

УДК 615.256.51

М.А. Демидова, А.Р. Новицкая

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ФОРМ
ЭСТРАДИОЛА И ПРОГЕСТЕРОНА ДЛЯ ИНТРАВАГИНАЛЬНОГО
ВВЕДЕНИЯ (УТРОЖЕСТАНА) ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С
КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

Кафедра управления и экономики фармации с курсами ботаники и
фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармацевтической и
токсикологической химии

ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздравсоцразвития России

(170000, г. Тверь, ул. Советская 4), e-mail: Novi707@yandex.ru

Экономическая оценка фармакотерапии является сравнительным анализом использования альтернативных лекарственных средств или методов лечения с точки зрения их стоимости и последствий. Для того чтобы выбрать приемлемый вариант лечения следует последовательно рассмотреть альтернативы. Однако выбор не может быть сделан без количественных оценок.

Анализ «стоимость – полезность» позволяет одновременно сравнить стоимость количественных и качественных результатов лечения. В ходе исследования была проведена сравнительная оценка качества жизни женщин с климактерическим синдромом в период перименопаузы при назначенных двух схемах лечения (дивигель ± утрожестан, климара ± утрожестан). В работе оценивали стоимость курса терапии, рассчитывали значения коэффициентов «стоимость–полезность» и коэффициентов доступности терапии. Оказалось, что стоимость 6-месячного курса заместительной гормонотерапии при использовании комбинации дивигель ± утрожестан составила 4309±390 руб., что оказалось дешевле терапии климара ± утрожестан в среднем в 1,5 раза (6571±456 руб.). Анализ

доступности средств заместительной гормонотерапии (ЗГТ) для женщин тверского региона показал, что наиболее доступным препаратом эстрадиола для трансдермального применения является дивигель, наименее доступным – климара. Несмотря на более высокую затратность схемы лечения с использованием климары, полезность последней для повышения некоторых компонентов (социального, медицинского и сексуального) качества жизни женщин оказалась выше, чем при применении дивигеля.

Ключевые слова: заместительная гормональная терапия, климактерический синдром, анализ «стоимость – полезность».

**COMPARATIVE PHARMACOECONOMIC STUDY OF USING
TRANSDERMAL FORMS OF ESTRADIOL AND PROGESTERONE
FOR INTRAVAGINAL INTRODUCTION (UTROGESTAN) IN THE
TREATMENT OF WOMEN WITH CLIMACTERIC SYNDROME**

M.A. Demidova, A.R. Novitskaya

Tver state medical Academy

Economic evaluation of drug therapy is a comparative analysis of alternative medicines or treatments in terms of their costs and consequences. In order to select the appropriate treatment option should consistently consider alternatives. However, the choice can not be made without quantification.

Analysis of the "cost - utility" can simultaneously compare the value of qualitative and quantitative outcomes. The cost of therapy was estimated, values of the coefficients "cost-utility" and values of the coefficients availability of treatment was calculated in work. It turned out that the cost of a 6-month course of hormone replacement therapy with the combination of Divigel ± Utrozhestan was 4309 ± 390 rub., which was less than therapy Climar ± Utrozhestan on average of 1.5 times (6571 ± 456 rubles.). Availability analysis of HRT for women of Tver region found that the most available drugs of transdermal estradiol was Divigel, the least available - Climar. Despite the higher costs on treatment regimen with Climar, the utility for increasing some

components (social, medical and sexual) for women with using Climar was higher than with Divigel.

Keywords: hormone replacement therapy, menopausal syndrome, analysis of the cost – utility.

Применение средств заместительной гормонотерапии (ЗГТ) является современным и патогенетически обоснованным методом лечения женщин с климактерическим синдромом [1,3,5]. В настоящее время существует достаточное количество препаратов для ЗГТ в периоде климактерия. Все они могут быть разделены на две группы: монопрепараты, содержащие эстрогены или прогестагены, и комбинированные препараты, содержащие как эстрогены, так и прогестагены. В качестве эстрогена наиболее часто используют 17 β -эстрадиол (или эстрадиола валерат), который встречается в виде пероральных (Прогинова, Schering, Эстрофем, Novo-Nordisk) и трансдермальных форм – гель (Дивигель, Orion, Эстрогель, Basen Healthcare), пластырь (Климара, Schering).

