

УДК 618.14-006.36-08

**ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ
АГОНИСТОВ ГнРГ В ЛЕЧЕНИИ МИОМЫ
МАТКИ С УЧЕТОМ КЛИНИЧЕСКОЙ
ЭФФЕКТИВНОСТИ И КОМПЛАЕНТНОСТИ**

Пономарев Владислав Викторович – д.м.н.,
профессор
*МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО»,
Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*

Жуйко Алексей Александрович – к.м.н.
МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО», Краснодар, Россия

Безруков Алексей Геннадьевич
МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО», Краснодар, Россия

Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что в отношении регресса миоматозных узлов оптимален бусерелин в инъекционной форме. Гозерелин и трипторелин показывают сходный CER с некоторым преимуществом гозерелина. Продемонстрирована высокая степень взаимосвязи комплаентности и клинической эффективности 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.

Ключевые слова: КОЭФФИЦИЕНТ «ЗАТРАТЫ – ЭФФЕКТИВНОСТЬ», АГОНИСТЫ ГнРГ, КОМПЛАЕНТНОСТЬ, МИОМА МАТКИ.

UDK 618.14-006.36-08

**USING OF DIFFERENT FORM OF AGONISTS
GnRG IN OF HYSTEROMYOMA TREATMENT
SUBJECT TO CLINIC EFFICACY AND
COMPLIANCY**

Ponomarev Vladislav Viktorovich – MD, prof.

*City Hospital Nr. 2,
Kuban state medical university, Krasnodar, Russia*

Juiko Alexei Alexandrivich – MD
City Hospital Nr. 2, Krasnodar, Russia

Bezrukov Alexei Gennadievich
City Hospital Nr. 2, Krasnodar, Russia

Results obtained presented that bucerelin injections decreased myomatous nodes. Goserelin and triptorelin displayed the analogous CER with some advantage of goserelin. The high correlation of compliancy and clinic efficacy of agonists GnRG was demonstrated. It was revealed that the least efficacy and cost had intranasal bucerelin. The comparison of the drugs presented that intranasal bucerelin had the least pharmaroeconomic value. It can be explained by its low compliancy.

Key words: COEFFICIENT “COST-EFFICACY”, AGONOSTS GnRG , COMPLIANCY, HYSTEROMIOMA.

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

Основы клинической фармакологии постулируют факт зависимости клинического эффекта от обеспечения терапевтической концентрации препарата в системном кровотоке, что достигается путем подбора адекватных доз, зачастую, в соответствии с массой тела, возрастом, динамикой эффективности на разных этапах лечения [1, 3]. В отношении агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) вышеназванных особенностей введения не существует. Каждый препарат назначается в соответствии с единой указанной в аннотации схемой [6, 7]. Следовательно, в достижении и поддержании терапевтической концентрации в кровотоке особое значение имеет регулярный прием препарата в соответствии со схемой фармакотерапии, что обеспечивается только максимальной приверженностью пациентки 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.

Методы исследования

С целью решения вопроса о формировании групп медикаментозной терапии и дальнейшего сравнительного фармакоэкономического анализа агонистов ГнРГ использовались рекомендации протокола «Лечение лейомиомы матки» (2005 г.). В соответствии с протоколом, применение лекарственных средств, снижающих размер миоматозных узлов, допустимо при ряде условий (увеличение матки до размеров менее чем при 12 неделях беременности, определяемое пальпаторно, и/или эхографическая визуализация узлов лейомиомы матки, расположенных интрамурально и/или субсерозно на широком основании; лейомиома матки впервые выявлена при гинекологическом осмотре, без жалоб или с жалобами на некоторое увеличение менструальной кровопотери; объем матки с опухолью менее 450 см³ по данным ультразвукового исследования; общий гемоглобин в крови не менее 100 г/л; отсутствие рентгенологических данных, характерных для подслизистой лейомиомы матки; пациентки, перенесшие консервативную миомэктомию; пациентки 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. В остальных случаях локализации миомы – субсерозная на широком основании и интрамуральная – применялась консервативная терапия агонистами ГнРГ.

В открытое рандомизированное, по принципу «случай – контроль» исследование были включены 262 пациентки, средний возраст – 34,3 года, длительность наблюдения – 6 месяцев. Диагноз лейомиомы верифицировали согласно общепринятым рекомендациям. Пациентки группы № 1 (34 больные) принимали бусерелин – 3,75 мг, в/м однократно каждые 4 недели. Аналогично столько же пациенток группы № 2

принимали бусерелин (бусерелина ацетат р-р – 0,2 %) в интраназальной форме, разовая доза препарата при полном нажатии помпы – 150 мкг, суточная – 900 мкг. В группе № 3 36 пациенток принимали гозерелин (Золадекс, AstraZeneca UK Ltd, Великобритания) инъекционно – 3,6 мг п/к однократно, каждые 4 недели. В группе № 4 36 пациенток лечили 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 данными при первичном обследовании. На каждый врачебный прием больные приходили с упаковками от введенных препаратов. Количество упаковок и дни, в которые женщина вводила препарат, фиксировали в протоколе. При пропуске введения или задержке инъекции более трех дней ее комплаентность считалась низкой. Показатель «затраты – эффективность» по показателю комплаентности оценивался с учетом доли 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 эффективными оказались трипторелин и гозерелин (табл. 1). По комплаентности им не уступает инъекционный бусерелин. Полученные нами 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 показал менее эффективную результативность в сравнении с другими лекарственными средствами.

