавливается транссудативная функция слизистой оболочки и ее эластические свойства. Нормальный уровень эстрогенов обеспечивает образование молочной кислоты, подавляющей рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, поддерживает кислую среду влагалищного содержимого и популяцию лактобацилл в вагинальном биотопе (Назарова Н.М., Межевитинова Е.А., 2006; Larson P. с соавт., 1990). Эстрогены стимулируют секрецию иммуноглобулинов, что является одним из факторов локального иммунитета, препятствующих развитию восходящей инфекции мочевыводящих путей.

Частота атрофических изменений в урогенитальном тракте и их выраженность зависят от длительности постменопаузы. Так, через 7-10 лет после прекращения менструаций УГР и вагиниты наблюдаются почти у половины женщин, а через 10 лет и позднее их частота возрастает до 73-75% (Руководство по климактерию. Под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. М.:МИА, 2001).

Обусловленные дефицитом эстрогенов атрофические изменения связаны со снижением кровотока и кровоснабжения слизистых оболочек, разрушением эластических и гиалиновых коллагеновых волокон. Кроме того, в клетках эпителия происходит уменьшение выработки и содержания гликогена, что приводит к ослаблению защитных свойств, облегчает инфицирование слизистых оболочек. Снижается колонизация влагалища лактобациллами, значительно уменьшается выработка молочной кислоты и повышается рН влагалищного содержимого до 5,5-6,8. Изменение микроценоза влагалища создает условия для колонизации слизистой оболочки экзогенной и эндогенной флорой, при которой возрастает риск развития бактериального вагиноза, инфекционных заболеваний влагалища, уретры и мочевого пузыря (Анкирская А.С., 1995; Кира Е.Ф., 1995). Патогенная флора обуславливает развитие различных симптомов вагинита, и/или, при восхождении инфекции, уретрита и цистита. Другим фактором является связанное с дефицитом эстрогенов нарушение кровоснабжения и иннервации вплоть до ишемии. Это влечет за собой, во-первых, сухость влагалища и отсутствие слизистой пробки в уретре, являющейся физическим препятствием для восхождения инфекции. Во-вторых - нарушение тонуса мышц таза, растяжение тазовых связок, что ведет к опущению органов и недержанию мочи.

Для климактерия характерна потеря эластичности и снижение тонуса мышц тазового дна или их атрофия, а также существенное снижение толщины многослойного плоского эпителия, выстилающего мочеполовой тракт. При этом происходят изменения во влагалище, приводящие к уменьшению его глубины и просвета вследствие сглаживания вагинальных складок, истончение влагалищного эпителия с последующей инфильтрацией лимфоцитами. В нижней трети мочеполового тракта, уретре также наблюдается увеличение просвета со снижением уретрального давления, дистопия органов и тканей.

Такие атрофические изменения приводят к развитию урогенитальных, сексуальных и трофических нарушений, а также служат фоном для длительного хронического течения воспалительных процессов нижних отделов урогенитального тракта, которые характеризуются следующими бактериологическими особенностями: количество лейкоцитов во влагалищном мазке не превышает 42 в поле зрения, определяется смешанная флора, представленная кокками и мелкой палочкой (Костава М.Н. и др., 2006).

Диагностика эстрогенобусловленных нарушений в мочеполовой сфере основана на цитологическом (для исключения онкологической патологии), бактериоскопическом, бактериологическом исследованиях, определении pH влагалищного содержимого, проведении полимеразной цепной реакции при подозрении на инфекционный процесс. Женщинам в климактерии должны проводиться ультразвуковое исследование органов малого таза (для исключения органической патологии), расширенная кольпоскопия, биопсия шейки матки, вульвы, цистоскопия (по показаниям), а также определение уровня глюкозы в сыворотке крови.

