

«Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика лекарственных средств для лечения язвенной болезни и неязвенных диспепсий»

М.В. Абрамова, П. А. Бакумов, В. И. Петров

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии

Актуальность проблемы. Язвенная болезнь 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 антихеликобактерных средств, входящих в них, говорить о полной победе над хеликобактер-ассоциированными заболеваниями пока не приходится (2). Объективно - из-за увеличения в популяции числа штаммов *Helicobacter Pylori* (НР), резистентных к антибиотикам и ограниченной доступностью лекарственных препаратов. Субъективно - из-за несоблюдения пациентом сроков лечения, частое отсутствие контроля НР 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.

Имеются разногласия в соотношении понятий НЯД и ФД (3,4,5,6), отсутствует четкое разграничение понятия ФД (НЯД) и заболевания хронический гастрит (ХГ) и единое мнение в целесообразности проведения эрадикационной терапии (ЭТ) при НЯД ассоциированной с НР (3-6).

Исходя из этого, эпидемиологический и фармакоэкономический анализ 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 исследования. Улучшение результатов фармакотерапии язвенной болезни и неязвенных диспепсий, ассоциированных с инфекцией НР, используя метод фармакоэкономического анализа - «затраты - эффективность».

Материалы и методы исследования. Материалом для работы послужили данные регионального ретроспективного фармакоэпидемиологического описательного исследования 854 амбулаторных карт и историй болезни пациентов с язвенной болезнью желудка, 12-перстной кишки и неязвенной диспепсией ассоциированных с инфекцией НР за период с января 2002 по июль 2004 год; 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. Методы исследования: 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 тест). 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. в г. Волгограде, 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 ИПП ($p < 0,05$) (рис.1). Наблюдается снижение ($p < 0,005$) числа пациентов и с ЯБ, которым назначаются Н2-блокаторы (рис.2). 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.

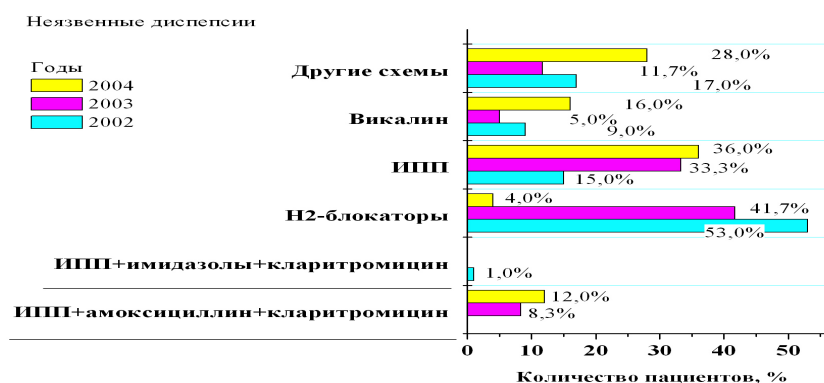


Рис.1. Распределение пациентов по видам схем, применяемых при лечении НЯД*

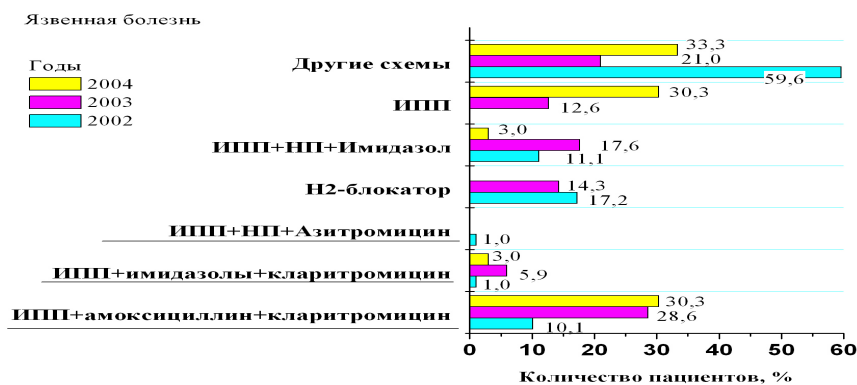


Рис.2. Распределение пациентов по видам схем, применяемых при лечении ЯБ*

(* достоверно отличается от результатов анкетирования врачей, $p < 0,001$).

