

УДК 615.038-615.036: 618.39:615.256.52

Л. В. ЯКОВЛЄВА, О. В. ТКАЧОВА

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЗА МЕТОДОМ «ВИТРАТИ-ЕФЕКТИВНІСТЬ» У ТЕРАПІЇ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ

Проведено порівняльну фармакоекономічну оцінку двох схем фармакотерапії лікування вагітних з загрозою переривання вагітності з використанням прогестагенових препаратів: гідроксипрогестерону («Оксипрогестерону капронат», Фармак, Україна) та дидрогестерону («Дуфастон», Abbott Lab., Нідерланди). Як критерій ефективності обрано кількість збережених вагітностей після курсу лікування відповідним прогестагеновим препаратом. Згідно з результатами аналізу «витрати-ефективність», фармакотерапія вагітних препаратом «Дуфастон» у порівнянні з препаратом «Оксипрогестерону капронат» має більшу ефективність при меншому значенні витрат на одну проліковану вагітну, що дозволяє вважати даний препарат економічно ефективнішим при лікуванні загрози переривання вагітності.

Ключові слова: фармакоекономічний аналіз, загроза переривання вагітності, прогестагенові препарати.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Загроза переривання вагітності (ЗПВ) залишається однією з найбільш важливих проблем в акушерстві та гінекології. Незважаючи на численні дослідження етіології, патогенезу, діагностики про терапії ЗПВ, частота цієї патології в Україні залишається високою і варіює від 10 до 20–25 % від загальної кількості вагітностей [2]. За даними експертів ВООЗ 15 % вагітностей, що діагностуються, завершуються спонтанними абортами [6, 9]. В Україні щороку 36–40 тис. жінок не виношують вагітність до термінів фізіологічних пологів, що є причиною народження дітей з респіраторним дистрес-синдромом, гіпоксичними розладами ЦНС та іншими ускладненнями [4, 7]. Патологія невиношування вагітності є поліетіологічним симптомокомплексом, у розвитку і реалізації якого беруть участь найважливіші системи організму матері та плода, але сучасний рівень медичної науки, а саме впровадження нових репродуктивних технологій та своєчасна фармакотерапія дозволяють зберегти вагітність та довести її до пологів у 95 % жінок [3, 7, 9].

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

За даними останніх досліджень, одним з провідних факторів розвитку невиношування вагітності є дефіцит прогестерону, який називають гормоном вагітності. Прогестерон синтезується у лютеїновій фазі циклу жовтими тілами і призначений для забезпечення початку вагітності та її повноцінного перебігу [6, 9].

Згідно з клінічним протоколом «Акушерської допомоги з лікування невиношування вагітності» [5], для фармакотерапії використовують наступні групи лікарських препаратів (ЛП):

- седативні речовини (екстракт або настій пустирника чи валеріани);
- ЛП з токолітичною дією: міотропні спазмолітики, β_2 -адреноміметики, антагоністи кальцію, препарати магнію, органічні нітрати, агоністи імідазолінових рецепторів, НПЗЗ;
- гормональні ЛП (гестагени);
- вітаміни (токоферол, Магне В₆, фолієва кислота, полівітаміни для вагітних).

Лікування невиношування вагітності має бути комплексним і включати такі етапи: фізичний і сексуальний спокій, психотерапію, седативні засоби, спазмолітичну терапію, вітамінотерапію, патогенетично зумовлену гормональну

© Яковлєва Л. В., Ткачова О. В., 2013

терапію залежно від причини загрози переривання, гормональних показників, терміну вагітності [8, 9].

Дані клінічних і експериментальних досліджень свідчать про те, що призначення гормональних препаратів з метою збереження вагітності є доцільним і ефективним. Дози лікарських засобів підбирають індивідуально, під контролем клінічних і лабораторних показників.