Лечение должно быть дифференцированным, индивидуально подобранным. Изолированные урогенитальные расстройства у женщин в постменопаузе, как правило, не относятся к инфекционным заболеваниям. Основным фактором, приводящим к развитию данной патологии и осложнений, является дефицит эстрогенов. Главной и частой ошибкой врачей становится длительное, необоснованное назначение антибактериальной терапии.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) урогенитальных расстройств может осуществляться как препаратами с системным, так и с местным действием. К системной ЗГТ относятся все препараты, содержащие эстрадиол, эстрадиола валерат или конъюгированные эстрогены. К местной ЗГТ - препарат Овестин<sup>®</sup>, содержащий эстриол - эстроген, обладающий избирательной активностью в отношении урогенитального тракта. Сродство эстрогеновых рецепторов к эстриолу в 10 раз ниже, чем к эстрадиолу. Сила связывания с рецептором у эстриола также гораздо меньше, чем у других эстрогенов и не превышает 4-х часов. Этого времени недостаточно для развития утеротропного эффекта, сопровождающегося пролиферацией эндотелия, и, напротив, достаточно для того, чтобы развился полноценный вагинотропный и уротропный эффект, то есть пролиферация многослойного плоского эпителия влагалища и уретры. Этим обусловлен уникальный механизм селективного действия эстриола на структуры мочеполового тракта. Он практически не связывается с рецепторами матки, поэтому отсутствует риск пролиферации эндометрия и возникновения менструальноподобной реакции.

Выбор системной или местной ЗГТ является строго

индивидуальным и зависит от возраста пациентки, длительности постменопаузы, ведущих жалоб, а также необходимости профилактики и лечения системных изменений: климактерического синдрома, остеопороза, сердечно-сосудистых нарушений. Системная ЗГТ назначается в случае сочетания симптомов урогенитальной атрофии с климактерическим синдромом, а также для профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии и остеопороза.

Местная терапия эстриолом проводится при наличии изолированных урогенитальных расстройств, при наличии абсолютных противопоказаний к системной ЗГТ, при наличии в анамнезе заболеваний, требующих осторожности в назначении системной ЗГТ (астма, мигрень, эпилепсия, депрессия и др.), при нежелании пациенток принимать системную ЗГТ, а также при первом обращении по поводу урогенитальных расстройств в возрасте старше 65 лет (Балан В.Е., 2000, 2003).

Хотя длительность курса лечения кремом или вагинальными свечами Овестин<sup>®</sup> составляет 2-3 недели, клинические проявления эстрогенобусловленных урогенитальных расстройств в большинстве случаев минимизируются уже на первой неделе после начала лечения. Под влиянием терапевтических доз препарата активизируются пролиферативные процессы в эпителии мочевого и половых путей, улучшается кровоснабжение нижних отделов урогенитального тракта, снижается pH, нормализуется микрофлора влагалища, повышается число лактобактерий и резистентность к рецидивирующим инфекциям. Таким образом, эстрогены нормализуют работу тех структур, которые подверглись изменениям в результате гипоестрогении.

Если у женщин в климактерии развился инфекционно-воспалительный процесс (вагинит, цистит, уретрит), обусловленный специфической микрофлорой (грибы, уреаплазмы, хламидии, микоплазмы и др.), на первом этапе рекомендуется проведение антибактериальной терапии с одновременным назначением локальной ЗГТ.

Учитывая отсутствие системного эффекта и побочных эффектов при соблюдении правил и интервалов лечения, после 2-3 недель лечения показан переход на поддерживающую терапию местными формами препарата Овестин<sup>®</sup>, которая может продолжаться более 6 месяцев. Эффективность лечения урогенитальных расстройств тем выше, чем раньше оно начато. Кроме того, не следует прекращать лечение сразу после облегчения состояния: пациентка должна длительное время находиться на поддерживающей терапии.

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности вагинальных свечей Овестин<sup>®</sup> при лечении атрофического вульвовагинита у женщин в постменопаузе.

