

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ЦЕНТР «ИНСТИТУТ  
ФАРМАКОЛОГИИ И БИОХИМИИ  
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ»**

УДК 616.24-036.12-08

**КОЖАНОВА  
Ирина Николаевна**

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И  
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.00.25 – фармакология,  
клиническая фармакология

Минск, 2008

Работа выполнена в Государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Научный руководитель: **Хапалюк Александр Васильевич**,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой клинической  
фармакологии и терапии ГУО «Белорусская  
медицинская академия последипломного  
образования»

Официальные оппоненты: **Кевра Михаил Константинович**,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой клинической  
фармакологии УО «Белорусский  
государственный медицинский университет»

**Сачек Марина Михайловна**,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой общей и клинической  
фармакологии с курсом ФПК и ПК УО  
«Витебский государственный ордена  
Дружбы народов медицинский университет»  
Оппонирующая организация: УО «Гомельский государственный  
медицинский университет»

Защита состоится 29 февраля 2008 г. в 12.00 часов на заседании  
совета по защите диссертаций Д 01.30.01 при ГУ «Научно-  
производственный центр «Институт фармакологии и биохимии НАН  
Беларуси» по адресу: 220141,  
г. Минск, ул. Купревича, 2, e-mail: [nikolarisa@tut.by](mailto:nikolarisa@tut.by), тел.: +375 (017)2674672

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ «Научно-  
производственный центр «Институт фармакологии и биохимии НАН  
Беларуси»

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2008 года

Ученый секретарь  
совета по защите диссертаций,  
кандидат биологических наук



Л.Н. Николаевич

## ВВЕДЕНИЕ

Приоритетными направлениями развития системы здравоохранения Республики Беларусь являются научное обеспечение развития отрасли, совершенствование медицинской помощи, оптимизация лекарственного обеспечения, информатизация. Одной из актуальных проблем является изучение ХОБЛ\* – болезни второй половины жизни, чаще проявляющейся после 40 лет, поражающей людей трудоспособного возраста и приводящей к формированию стойкой нетрудоспособности [GOLD, 2003]. ХОБЛ является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном мире [Anto M. et al., 2001; Чучалин А.Г., 2006]. В связи с дальнейшим увеличением числа лиц старшего и пожилого возраста, большой распространенностью факторов риска ХОБЛ можно ожидать повышения уровня заболеваемости и, соответственно, особую значимость приобретают проблемы рационального лечения ХОБЛ [Halbert R.J. et al., 2006].

Все более сложным становится выбор ЛС, что связано, с одной стороны, с ростом числа альтернатив лекарственной терапии, с другой стороны, – со сложностью выбора объективных критериев клинической эффективности и экономической целесообразности фармакотерапии [Воробьев П.А., 2004]. Признанным мировым стандартом оценки эффективности лечения являются рандомизированные клинические исследования (РКИ) [Флетчер, Р., 2004; Гайтт Г., 2003]. Проведение собственных РКИ в небольших странах является дорогостоящей процедурой, а особенности выполнения этих исследований не позволяют напрямую переносить полученные результаты на популяцию реальных больных для проведения оценки долгосрочного влияния ЛС на течение заболевания и расчета материальных затрат. Последнее связано с различиями в экономическом развитии и системах финансирования здравоохранения.

\* Принятые сокращения: АТС – Anatomical Therapeutic Chemical (АТХ – Анатомическая/Терапевтическая/Химическая классификация); CER – соотношение «затраты/эффективность»; DC – прямые затраты на фармакотерапию; DDD – установленная суточная доза; Ef – эффективность применения медицинской технологии; NDDD – число установленных суточных доз; NEPP – число предотвращенных клинических исходов; PPE – число предотвращенных или отсроченных клинических исходов; RRR – снижение относительного риска; VEN-анализ – распределение лекарственных средств по степени жизненной важности (V – жизненно необходимые, E – важные, N – несущественные); ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения; ЛП – лекарственный препарат; ЛС – лекарственное средство; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