Один з гормональних препаратів, який найчастіше застосовують у разі загрози переривання вагітності – дидрогестерон (торгова назва «Дуфастон»). Дидрогестерон відноситься до ізомерів прогестерону, що володіє високою спорідненістю з прогестероновими рецепторами і схожий з ендogenous прогестероном за фармакологічною дією. До його переваг можна віднести можливість перорального застосування, високу біодоступність і можливість досягнення максимальної концентрації в крові вже через 0,5 год і підтримання стабільної концентрації активної речовини протягом 14–17 год. Завдяки таким фармакологічним характеристикам дидрогестерон швидко потрапляє до міометрія, знижує тонус матки, швидко ліквідує симптоми загрозового абортів та забезпечує їх надійний контроль [12]. Крім того, дидрогестерон має вибірково виражений прогестагенний ефект, не володіє естрогенною, андрогенною, анаболічною, глюкокортикоїдною активностями і має високий профіль безпеки стосовно організму матері та плода [6, 8, 11]. Окрім гестагенного ефекту дидрогестерон виявляє імуномодулюючий вплив на систему мати-плід аналогічно до ендogenous прогестерону. Застосування дидрогестерону знижує абортивний ефект унаслідок зниження синтезу простагландинів шляхом інгібування вивільнення арахідонової кислоти. Дидрогестерон збільшує рівень PIBF (прогестерон індукований блокуючий фактор), знижує рівень прозапальних цитокінів і забезпечує більш сприятливий перебіг вагітності [10, 11]. Варто відмітити, що з усіх гестагенів тільки для дидрогестерону доведено сприятливий вплив на імунологічні взаємозв'язки між материнським організмом і ембріоном на ранніх етапах гестації, препарат не пригнічує синтез ендogenous прогестерону жовтим тілом та плацентою і сприяє формуванню плаценти, яка повноцінно функціонує [11].

Ефективність дидрогестерону для лікування загрози переривання вагітності доведена у багатьох вітчизняних і закордонних клінічних дослідженнях. Патогенетична обґрунтованість застосування дидрогестерону як гормонального протектора вагітності та імунопротектора вказує

на необхідність використання препарату не тільки з лікувальною, а й з профілактичною метою.

У клінічній практиці також широко застосовують масляний розчин прогестерону – гідроксипрогестерон (торгова назва «Оксипрогестерону капронат»), що є синтетичним аналогом гормону жовтого тіла (прогестерону) та за біологічними властивостями подібний до прогестерону, однак більш стійкий в організмі і має пролонговану дію. Як і всі статеві стероїдні гормони, прогестерон водонерозчинний, тому лікувальний препарат є 1 % масляним розчином для внутрішньом'язового введення, що створює певні незручності при необхідності його тривалого призначення.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

У 64–89 % випадків у жінок зі звичним невиношуванням вагітності спостерігається недостатність ендogenous прогестерону, зменшена продукція прогестерон-індукованого блокуючого фактора та, як наслідок, переважає активність Т-хелперів I типу, що викликають активацію прозапальних цитокінів і відторгнення плода. Також досить часто мають місце ушкодження рецепторів прогестерону [9]. У такому випадку лікування загрози викидня слід скеровувати на забезпечення достатнього рівня ендogenous прогестерону – одного із основних гормонів, що інгібує опосередковану через Т-лімфоцити реакцію відторгнення плода.

Незважаючи на численні наукові розробки з приводу лікування і профілактики загрози переривання вагітності в ранні терміни, а також на значну увагу як дослідників, так і лікарів-практиків, не всі питання з цієї проблеми сьогодні вирішені, фармакоекономічних досліджень цього захворювання проводиться недостатньо. На даний час публікацій щодо фармакоекономічної оцінки препаратів прогестерону в Україні у доступній літературі не знайдено.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою даної роботи є обґрунтування вибору оптимальної схеми фармакотерапії загрози переривання вагітності на підставі фармакоекономічного аналізу за методом «витрати-ефективність».