Нами было обследовано 138 женщин с атрофическим вульвовагинитом в возрасте от 51 до 69 лет, средний возраст 56±2,9 года. Длительность менопаузы до 5 лет была у 86 пациенток (I группа), от 5 до 19 лет - у 52 (II группа). У всех обследованных имелись урогенитальные расстройства в виде рецидивирующих вагинитов, экзоцервицитов и диспареунии. Перед началом лечения 43 (31,2%) пациентки обеих групп жаловались на сухость во влагалище и в области вульвы, 53 (38,4%) - на зуд и жжение, 78 (56,5%) - на выделения из влагалища различной интенсивности, 37 (26,8%) - на проявления диспареунии.

При обращении у пациенток был собран анамнез, произведены общий и гинекологический осмотр, расширенная кольпоскопия, цитологическое исследование мазков с шейки матки, исследование влагалищного микробиотона, ультразвуковое исследование органов малого таза и маммография (по показаниям). Клинической разницы в результатах обследования у пациенток I-й и II-й групп выявлено не было.

Среди обследованных 23 женщины (16,7%) имели повышенную массу тела, у 16 (11,6%) женщин была артериальная гипертензия с повышением артериального давления до 150/90 мм рт.ст., 25 (18,1%) пациенток ранее принимали системные препараты ЗГТ. Местное лечение по поводу атрофического вульвовагинита проводили и закончили более 1 года назад 12 (8,7%) женщин.

Из I-й группы пациенток (n=86) у 31 (36,1%) был выявлен бактериальный вагиноз, у 17 (19,8%) - неспецифический вульвовагинит, у 6 (7,0%) - кандидозный вульвовагинит, у 7 (8,1%) - атрофический вульвовагинит. Из II-ой группы пациенток с длительностью постменопаузы более 5 лет (n=52) у

34 (65,4%) был выявлен атрофический вульвовагинит и экзоцервицит, у 13 (25,0%) – бактериальный вагиноз, у 4 (7,7%) – неспецифический, у 5 (9,6%) – кандидозный вульвовагинит, т.е. значительно чаще наблюдались атрофические изменения.

При явлениях неспецифического и кандидозного вульвовагинита всем пациенткам была проведена местная антибактериальная и антимикотическая терапия в течение 10 дней с последующим контрольным исследованием мазков. После нормализации вагинальной флоры женщины получали терапию местными формами препарата Овестин®.

Пациенткам обеих групп были назначены вагинальные суппозитории Овестин®, по 1 свече (0,5 мг) на ночь ежедневно в течение 3 недель. Затем пациентки применяли препарат по 1 свече (0,5 мг) 2 раза в неделю в течение 3 месяцев.

Через две недели после начала лечения было отмечено исчезновение таких симптомов, как зуд, жжение, диспареуния. Рецидивы на фоне поддерживающей терапии в течение 3 месяцев отсутствовали. У пациенток I-й группы улучшение состояния отмечалось начиная со 2-й недели лечения, у пациенток II-й группы – с 3-4-й недели. За весь период наблюдения ни у одной из наблюдавшихся пациенток не возникло побочных эффектов, и они не прекратили начатого лечения. Частота рецидивов воспалительного процесса, по данным клинического наблюдения, была низкой и составила 2,2%.

Таким образом, нами была подтверждена высокая эффективность, хорошая переносимость и удобство применения препарата Овестин® при лечении атрофического вульвовагинита.

Начало действия препарата зависело от длительности менопаузы и длительности атрофических проявлений.

Другой частью нашего исследования явилось изучение роли препарата Овестин® в комплексном лечении и профилактике эстрогензависимых урогенитальных расстройств, проведение фармакоэкономического обоснования назначения препарата Овестин® и определение оптимальной медицинской технологии для профилактики рецидивирующих инфекций нижних отделов мочевого тракта у женщин в постменопаузе.

Фармакоэкономическую оценку проводили ретроспективно, на основе данных, полученных при рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Вследствие того, что при проведении информационного поиска российских РКИ по теме исследования обнаружено не было, использовали данные двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ, проведенного R.Raz и W.Stamm в 1993 году, которое соответствовало цели нашего исследования.