Известно, что при трансдермальном применении эстрогенов удается избежать их метаболизма при «первом прохождении» через печень и тонкий кишечник [2]. При пероральном введении эстрогены абсорбируются в портальной системе и проходят через печень до попадания в систему кровообращения, кроме того, образуются гидроксированные метаболиты (2-гидроксиэстрон и 16альфа-гидроксиэстрон) и конъюгаты. При трансдермальном пути введения эстрогены непосредственно попадают в кровяное русло подкожной ткани и распределяются в организме прежде, чем произойдет метаболизм в печени. Кроме того, применение трансдермальных эстрогенов оказывает минимальное влияние на углеводный обмен, в отличие от пероральных, усиливающих секрецию инсулина поджелудочной железой. Заболевания печени, поджелудочной железы, наличие факторов риска венозного тромбоза, гипертриглицеридемия являются показаниями для выбора

парентерального пути введения гормональных средств. Именно поэтому трансдермальный путь введения эстрогенов предпочтительней по сравнению с пероральным [1].

Препараты эстрогенов в чистом виде могут использоваться только женщинами, у которых удалена матка, в другом случае существует риск развития гиперплазии и рака эндометрия. При наличии матки с целью защиты эндометрия такие препараты должны сочетаться с гестагенами – левоноргестрел (мирена, Schering), дидростерон (дюфастон, Abbott), прогестерон (утрожестан Lab. Besins Int., прожестожель Basen Healthcare).

Препараты гестагенов могут быть в виде пероральных форм (дюфастон, Abbott, утрожестан, Lab. Besins Int.), трансдермальных (прожестожель, Basen Healthcare) и интравагинальных форм (утрожестан, Lab. Besins Int.). Утрожестан является препаратом микронизированного прогестерона, полностью идентичного гормону желтого тела, который вырабатывается в организме женщины. При интравагинальном введении капсул с прогестероном абсорбция гормона происходит постепенно, обеспечивая тем самым постоянство его уровня в плазме крови.

Комбинированные режимы, включающие низкие или ультранизкие дозы прогестагенов оказывают менее выраженное стимулирующее влияние на эндометрий и в меньшей мере способствуют появлению маточных кровотечений. Кроме того, низкодозированная ЗГТ лучше переносится пациентками и характеризуется лучшим профилем пользы – риска по сравнению со стандартными дозами гормонов [1,2].

Выбор лекарственной формы должен зависеть от удобства в применении для пациенток, комплаентности т.е. способности придерживаться определенной схемы лечения, а также стоимости гормонального препарата. Наличие альтернативных комбинаций средств ЗГТ предоставляет практическому врачу возможность индивидуального подбора каждой пациентке того препарата, который обеспечит наиболее приемлемое качество жизни (КЖ) в менопаузе при климактерическом

состоянии. Согласно определению ВОЗ, качество жизни (Quality of Life) – это субъективное восприятие индивидуумом своего положения в окружающем мире в контексте системы ценностей в которых он живет с учетом жизненных стандартов, целей и интересов. Улучшение качества жизни при использовании ЗГТ объясняется снижением выраженности менопаузальных симптомов и урогенитальных расстройств, улучшением психо-эмоционального статуса и субъективного ощущения общего благополучия в периоде климактерия.

При планировании ЗГТ необходимо также учитывать фармакоэкономическую оценку гормональной терапии. Экономическая оценка фармакотерапии является сравнительным анализом использования альтернативных лекарственных средств или методов лечения с точки зрения их стоимости и последствий. Все альтернативы рассматривают в сопоставлении с позитивными результатами их использования (увеличение продолжительности жизни, повышение качества жизни пациентов, сбережение ресурсов) [4].

Целью настоящего исследования была сравнительная фармакоэкономическая оценка эффектов эстрадиола в двух лекарственных формах – трансдермальный гель дивигель и трансдермальная терапевтическая система (ТТС) климара при проведении комбинированной заместительной гормональной терапии у женщин с климактерическим синдромом I и II степени тяжести в период перименопаузы.