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕНЬ

Враховуючи часте призначення для лікування невиношування вагітності прогестеронового препарату «Дуфастон» [1, 5, 6, 7, 8, 9, 10], було

проведений інформаційний пошук доказової бази цього препарату в біомедичних базах даних Medline, Embase, Cochrane Collaboration, списках літератури оригінальних оглядів і статей, реферативних повідомлень та результатів клінічних випробувань, аналізувалися дані, що надані виробниками лікарських засобів, офіційні документи Міністерства охорони здоров'я. Було знайдено 10 інформаційних джерел клінічних досліджень, проведених для препарату «Дуфастон» за МНН «дидрогестерон», з них 3 російських дослідження, 2 українських дослідження та 5 досліджень, що проведені закордонними дослідниками:

1. Белоусов Ю. Б., Карпов О. И., Айламазян Е. К. Клинико-экономическая оценка Дюфастона при угрожающем выкидыше // Медицинская панорама. – № 8, сентябрь, 2004. – Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.plaintest.com/gynecology/dufaston-miscarriage> [1].
2. Серова О. Ф. Опыт применения Дюфастона для женщин с угрожающим прерыванием беременности в I триместре // Вестник Росс. ассоц. акуш. гинекол., 2000. – Электронный ресурс. Режим доступа: http://online.zakon.kz/Document/?doc_id=30373603
3. Сидельникова В.М. Применение дидрогестерона для лечения угрозы прерывания I триместра беременности // Consilium medicum. Гинекология. – Т. 10, № 6. – 2008. – Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/article/17534>
4. Маркін Л.Б., Шахова О.В. Застосування Дуфастону при звичному невиношуванні вагітності // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2007. – №3. – Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.health-ua.org/archives/woman/70.htm>
5. Писарева С.П. Дифференцированный подход к применению препаратов гестагенного действия при невынашивании беременности // Здоровье женщины от 25 мая 2012. – Электронный ресурс. Режим доступа: <http://medstrana.com/articles/4112/>
6. El-Zibdeh M.Y. Randomized study comparing the efficacy of reducing spontaneous abortion following treatment with dydrogesterone and human chorionic gonadotropin (hCG) // Fertil. Steril., 1998. – Электронный ресурс. Режим доступа: http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/antenatal_care/miscarriage/cd003511_thacht/en/index.html
7. Bernstein P. 17-Alpha hydroxyprogesterone resurrected for the prevention of recurrent preterm delivery, Part 1 // Medscape Ob. Gyn.

& Womens' Health, 2003. – Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.medscape.com/viewarticle/449185>

8. Smitz J., Devroey P., Faguer B. et al. A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement // PubMed – Hum. Reprod., 1992. – Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1577927>
9. El-Zibdeh M.Y, Yousef LT. Dydrogesterone support in threatened miscarriage // PubMed – indexed for MEDLINE, 2009. – Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20007011>
10. Pandian R.U. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience // PubMed – indexed for MEDLINE, 2009. – Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005647>

Ми зупинили свою увагу на результатах клінічного дослідження російських дослідників при лікуванні ЗПВ. Об'єктами дослідження служили схеми лікування препаратами з діючою речовиною прогестерон: «Оксипрогестерону капронат» (Фармак, Україна) і «Дуфастон» (Abbott Lab., Нідерланди) за даними порівняльного рандомізованого дослідження [1]. Для фармакоеконічного дослідження використовували метод «витрати-ефективність», що припускає зіставлення як вартості, так і ефективності альтернативних медичних технологій (в однакових натуральних або фізичних одиницях) і виявляє, яка з порівнюваних альтернатив сприяє досягненню певного ефекту при менших витратах.

Лікування препаратом «Дуфастон» здійснювалося 8 тижнів до закінчення формування плаценти, тобто до 16 тижня вагітності, отже 56 діб. Препарат «Дуфастон» призначали в середньому 20 мг на добу, що відповідає 2 таблеткам на день. Препарат «Оксипрогестерону капронат» застосовували з 14 по 20 тижнів вагітності, тобто протягом 6 тижнів, по 2 ампули 12,5 % розчину на добу шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій.

Дизайн рандомізованого клінічного дослідження та середньороздільна вартість препаратів наведені в таблиці.

Враховуючи однаковий дизайн в обох досліджуваних групах, розрахунок показника CER (вартості одиниці ефективності) проводили з урахуванням тільки прямих витрат на фармакотерапію загрози переривання вагітності.

Для розрахунків вартості фармакотерапії ЗПВ були використані середньороздільні ціни на ЛП, які отримані за даними щотижневика «Аптека» станом на жовтень 2013 року.