Фармакоэкономическое исследование состояло из следующих основных этапов: 1) анализ затрат, 2) анализ эффективности и 3) анализ «затраты-эффективность».

В ходе исследования оценивали следующие прямые медицинские затраты: 1) затраты на лекарственные средства (ЛС) для профилактики и лечения ИМП; 2) оплата консультаций врачей специалистов (гинеколог и уролог); 3) стоимость обследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, микробиологическое исследование мочи).

Затраты на ЛС для профилактики ИМП включали в себя стоимость применения в течение года вагинального крема Овестин®, который является единственным зарегистрированным в Российской Федерации кремом

для локального применения, содержащим эстриол.

Затраты на антибактериальную терапию ИМП были рассчитаны на основе данных «Стандартов медикаментозного лечения основных заболеваний в амбулаторно-поликлинических учреждениях препаратами, включенных в перечень лекарственных средств и изделий медицинского назначения, отпускаемых по рецептам врачей бесплатно или со скидкой в городе Москве», введенных Приказом Комитета здравоохранения г. Москвы № 331 от 26.07.2000. Исходя из того, что в стандартах лечения ИМП не определены фармакоэкономически преимущественные ЛС, для проведения расчетов отдавали предпочтение наименее затратным антибиотикам.

При расчете стоимости лечения нами учитывалось, что исследуемая категория женщин имеет право на государственную социальную помощь, а используемые ЛС входят в «перечень ЛС, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи» (Приказ Минздравсоцразвития от 28 сентября 2005 года N 601), анализ затрат на ЛС осуществляли на основании данных о зарегистрированных «предельных отпускных ценах производителей» (Приказ Росздравнадзора от от 28 апреля 2006 г. №1014-Пр/06) и предельных торговых надбавках (Приказ Росздравнадзора от 22.12.2004 г. N 660-Пр/04).

Для проведения расчетов других прямых медицинских затрат были использованы тарифы на оказание амбулаторной медицинской помощи в урологическом и гинекологическом отделениях ММА им. И.М. Сеченова (таблица 2).

В качестве показателя эффективности при проведении настоящего фармакоэкономического анализа использовали частоту ИМП и частоту отказов от продолжения участия в исследовании. Для учета затрат на лечение ИМП и расчета коэффициента «затраты-эффективность» в сравниваемых группах все данные пересчитывали на 100 человек.

Пациентки были разделены на две группы:

I группа - 50 пациенток, получавших крем Овестин®, содержащий эстриол в дозе 0,5 мг.

II группа - 43 пациентки, получавших крем-плацебо.

При возникновении инфекции мочевыводящих путей (ИМП) назначалась антибактериальная терапия.

Пациентки обеих групп получали препараты интравагинально, один раз в сутки на ночь в течение двух недель, далее два раза в неделю. Длительность лечения составила 8 месяцев.

Стоимость профилактического курса ИМП вагинальным кремом Овестин® (2 недели ежедневно, затем 2 раза в неделю) в течение года рассчитывали по формуле:

$$C(O) = C_{yn} \times \left( \frac{D \times K}{M} \right) \quad (1)$$

где: C(O) – стоимость крема Овестин® в год, руб/год;

Суп – стоимость одной упаковки крема Овестин®, руб/уп;

D – суточная доза крема Овестин®, г/сут;

K – количество суточных доз, сут/год;

M – масса препарата в одной упаковке, г/уп.