Материалы и методы

Объект исследования – женщины в перименопаузе с климактерическим синдромом I и II степени тяжести (n=52). В первую группу вошли 28 женщин, которые получали дивигель (0,1 % гель для наружного применения по 1 г в течение 28 дней) ± утрожестан (капсулы 200 мг/сут для интравагинального введения в течение 10 дней). Во вторую группу вошли 24 женщины, получавшие климару (трансдермальная терапевтическая система) ± утрожестан (капсулы 200 мг/сут для

интравагинального введения в течение 10 дней). Оценивали стоимость препаратов и курса терапии с использованием трансдермальных лекарственных форм эстрадиола на основании средних розничных цен в аптеках города Твери в 1 квартале 2012 г. Доступность средств ЗГТ определяли, рассчитывая значения коэффициентов доступности (КД):

$$Кд1=(\text{Средняя цена ЛС}/\text{Средняя заработная плата})\cdot 100;$$

$$Кд2=(\text{Средняя цена ЛС}/\text{Прожиточный минимум})\cdot 100;$$

$$Кд3=(\text{Стоимость месячного курса лечения}/\text{Средняя заработная плата})\cdot 100;$$

$$Кд4=(\text{Стоимость месячного курса лечения} / \text{Прожиточный минимум})\cdot 100.$$

В расчетах использовали статистические данные об экономическом благополучии населения Тверской области на момент исследования, в том числе о размере прожиточного минимума и среднемесячной начисленной заработной плате. На период исследования прожиточный минимум в Тверской области составил 5837 руб., а среднемесячная начисленная заработная плата - 16832 руб.

Были рассчитаны значения коэффициентов «стоимость– полезность» K_{Ut1} , K_{Ut2} , K_{Ut3} , K_{Ut4} , K_{Ut5} . Расчеты проводили по формуле: $K_{CU} = (C1 - C2) / (Ut1 - Ut2)$, где $C1$ и $C2$, $Ut1$ и $Ut2$ – соответственно стоимость и полезность (значения индексов качества жизни) при первой и второй схемах лечения. Значения индексов КЖ, Купермана (ИК), социального, медицинского и сексуального компонента брали на основании исследования О.В. Кузнецовой, И.В. Саломатина, Н.Б. Репина РязГМУ им. акад. И.П. Павлова, ЦСМ «Доверие» г. Рязань (2011). K_{Ut1} соответствовал общему индексу качества жизни (КЖ), K_{Ut2} соответствовал индексу Купермана, K_{Ut3} – индексу социального компонента, K_{Ut4} – индексу медицинского компонента, K_{Ut5} – индексу сексуального компонента КЖ. Результаты исследования обработаны статистически с применением стандартного пакета программ Microsoft Office Excel, 2007.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что стоимость препаратов эстрадиола для трансдермального применения существенно отличалась. Стоимость упаковки дивигеля (28 пакетиков с гелем на 28 дней лечения) оказалась ниже стоимости климары (4 пластыря на 28 дней лечения) в среднем в 2 раза ($p < 0,05$). Все пациентки, вошедшие в исследование, получали микронизированный прогестерон (утрожестан) интравагинально в циклическом режиме (ежемесячно в течение 10 дней), в связи с чем затраты на гестагенный компонент заместительной гормональной терапии были в 2-х группах одинаковыми. В таблице 1 показана стоимость гормональных препаратов (одной упаковки и на 6 месяцев лечения), вошедших в настоящее исследование, в розничных ценах.

Таблица 1

Стоимость средств ЗГТ, используемых в исследовании

Торговое название, производитель	Состав	Дозировка, длительность приема	Стоимость (руб.)	
			1 упаковки	на 6 мес. лечения
Препараты эстрадиола для трансдермального применения				
Дивигель, Orion	17 β – эстрадиол 0,5 г или 1г/1 пак.	по 1 пакету 28 дней	376,5 \pm 47,5	225985
Климара, Schering AG	17 β – эстрадиол 50 или 100мкг/сут	1 пл. в течение 7 дней, 28 дней	753,5 \pm 58,5	4521 \pm 351
Препараты прогестерона для интравагинального применения				
Утрожестан, Lab. Besins Int.	прогестерон 100мг или 200мг	200 мг/сут. 10 дней	410 \pm 21	2050 \pm 105

Стоимость 6-месячного курса заместительной гормонотерапии при использовании комбинации дивигель \pm утрожестан составила 4309 \pm 390 руб., что оказалось дешевле терапии климара \pm утрожестан в среднем в 1,5 раза (6571 \pm 456 руб.).