Таблиця

**ДИЗАЙН РАНДОМІЗОВАНОГО КЛІНІЧНОГО
ДОСЛІДЖЕННЯ З ТРАДИЦІЙНИМИ
СХЕМАМИ ЛІКУВАННЯ ЖІНОК
ІЗ ЗАГРОЗОЮ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ**

Досліджувані групи	«Дуфастон», табл. 10 мг, №20 (Abbott Lab., Нідерланди)	«Оксипрогестерону капронат», р/ін., амп. 12,5% 1мл №5 (Фармак, Україна)
Кількість пацієнток (n)	54	55
Тривалість лікування	8 тижнів (56 днів)	6 тижнів (42 доби)
Середньороздільна вартість 1-ї упаковки ЛП, грн.	105,34 грн.	26,28 грн.
Добова доза ЛП	2 табл. (20 мг)	2 амп. (250 мг)
Переривання вагітності, %	3,7%	11,4%
Кількість збережених вагітностей після лікування	96,3%	88,6%

Розрахунок витрат на лікування 1 пацієнтки, яка приймала «Дуфастон»:

1) вартість 1 таблетки:

105,34 грн. / 20 табл. = 5,27 грн.

2) вартість добової дози:

5,27 × 2 табл. = 10,54 грн.

3) загальна вартість курсу лікування:

10,54 × 56 днів = 590,24 грн.

Розрахунок

$CER_1 = 590,24 / 0,963 = 612,92$ грн.

Розрахунок витрат на лікування 1 пацієнтки, що приймала «Оксипрогестерону капронат»:

1) вартість 1 ампули:

26,28 грн. / 5 амп. = 5,26 грн.

2) вартість добової дози:

5,26 × 2 амп. = 10,52 грн.

3) вартість препарату на курс лікування:

10,52 × 42 дні = 441,84 грн.

4) вартість шприців для застосування препарату:

1,0 грн × 42 дні × 2 р = 84 грн.

5) вартість спирту медичного (етилового):

1 упаковка, 250 мл = 9,2 грн

6) загальна вартість лікування:

441,84 + 84 + 9,2 = 535,04 грн.

Розрахунок

$CER_2 = 535,04 / 0,886 = 602,65$ грн.

Отримані результати фармакоеконічного аналізу показали, що CER_1 на курс лікування однієї пацієнтки препаратом «Дуфастон» є більш економічно вигідним порівняно з CER_2

на курс лікування препаратом «Оксипрогестерону капронат».

**ВИСНОВКИ З ЦЬОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
І ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ
РОЗВІДОК У ДАНОМУ НАПРЯМКУ**

Згідно з результатами аналізу «витрати-ефективність», фармакотерапія вагітних із загрозою переривання вагітності препаратом «Дуфастон» у порівнянні з препаратом «Оксипрогестерону капронат» має більшу ефективність при меншій значенні витрат на одну збережену вагітність.

Отже, препарат «Дуфастон» можна вважати більш економічно ефективним при лікуванні загрози переривання вагітності. Але, у випадку збільшення середньої вартості упаковки препарату, ці результати можуть змінитися, оскільки різниця між показниками вартості одиниць ефективності (CER_1 і CER_2) є незначною (17,96 грн.). Для підтвердження стійкості отриманих результатів фармакоеконічних досліджень до коливань вартості упаковки препаратів необхідно провести додаткові розрахунки з використанням аналізу чутливості, що стане наступним етапом даного дослідження.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Белоусов Ю. Б. Клинико-экономическая оценка Дюфастона при угрожающем выкидыше / Ю. Б. Белоусов, О. И. Карпов, Э. К. Айламазян // Медицинская панорама. – № 8, сентябрь, 2004. Электронный ресурс: <http://www.plaintest.com/gynecology/dufaston-miscarriage>
2. Гайдаев Ю. О. Стан ендокринологічної служби України в 2006 р. та підходи до розв'язання проблемних питань / Ю. О. Гайдаев, Р. О. Моїсеєнко, М. П. Жданова та ін. // Міжнар. ендокринологічн. журнал. – 2007. – Т. 8, № 2. – С. 11–17.
3. Доброхотова Ю. Э. Актуальные вопросы невынашивания беременности: сборник тематических лекций / Ю. Э. Доброхотова. – М., 2007. – 96 с.
4. Жилка Н. Я. Репродуктивне здоров'я України: стан, проблеми та шляхи збереження / Н. Я. Жилка // Україна. Здоров'я нації. – 2007. – № 2. – С. 21–28.
5. Клінічний протокол з акушерської допомоги «Невиношування вагітності» / Затверджено наказом МОЗУ від 03.11.2008 № 624 // Медична газета «Здоров'я України» №4/1. – 2009. – С. 29–32.
6. Писарева С. П. Невиношування вагітності / С. П. Писарева, І. І. Воробйова // Журнал практичного лікаря. – 2005. – № 1. – С. 6–11.