При этом D = 0,5 г/сут, M = 15 г/уп., количество суточных доз препарата Овестин® (K), в соответствии с РКИ проведенном R.Raz et W.Stamm (1993) с учетом того, что в году 52 недели составило:

$$K = 14 + 50 \times 2 = 114 \quad (2)$$

где: 14 – количество суточных доз для начальной профилактики ИМП в год – две недели ежедневно;

50\*2 – количество суточных доз для поддерживающей профилактики ИМП в год – 2 раза в неделю в течение 50 недель;

На следующем этапе исследования рассчитывали затраты на антибактериальную терапию ИМП в группе из 100 человек по формуле:

$$C_{AB} = ИМП \times C_{yn} \times N \quad (3)$$

где:  $C_{AB}$  – стоимость антибиотикотерапии ИМП, руб;  
ИМП – частота возникновения ИМП в группе из 100 человек;

$C_{уп}$  – цена упаковки антибактериального ЛС, руб/уп;  
 $N$  – количество упаковок антибактериального ЛС на курс лечения ИМП, уп.

Количество упаковок антибактериального ЛС на курс лечения ИМП ( $N$ ) для каждого антибиотика рассчитывали отдельно с учетом форм выпуска и дозирования ЛС (таб. 1).

Для определения затрат на посещение врача и лабораторные анализы была использована следующая модель поведения пациента. В группе женщин, получавших Овестин® с профилактической целью, женщины обращались к гинекологу для получения рецепта, и частота визитов составила 4 раза в год (4 упаковки крема). В случае возникновения ИМП было показано лечение у уролога. Согласно, стандарту оказания специализированной медицинской помощи в г. Москве осмотр урологом должен проводиться дважды, кроме того, показано проведение анализов крови, мочи и микробиологическое исследование мочи.

На заключительном этапе анализа проводили суммирование всех затрат по формулам:

$$C(00) = 100[C(O) + 4 * C(Гин)] + 50[C_{AB} + 2 * C(Ур) + C(АнКр) + C(АнМо) + C(БАК)] \quad (4)$$

$$C(ОП) = 590[C_{AB} + 2 * C(Ур) + C(АнКр) + C(АнМо) + C(БАК)] \quad (5)$$

где:  $C(00)$  – общие затраты в группе Овестин®, руб.;  
 $C(ОП)$  – общие затраты в группе Плацебо, руб.  
 $C(O)$  – стоимость профилактики вагинальным кремом Овестин® в течение года, руб;  
4 – число посещений врача-гинеколога в год;  
 $C(Гин)$  – стоимость консультации врача гинеколога;  
50 – частота ИМП, возникающие в группе у женщин использующих вагинальный крем Овестин® по данным РКИ Raz R.;  
 $C_{AB}$  – стоимость антибиотикотерапии одного случая ИМП;  
2 – число посещений врача-уролога на один случай ИМП;  
 $C(Ур)$  – стоимость консультации врача-уролога;  
 $C(АнКр)$  – стоимость анализа крови;  
 $C(АнМо)$  – стоимость анализа мочи;  
 $C(БАК)$  – стоимость БАК посева;  
590 – количество случаев ИМП, возникших в группе Плацебо по данным РКИ Raz R. с соавт.

После определения затрат и эффективности было проведено сопоставление данных показателей и расчет коэффициента «затраты-эффективность» (CER) для каждой альтернативной медицинской технологии по формуле:

$$CER = \frac{C}{Ef} \quad (6)$$

где:  $C$  – затраты,  $Еf$  – эффективность.  
Более целесообразными с точки зрения фармакоэкономики считались те медицинские технологии, которые имели меньший CER.

В соответствии с методикой исследования в качестве показателей эффективности, безопасности лечения и

профилактики ИМП оценивали частоту возникновения ИМП и частоту отказов от продолжения участия в исследовании в сравниваемых группах пациентов.

По данным исследования, проводимого R.Raz et W. Stamm частота ИМП в I-й группе женщин была существенно ниже, чем во II-й группе (0,5 и 5,9 случаев в год на одного пациента,  $p < 0,001$ ). При пересчете на 100 пациентов частота ИМП составила **50** и **590** случаев соответственно.

Вследствие того, что критерием безопасности считается наступление неблагоприятного события, для проведения фармакоэкономического исследования показатели эффективности преобразовывали в значения с отрицательными знаками (-50 и -590).