Таблица 1 – Клиническая эффективность и комплаентность приема агонистов ГнГР

Показатели через 6 месяцев 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: * – статистически значимое различие между 1-й и другими группами;
[&] – статистически значимое различие между 2-й и другими группами; $p < 0,05$.

После определения клинической эффективности следующий расчетный показатель для фармакоэкономической оценки терапии связан с установлением прямых и непрямых затрат на лечение. В нашем исследовании стоимость препаратов, а также медицинских услуг, оказываемых больным, оценивали на протяжении III квартала 2009 г. Стоимость лекарственных препаратов соответствовала среднерозничным ценам аптек г. Краснодара по состоянию на 20.10.2009 г., прейскурантов на оказываемые медицинские услуги муниципальными учреждениями здравоохранения г. Краснодара. Курсы лечения сравниваемыми препаратами не отличались по длительности и составили 6 месяцев. Предшествующая сравнительная клинико-лабораторная оценка эффективности агонистов ГнГР показала, что в каждой группе пациенток достигнут положительный эффект. Однако по количеству единиц измерения эффективности ($\text{lef} = 1 \%$), 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 агонистов ГнРГ (см. рис.), что позволило предположить наличие определенной его фармакоэкономической выгоды и потребовало расчета коэффициента «затраты – эффективность».

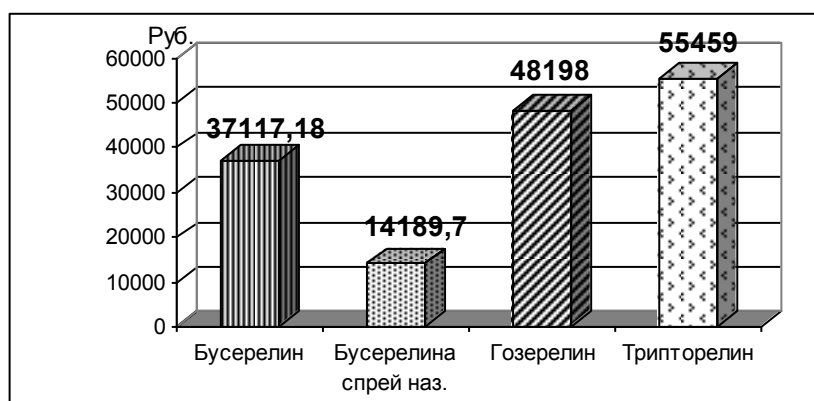


Рисунок. Среднерозничная стоимость агонистов ГнРГ

При расчете стоимости фармакотерапии, кроме стоимости основного препарата, в затраты была включена стоимость инъекционного введения препарата, равная 43,74 руб. и являющаяся 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 препарата не учитывалась, т.к. в соответствии инструкцией они не имеют отличных друг от друга противопоказаний, следовательно, требуют идентичного обследования. Выявленные за время наблюдения побочные эффекты не требовали дополнительного обследования и/или консультаций специалистов. Сравнительный анализ

стоимости лечения и фармакоэкономической эффективности терапии по ключевому показателю CER представлен в таблице 2.

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

Примечание: CER 1 – с учетом регресса миоматозных узлов; CER 2 – с учетом комплаентности; *ИСП – итоговая стоимость курса лечения препаратом в течение 6 месяцев.

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о том, что в отношении регресса миоматозных узлов оптимален бусерелин в инъекционной форме. Гозерелин и трипторелин показывают сходный CER с некоторым преимуществом гозерелина. Продемонстрирована высокая взаимосвязь комплаентности и клинической эффективности 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.

Список литературы

1. *Бороян Р.Г.* Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Практическая медицина, 2008. – 169 с.: ил.
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., Аронсон Дж.К.* Оксфордский справочник по клинической фармакологии; Пер. с англ. проф. А.Я. Ивлевой. – М.: Медицина, 2000.
4. *Ищенко А.И., Ботвин М.А., Ланчинский В.И.* Миома матки. Патогенез, этиология, диагностика, лечение. – М.: Видар-М, 2010. – 244 с.
5. *Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М.* Гинекология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1088 с. (серия «Национальные руководства»).
6. *Кулагина Н.В.* Миома матки: вариант консервативного лечения // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии / Под ред. В.Б. Цхай. – Красноярск: КрасГМА, 2005. – Вып. 12. – С. 306–314.
7. *Серов В.Н., Сухих Г.Т.* Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 320 с.
8. *Решетников А.В.* Применение клинико-экономического анализа в медицине (определение социально-экономической эффективности): Учеб. пособ. / А.В. Решетников, Н.Г. Шамшурина, В.М. Алексеева, Е.Е. Кобяцкая, Т.Н. Жилина; под ред. А.В. Решетникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 179 с.
9. *Brun J.L. et al.* Methods and efficacy of medical and surgical treatment of non functional menorrhagia / J.L. Brun, G. André, E. Descat [et al.] // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). – 2008, Dec. – V. 37, Suppl. 8. – P. 368–383. French. – 2006, Dec. – V. 108, № 6. – P. 81–87.
10. *Cheng M.H. et al.* Medical treatment for uterine myomas / M.H. Cheng, H.T. Chao, P.H. Wang // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2008, Mar. – V. 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. – V. 12, № 2. – P. 123–128.