Известно, что чем меньшую долю составляют расходы на приобретение лекарственного препарата в доходах потребителей, тем

выше их доступность. Доступными считают препараты, расходы на которые не превышают 5-10% от доходов пациентов. В связи с этим в работе сопоставляли стоимость месячного курса заместительной гормональной терапии с величинами прожиточного минимума и средней заработной платы. Анализ доступности средств ЗГТ для женщин тверского региона показал, что наиболее доступным препаратом эстрадиола для трансдермального применения является дивигель (коэффициент доступности по отношению к прожиточному минимуму – 6,45%, а к средней заработной плате – 2,24%), наименее доступным – климара (коэффициент доступности по отношению к прожиточному минимуму – 12,9%, а к средней заработной плате – 4,48%).

Следует отметить, что при назначении ЗГТ женщинам с сохраненной маткой препараты эстрадиола необходимо сочетать с гестагенным компонентом. В современных схемах ЗГТ снижение системных побочных эффектов гестагенного компонента достигается за счет местного использования гестагенов. Например, в качестве гестагена для непрерывной ЗГТ возможно применение внутриматочной системы с левоноргестрелом (мирена), а для циклической терапии – прогестерона для интравагинального использования (утрожестан). Было выявлено, что доступность схем комбинированной заместительной терапии дивигель ± утрожестан и климара ± утрожестан для жительниц тверского региона является низкой (значения коэффициентов доступности по отношению к прожиточному минимуму составили соответственно – 13,5% и 19,9%, а к средней заработной плате – 4,7% и 6,9%).

Было отмечено, что после 6 месяцев заместительной гормонотерапии эстрадиолом в трансдермальной форме качество жизни женщин с климактерическим синдромом I и II степени тяжести повысилось, о чем свидетельствовало увеличение общего индекса качества жизни у пациенток, использовавших как эстрадиол в виде геля (дивигель), так и в форме пластыря (климару), табл. 2).

Таблица 2

Динамика изменения показателей качества жизни женщин с климактерическим синдромом I и II степени тяжести

Группа наблюдения	Качество жизни				
	Общий индекс качества жизни	Индекс Купермана (ИК)	Индекс социального компонента КЖ	Индекс медицинского компонента КЖ	Индекс сексуального компонента КЖ
дивигель (0,1% гель по 1 г) + утрожестан (200 мг/сут)					
До начала лечения	41,25 ± 1,87	11,4 ± 0,6	26,7 ± 0,7	19,8 ± 0,4	9,6 ± 0,8
Через 6 мес. ЗГТ	45,75 ± 1,87	9,63 ± 4,75	30,85 ± 0,7	25,01 ± 0,4	13,55 ± 0,8
климара (50 мкг/сут) + утрожестан (200 мг/сут)					
До начала лечения	42,18 ± 2,01	11,8 ± 0,5	27,4 ± 0,4	19,63 ± 0,58	9,8 ± 0,1
Через 6 мес. ЗГТ	46,78 ± 2,01	9,71 ± 5,31	31,63 ± 0,4	24,93 ± 0,58	13,85 ± 0,1

Достоверных различий эффективности комбинаций дивигель ± утрожестан и климара ± утрожестан отмечено не было. Значение индекса Купермана, показывающего степень тяжести климактерического синдрома, после лечения уменьшилось в двух группах наблюдения, что является подтверждением достоверного снижения выраженности менопаузальных симптомов у женщин, получавших заместительную гормонотерапию.

Индексы социального компонента КЖ (отвечающий за социальную адаптацию, удовлетворенность внешней средой, работоспособность) и медицинского компонента КЖ увеличился после лечения, причем при использовании схемы с климарой он увеличился немного больше по сравнению с использованием схемы лечения с дивигелем.

Увеличение индекса сексуального компонента КЖ при проведении заместительной гормональной терапии свидетельствовало о таких

положительных эффектах, как нормализация либидо и психо-эмоционального статуса, уменьшении урогенитальных расстройств (боль при половом акте, зуд, жжение, сухость во влагалище, цисталгии).