В соответствие с анализируемым РКИ к окончанию исследования в I-й группе закончили лечение 36 из 50 пациенток (**72,0%**). Причиной отказа от участия в исследовании являлось возникновение неблагоприятных явлений у 10 женщин, 3 женщины отказались от дальнейшего наблюдения без объяснения причин, 1 женщина умерла от инфаркта миокарда. Во II-й группе 24 женщины из 43 (**55,8%**) полностью завершили лечение. Причиной отказа от участия в исследовании было развитие побочных эффектов у 4 женщин, 5 женщин отказались от дальнейшего наблюдения без объяснения причин. Десять женщин отказались от лечения в связи с отсутствием эффекта от проводимой антимикробной терапии, что потребовало назначения дополнительной антибактериальной терапии и исключения из исследования. Следует отметить, что применение вагинального крема с эстриолом по сравнению с плацебо было более эффективным по всем показателям.

В соответствии с дизайном исследования на первом этапе анализа затрат определяли стоимость профилактики ИМП вагинальным кремом Овестин®.

Расчет затрат на лечение в течение года проводили по формуле №1 из расчета стоимости одной упаковки вагинального крема Овестин® - 581,62 руб. (412,50 руб. - зарегистрированная цена ДЛО и 41% надбавка) - Стоимость годового курса профилактики ИМП кремом Овестин® составила: **2 326,48 руб.**

Расчет стоимости антибактериальной терапии одного случая ИМП проводили по формуле №3. Исходя из того, что среди ЛС, включенных в стандарт лечения ИМП и в «перечень ЛС, отпускаемых по рецептам врача бесплатно или со скидкой в городе Москве», не определены фармакоэкономически преимущественные ЛС, для проведения расчетов мы отдали предпочтение наименее затратному антибиотику ципрофлоксацину, 1 курс лечения которым составил **12,6 руб.** (Таблица 1).

На следующем этапе анализа рассчитывали затраты на посещение врача и лабораторно-диагностические процедуры на основе тарифов медицинских учреждений (урологического и гинекологического отделений клиник ММА им. И.М.Сеченова) (Таблица 2).

Общие затраты на лечение и профилактику в расчете на 100 пациентов в год в I-ой и во II-ой группах ( формула №4 и №5) составили **453 908 руб.** и **1 127 056 руб.** соответственно. Полученные данные демонстрируют значительное сокращение затрат при применении крема Овестин® с целью профилактики ИМП в сравнении с лечением ИМП. В I-й группе больных экономия составила **673 148 руб.** (в расчете на 100 пациентов в год). Т.е., при использовании крема Овестин® отмечается значительная экономическая выгода (примерно в 1,5 раза).

После определения затрат на профилактику и лечение ИМП у женщин в постменопаузе проводили сопоставление полученных данных по двум группам больных и расчет показателей «затраты-эффективность». Как видно из представленных в таблице 3 данных, профилактика ИМП вагинальным кремом Овестин® является более эффективной и экономически выгодной. (**CER<sub>1</sub> = 6304,28** и **CER<sub>2</sub> = 20198,14** соответственно).

Таким образом, несмотря на меньшую стоимость лечения одного случая ИМП с назначением антибактериальной терапии по сравнению с профилактикой ИМП вагинальным кремом Овестин®, с учетом медикаментозных и немедикаментозных затрат последняя альтернатива является более экономичной при большей эффективности.

По результатам ретроспективного фармакоэкономического исследования с оценкой показателя «затраты-эффективность» на основании данных РКИ R.Raz et W.Stamm (1993) проведение превентивной терапии рецидивирующей ИМП у женщин в период постменопаузы вагинальным кремом

Овестин®, можно сделать вывод о том, что такая тактика является экономически и клинически оправданной. При большей эффективности экономическая выгода составляет 673 148 руб. на 100 человек в год (или 6 731,48 руб. на 1 человека в год). При этом в связи со значительным уменьшением частоты возникновения ИМП (540 ИМП на 100 человек в год), повышается качество жизни женщин в постменопаузе.