В связи с этим несомненную значимость приобретает разработка и применение ресурсосберегающих технологий фармакоэкономического моделирования применения ЛС, основанного на результатах локального фармакоэпидемиологического исследования. Это позволяет научно обосновывать внесение изменений и дополнений в национальные рекомендации по лечению ХОБЛ.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь с крупными научными программами (проектами) и темами. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» «Изучить конституциональные (психосоматические, нейрогуморальные и метаболические) характеристики заболеваний кардиореспираторной системы и разработать фармакоэкономически обоснованные алгоритмы их лечения» (государственная регистрация № 20042052, срок выполнения 2004–2009 г.г.).

### Цель и задачи исследования.

Цель исследования: определить основные пути повышения эффективности фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких на основании результатов локального фармакоэпидемиологического анализа и клинико-фармакоэкономического моделирования.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Определить существующую практику стационарного и амбулаторного лечения хронической обструктивной болезни легких в г. Минске, используя метод ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа.
2. Установить на основании результатов фармакоэпидемиологического исследования соответствие лечения больных хронической обструктивной болезнью легких принципам доказательной медицины.
3. Определить потенциальную клиническую эффективность лечения хронической обструктивной болезни легких в соответствии с «Инструкцией о порядке диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» [2006] и международными рекомендациями [GOLD, 2003].
4. Обосновать клинико-экономическую целесообразность выбора бронходилататора с доказанной эффективностью для предупреждения обострений хронической обструктивной болезни легких, используя клинико-фармакоэкономическое моделирование.

Объект исследования: больные хронической обструктивной болезнью легких, распространенным в популяции заболеванием, неизбежно приводящим к инвалидности и смерти.

Предмет исследования: схемы терапии ХОБЛ, применяемые в лечебных учреждениях г. Минска, результаты РКИ ЛС для лечения ХОБЛ, анализ рынка ЛС Республики Беларусь.

#### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ является эффективным способом выявления ведущих тенденций применения лекарственных средств при хронической обструктивной болезни легких в реальной клинической практике, их соответствия принципам доказательной медицины и утвержденным в Республике Беларусь рекомендациям по лечению.
2. Интенсивность потребления лекарственных средств при хронической обструктивной болезни легких стабильного течения позволяет установить приверженность пациентов к фармакотерапии.
3. Клинико-фармакоэкономическое моделирование, разработанное на основе локального фармакоэпидемиологического анализа, позволяет научно обосновать клиническую эффективность и экономическую целесообразность выбора бронходилататоров для лечения хронической обструктивной болезни легких.

#### **Личный вклад соискателя.**

Автором самостоятельно проведено планирование и реализация всех этапов научно-исследовательской работы: отбор участников исследования, разработка индивидуальных карт больных ХОБЛ, экспертный анализ медицинской документации. Освоены методы проведения фармакоэпидемиологических исследований (частотный анализ, анализ распределения лекарственных средств по степени жизненной важности, анализ интенсивности применения), математического моделирования, клинико-экономического анализа. Автором модифицирован метод математического моделирования клинической эффективности лекарственных средств путем учета данных о приверженности больных ХОБЛ к лечению. Осуществлен поиск РКИ, изучавших применение ЛС для лечения ХОБЛ в отечественных и зарубежных электронных базах данных. Выполнена систематизация и статистическая обработка полученных данных. Разработана электронная база данных больных ХОБЛ с использованием программных средств Access для Windows XP. Написаны и оформлены публикации и диссертация. Общее участие соискателя в выполнении диссертации 80% от общего объема работы.