В ходе исследования были рассчитаны коэффициенты «стоимость – полезность» по каждому значению индекса качества жизни. Наиболее дорого пациенткам обходилось устранение климактерического синдрома (коэффициент K_{U12}), дешевле всего – повышение медицинского компонента качества жизни (коэффициент K_{U14}). Общее качество жизни женщин (коэффициент K_{U11}) при использовании климары было выше, чем при использовании дивигеля, однако обходилось пациенткам дороже (разница между коэффициентами общего индекса качества жизни при использовании двух схем лечения была в среднем в 1,5 раза). При использовании климары увеличение социального (K_{U13}), медицинского (K_{U14}) и сексуального (K_{U15}) компонентов КЖ обходилось в среднем в 1,5 раза дороже, чем при использовании дивигеля (таблица 3).

Таблица 3

Значения коэффициентов «стоимость – полезность» при проведении эстрогенгестагенной терапии в течение 6 месяцев

Схема лечения	K_{U11}	K_{U12}	K_{U13}	K_{U14}	K_{U15}
дивигель + утрожестан	957,6	2443,4	1038,3	827,1	1090,9
климара + утрожестан	1428,5	3144	1553,4	1239,8	1622,5

Несмотря на более высокую затратность схемы лечения с использованием климары, полезность последней для повышения некоторых компонентов (социального, медицинского и сексуального) качества жизни женщин оказалась выше, чем при применении дивигеля. Полученные данные свидетельствуют о том, что при наличии свободных финансовых ресурсов в качестве трансдермального эстрогенного

компонента в схемах ЗГТ при лечении климактерического синдрома, обусловленного эстрогенодефицитом в периоде менопаузы и перименопаузы, пациенткам можно рекомендовать использование ТТС климара. Преимуществом ТТС является возможность использования минимальных доз гормонов, что соответствует современным принципам ЗГТ. Так, суммарная месячная доза эстрадиола при использовании дивигеля (суточная доза 1 г – 1000 мкг) составляла в среднем 28000 мкг, а при применении ТТС климара (суточная доза 100 мкг) – 2800 мкг. Таким образом, повышение качества жизни женщин при использовании трансдермальной формы (пластырь) было достигнуто при использовании меньших доз эстрадиола (в среднем в 10 раз), чем при применении дивигеля. Кроме того, при применении ТТС за счет более равномерного поступления, распределения и всасывания эстрадиола обеспечивается постоянство концентрации эстрадиола в крови и достигается снижение системных нежелательных побочных эффектов. Важно отметить, что комплаентность пациенток к использованию схемы лечения 2 (климара + утрожестан) оказалась выше за счет более удобного способа применения пластыря (на участок кожи применяли 1 пластырь на 7 дней) по сравнению с гелем (дивигель + утрожестан).

Выводы

1. Эффективность эстрадиола ТТС (пластырь) в дозе 100 мкг/сутки соответствовала эффекту эстрадиола в виде геля в дозе 1000 мкг/сут. в составе ЗГТ в циклическом режиме при терапии женщин с климактерическим синдромом I и II степени тяжести.
2. Стоимость применения комбинации климара ± утрожестан в среднем в 2 раза выше, чем комбинации дивигель ± утрожестан.
3. Доступность схем заместительной гормональной терапии с использованием трансдермальных форм эстрадиола (дивигель ± утрожестан и климара ± утрожестан) для жительниц тверского региона является низкой.

Литература

1. Сметник В.П., Ильина Л.М. Практические рекомендации ведения женщин в пери- и постменопаузе. - Ярославль: ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий» Российская Ассоциация по менопаузе. - 2010. - С. 65-76.
2. Тарасова М.А., Ярмолинская М.И. Принципы индивидуального выбора гормональной заместительной терапии в пери- и постменопаузе Практическое пособие для врачей. - С-Пб: Издательство Н-Л. - 2011. - С. 9-23.
3. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Климактерий, общие вопросы. Патофизиология климактерия и новые возможности заместительной гормонотерапии у женщин в постменопаузе // Русский Медицинский Журнал. - 2003. - № 16. - С. 23-25.
4. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford R.S. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and responses to recent evidence // JAMA. - 2004. - V. 291. - P. 47-53.
5. McKinlay S.M. et.al. // Maturitas. - 1992. - V. 14. - P. 103.

Новицкая Анна Родионовна (контактное лицо) - ассистент кафедры
УЭФ ТГМА, г. Тверь, Советская, 4;
моб. тел.: 8-904-00-60-018

Демидова Марина Александровна – д.м.н., профессор, заведующая
кафедрой. Раб. тел. 53-86-655.