адаптации, обуславливающие развитие у женщин психосоциального дискомфорта не были учтены в данном исследовании. Оценка этих показателей крайне актуальна и может являться темой для дальнейших научных исследований. Возможно, с учетом данных факторов эффективность применения крема и свечей Овестин® при лечении и предупреждения урогенитальных расстройств у женщин климактерического периода будет еще более значимой.

Таблица 1.

Стоимость антибактериальных лекарственных средств, включенных в «Стандарт медикаментозного лечения основных заболеваний в амбулаторно – поликлинических учреждениях препаратами, включенных в перечень лекарственных средств и изделий медицинского назначения, отпускаемых по рецептам врачей бесплатно или со скидкой в городе Москве» и в перечень ДЛО.

МНН	Торговое название	Лекарственная форма	Доза	Цена за упаковку (руб.)	Средняя цена за упаковку. (руб.)	Средняя цена + торговая наценка (руб.)	Длительность курса лечения	Средняя цена с торговой наценкой за курс лечения (руб.)
Фуразидин	Фурагин	Таблетки.	50 мг №30	20,7	23,68	33,39	по 2 таб. 3 р/д., 10 дней	66,78
Фуразидин	Фурагин	Таблетки.	50 мг №30	26,66				
Фосфомицин	Монурал	Гран. для пригот. сусп.	3 г №1	150,52	150,52	212,23	однократно	212,23
Норфлоксацин	Нолицин	Таб. п/о.	400 мг №20	75	75	105,75	по 1 таб. 2 р/д. - 3 дня	105,75
Офлоксацин	Офлоксацин	Таб. п/о.	200 мг №10	23	29	40,89	по 1 таб. 2 р/д. - 3 дня	40,89
Офлоксацин	Офлоксацин	Таб. п/о.	200 мг №10	35				
<b>Ципрофлоксацин</b>	<b>Ципробрин</b>	Таб. п/о.	<b>250 мг №10</b>	<b>8,9</b>	<b>8,95</b>	<b>12,62</b>	<b>по 1 таб. 2 р/д. - 3 дня</b>	<b>12,6</b>
<b>Ципрофлоксацин</b>	<b>Ципрофлоксацин</b>	Таб. п/о.	<b>250 мг №10</b>	<b>9</b>				
Амоксициллин+ Клавулановая кислота	Амоксиклав	Пор. для пригот. сусп.	250 мг+62.5 мг/5 мл / 100 мл №1	165,95	165,95	233,99	по 1 таб. 3 р/д. - 5 дней.	233,99

На основании изложенных результатов клинических и фармакоэкономических исследований роли местной заместительной гормональной терапии в комплексном лечении и профилактике урогенитальных расстройств у женщин в климактерическом периоде можно сделать вывод, что терапия кремом или вагинальными свечами Овестин® является высокоэффективным методом лечения и предотвращения заболеваний нижних отделов урогенитального тракта, вызванных возрастным дефицитом эстрогенов. Овестин® способствует усилению пролиферативных процессов, улучшению кровоснабжения, быстрой нормализации микрофлоры влагалища и может назначаться с лечебной и профилактической целью.

За счет значительного уменьшения частоты развития инфекций мочевых путей предотвращение урогенитальных расстройств с использованием препарата Овестин® в поддерживающей дозировке экономически более оправдана, чем лечение рецидивирующих циститов, вульвовагинитов.

Следует отметить, что в рамках нашей работы учитывались только объективные и легкоизмеримые показатели прямых затрат. Непрямые и нематериальные затраты, такие, как издержки, связанные со снижением или утратой трудоспособности пациентки, снижение сексуальных способностей, изменение психоэмоциональной и социальной

Таблица 2

Стоимость посещений врача и лабораторно-диагностических процедур

Вид затрат	Стоимость (руб.)
Посещение врача-уролога	400
Посещение врача-гинеколога	300
Общий анализ крови	250
Общий анализ мочи	200
Микробиологическое исследование	150

Таблица 3.