7. Подольский В. В. Невиношування вагітності. Роздуми про вирішення проблеми / В. В. Подольский, С. П. Писарева, І. І. Воробйова // Здоровье женщины. – 2009. – № 2(38). – С. 97–102.
8. Профилактика и лечение невынашивания беременности: учебное пособие / Н. Г. Кошелева, О. Н. Аржанова, Т. А. Плужникова [и др.] – СПб.: Издательство Н.-Л., 2009. – 76 с.
9. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности / В. М. Сидельникова/ — М. : Триада-Х, 2005. – 304 с.
10. Dydrogesterone supplementation in women with threatened preterm delivery the impact on cytokine profile, hormone profile, and progesterone-induced blocking factor / I. Hudić, J. Szekeres-Bartho, Z. Fatušić et al. // J. Reprod. Immunol. – 2011. – Vol. 92. – №1-2. – P. 103–107.
11. Kalinka J. The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion / J. Kalinka, J. Szekeres-Bartho // Am. J. Reprod. Immunol. 2005. – Vol. 53, № 4. – P.166–171.
12. Queisser-Lull A. Dydrogesterone use during pregnancy: overview of birth defects reported since / A. Queisser-Lull // Early Hum. Dev. – 2009. – Vol. 85.– P. 375–377.

УДК 615.038-615.036: 618.39:615.256.52

Л.В. Яковлева, О.В. Ткачева

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПО МЕТОДУ «ЗАТРАТЫ-ЭФФЕКТИВНОСТЬ» В ТЕРАПИИ УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Проведена сравнительная фармакоэкономическая оценка двух схем фармакотерапии с применением прогестагеновых препаратов: гидроксипрогестерона («Оксипрогестерона капроната», Фармак, Украина) и дидрогестерона («Дуфастон», Abbott Lab., Нидерланды). В качестве критерия эффективности выбран показатель количества сохранившихся беременностей после курса лечения соответствующим прогестагеновым препаратом. Согласно результатам анализа «затраты-эффективность», фармакотерапия беременных препаратом «Дуфастон» имеет большую эффективность при меньшем значении затрат на одну пролеченную беременную, что позволяет считать этот препарат более экономически эффективным при лечении угрозы прерывания беременности.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, угроза прерывания беременности, прогестагеновые препараты.

UDC 615.038-615.036: 618.39:615.256.52

L. Iakovlieva, O. Tkachova

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS «COST-EFFECTIVENESS» IN THE TREATMENT OF THREATENED ABORTION RESUME

Was carried a comparative pharmacoeconomic evaluation of two drug regimens using the progestagenic preparations that are progesterone hormone analogues: hydroxyprogesterone («Охупрогестерони caproate» Pharmak, Ukraine) and dydrogesterone («Duphaston», Abbott Lab., The Netherlands). The number of stored pregnancies after a course of treatment progestagen drugs as a criterion of effectiveness were treated. According to the analysis of the «cost-effectiveness» pharmacotherapy of pregnant drug «Duphaston» has a higher efficiency at a lower value cost per treated pregnant, which allows to consider the drug more cost-effective in the treatment of threatened abortion.

Key words: pharmacoeconomic analysis, treatment of threatened abortion, progestogen preparations.

Адреса для листування:
61001, м. Харків, вул. Мельникова, 12,
Кафедра фармакоекономіки НФаУ
Тел. 752-03-47
E-mail ph-econom@ukrfa.kharkov.ua

Надійшла до редакції:
12.12.2013