При этом, процент пациентов, лечащихся 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. 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, лечащихся по схемам соответствующим стандартам значительно уступает тем, кто принимал монотерапию ИПП и Н2-блокаторами. Необоснованно часто применялся викалин. Высокий процент пациентов с назначениями, характеризующимися различными сочетанием препаратов, но не соответствующим рекомендациям, причем наблюдается тенденция к их увеличению ($p = 0,1$).

Рассматривая назначения антибиотиков врачами, можно отметить следующие положительные моменты: в общей структуре назначения антибиотиков преобладание групп макролидов ($p = 0,05$) 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 используют 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 «Парияет» 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 Н2-блокаторами. Причем, направляют их в аптеку закупаемым 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 Н2-блокаторами. Для пациентов с ЯБДПК большинство провизоров рекомендует тройную терапию или квадротерапию, монотерапию ИПП или Н2-блокаторами рекомендуют 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 H2-блокаторов. Вне зависимости от наличия диагноза, по числу продаж лидируют антациды, а ИПП востребованы в 18,2% случаев. И так, 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% опрошенные врачам утверждают, что назначают его в своей лечебной практике.

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

Таблица 1. Распределение больных в группах рандомизации по полу и возрасту

| Группы рандомизации | п, чел | Пол | | Средний возраст, М ± σ |
|--|-----------|----------------|---------------|---------------------------|
| | | 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-Уоллесу, ** - дисперсионный анализ

Согласно результатам исследования (таблица 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).

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

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.

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.**

Выводы. 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

разнонаправленным механизмом действия, не используются стандартные методы диагностики ЯБ и НЯД. По результатам продаж наиболее распространены ИПП и H2-блокаторы, причем их генерические формы. Преобладает практика безрецептурных продаж, что способствует продвижению малоэффективных препаратов противоречащих имеющимся согласительным документам. Отсутствие взаимосвязь и координированная работы в логической цепи «врач – провизор - пациент». Несмотря на имеющиеся рекомендации, хорошую осведомленность врачей в необходимости эрадикации НР, заболеваемость 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.

Pharmacoeconomy and pharmacoepidemiology of drugs for ulcer disease and non-function dyspepsia treatment. M.V.Abramova, P.A.Bakumov, V.I.Petrov.

These studies took part to provide pharmacotherapy of ulcer disease and non-function dyspepsia associated with НР 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: pharmacoeconomy, pharmacoepidemiology, ulcer disease

ЛИТЕРАТУРА

1. Старостин Б.Д. Поддерживающая терапия функциональной диспепсии /Б.Д. Старостин //Рус. Мед. Журн. – 2005. – Т. 13, № 2. - С. 114-116.
2. Исаков В.А. Антихеликобактерная терапия – 2005: трудности и ошибки /В.А. Исаков //Мед. кафедра. – 2005. - №2 (14). – С. 74 – 80.
3. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения /В.Т. Ивашкин. - М.: Изд-во. «Литтера», 2003. – Т.4. – 80 с
4. Шептулин А.А. Обсуждение проблемы инфекции *Helicobacter pylori* в ходе Европейской гастроэнтерологической недели /А.А. Шептулин, О.А. Морданова // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. - № 2 – С. 88-92.
5. Циммерман Я.С. Альтернативные схемы эрадикационной терапии и пути её преодоления приобретенной резистентности НР к проводимому лечению /Я.С. Циммерман //Клинич. медицина. – 2004. - № 2. – С. 5-11.

6. Пахарес-Гарсия Хосе Геликобактерный гастрит с диспепсией или без диспепсии: морфологическая или клиническая единица? /Хосе Пахарес-Гарсия // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2002. - № 6. - С. 76 - 81.
7. Прикладная фармакоэкономика. Руководство для студентов /В.И. Петров, П.А. Бакумов и др. - М.: ГОЭТАР, 2005. – 204 с.