Сопоставление затрат и эффективности в группах пациентов, получавших Эстриол (вагинальный крем Овестин®) (I группа) и Плацебо (II группа)

Группа	Затраты (руб.)	Эффективность		CER	
		«-» частота ИМП	количество пациентов, полностью завершивших лечение (%)	по частоте ИМП	по количеству пациентов, полностью завершивших лечение
I группа	453 908	-50	72,0	-9078,16	6304,28
II группа	1 127 056	-590	55,8	-1910,26	20198,14

#### Литература.

1. Forsberg J. A morphologist approach to vagina-related changes and estrogen sensitivity// *Maturitas* 1995;22: 7-15.
2. Larson PG, Platzs-Christiansen SS. The vaginal pH and leucocyte epithelial cell ratio during normal menstrual cycle// *Eur J Ob Gyn Repr Biol* 1990;38:39-41
3. Назарова Н.М., Межевитинова Е.А.. Урогенитальные нарушения в постменопаузе: опыт применения препарата Овестин®// *Гинекология*, 2006, экстравыпуск, стр.9-10.
4. Руководство по климактерию. Под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. М.:МИА, 2001.
5. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз (клиника, диагностика, лечение) Автореф. Дис...д-ра мед.наук Л.,1995.
6. Костава М.Н., Прилепская В.Н., Быковская О.В.. Шеечно-влагалищная экосистема в постменопаузе и заместительная гормонотерапия// *Гинекология*, 2006, экстравыпуск, стр 6-8
7. Балан В.Е. Принципы заместительной гормонотерапии урогенитальных расстройств// *Гинекология*, 2000; 2(5):140-2.
8. Балан В.Е. Принципы заместительной гормонотерапии урогенитальных расстройств// *Consilium medicum*, 2003; 5(7):413-7.

#### COMPLEX THERAPY AND PROPHYLAXIS OF ESTROGEN-DEPENDENT UROGENITAL DISORDERS: CLINICAL ASPECTS AND PHARMACOECONOMIC ANALYSIS.

Ledina A.V.<sup>1</sup>, Kulikov A.Yu.<sup>2</sup>

*FGU Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Rosmedtechnologies, Moscow<sup>1</sup>;  
Laboratory of pharmacoeconomics Medical Academy, Moscow<sup>2</sup>*

Summary: According to various data, up to 75% of females have urogenital disorders of menopausal period that are due to estrogen deficiency. Isolated urogenital disorders in post-menopausal females, as a rule, have nothing to do with infectious diseases. The underlying pathogenesis of this disorder lies in reduced production of female sex hormones, so, accordingly, the main goal of treatment is the replenishment of estrogen deficiency. One of the safest ways of treatment is believed to be the local administration of estriol (which secures selective effect on the urogenital tract elements) in the form of Ovestine® creme and suppositories containing estriol as an active component. After completion of the treatment course of 3 – 4 week duration, a switchover to the maintenance therapy is indicated, and this may last as long as over 3 – 6 months.

We have examined 138 females aged from 51 to 69 years with recurrent urogenital disorders. Two weeks after the commencement of treatment the disappearance of the following symptoms was noted: itching and burning sensations and dyspareunia. No recurrences were observed in the course of maintenance therapy for 3 months. A retrospective pharmacoeconomic analysis using the “cost – efficiency” method showed that the prophylaxis of urogenital tract infections by Ovestine® vaginal creme is justified both economically and clinically. Along with higher efficiency, the economic benefit was 673 148 RUR per 100 subjects a year (6 731.48 RUR/1 subject a year). Therefore, treatment with Ovestine® pharmaceutical forms for local application is a highly efficient method for therapy and prophylaxis of the lower urogenital tract diseases caused by age – related estrogen deficiency.

*Key words: estriol, urogenital disorders, menopause, pharmacoeconomics.*