### **Апробация результатов диссертации.**

Результаты исследований доложены на Республиканской научно-практической конференции «Медицинская наука молодых ученых», г. Минск, 2005 год; городской конференции по проблемам пульмонологии, г. Минск, 30 июня 2005 года; областной конференции «ХОБЛ – актуальная проблема пульмонологии», г. Гомель, 2005 г.; 10 республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы геронтологии», г. Минск, 14 октября 2005 года; международном научно-практическом симпозиуме «Фармсодружество», г. Минск, 26 января 2006 года.

### **Опубликованность результатов диссертации.**

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 5 статей в научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь объемом 1,4 авторских листа, 8 тезисов в материалах конференций и съездов (из них 1 в международном издании) объемом 0,7 авторского листа, 3 учебно-методических пособия объемом 1,4 авторских листа.

Без соавторов опубликовано 6 печатных работ, из них 1 статья в рецензируемом журнале (0,4 авторских листа).

### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация изложена на 141 странице компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего список использованных источников и список публикаций соискателя, приложений.

В диссертации 4 рисунка, 20 таблиц, 13 формул, которые занимают 21 страницу. Библиографический список включает 214 источников (52 отечественных, 144 иностранных, 16 собственных публикаций соискателя) и занимает 17 страниц. Раздел «Приложения» содержит 4 приложения и занимает 20 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материалы и методы исследования.** Исследование течения и фармакотерапии ХОБЛ в поликлиниках и стационарах г. Минска охватывало период с 2001 по 2004 год. Пациенты наблюдались в 18 поликлиниках г. Минска. Были собраны сведения о 186 больных ХОБЛ. Фиксировались все применяемые ЛС и сроки их назначения. Всего было проанализировано 1812 случаев назначения ЛП по поводу 538 эпизодов лечения обострений ХОБЛ в

амбулаторных условиях, 2335 назначений ЛП при 310 случаях госпитализации больных с обострением ХОБЛ и 961 назначение ЛП при 846 случаях обращения к врачу и по поводу ХОБЛ стабильного течения. Мужчины составили 57% (106 человек), женщины – 43% (80 человек). Средний возраст – 59,9±11,32 года. Осложнения ХОБЛ имели 82% пациентов (153 человек, 95% ДИ 76% – 88%). Сопутствующие заболевания были зафиксированы у 61,3% пациентов (114 человек, 95% ДИ 54% – 69%).

Фармакоэпидемиологический анализ включал определение частоты, структуры назначений и интенсивности применения ЛС при стационарном и амбулаторном лечении больных ХОБЛ [Воробьев П.А. 2004]. В работе использовалась АТС-классификация [ВОЗ, 1996]. С целью определения степени соответствия врачебных назначений отечественным и международным рекомендациям ЛС были распределены по степени жизненной необходимости (VEN-анализ). В соответствии с общепринятой методологией экспертного анализа каждому назначенному ЛС присваивался определенный индекс важности: V (Vital) – жизненно необходимые, E (Essential) – важные, N (Nonessential) – несущественные. Экспертный способ деления ЛС на группы реализует принципы доказательной медицины: доказанным эффектом, позволяющим отнести препарат к группе V, являются результаты РКИ. Препарат с доказанной эффективностью относят в группу E, если при определенной патологии показания к его назначению относительно, и к группе N, если доказательства его эффективности отсутствуют [Воробьев П.А., 2004, Голубев С.А., 2004]. Интенсивность потребления изучалась с использованием АТС/DDD методологии, принятой ВОЗ в качестве стандарта при проведении фармакоэпидемиологических исследований [ВОЗ, 1999].

Степень влияния ЛС на течение ХОБЛ оценивалась методом мета-анализа РКИ [Lau J. et al., 1997; Mulrow C. et al., 1997]. Определение эффективности ЛС проводилось с использованием таблиц сопряженности [Флетчер Р., 2004]. Для оценки эффективности фармакотерапии у больных ХОБЛ использовалось математическое моделирование применения ЛС с доказанной эффективностью. Рассчитывали потенциальную эффективность ЛС, применяемого редко (есть резерв использования у пациентов, имеющих показания) – NEPP [Heller R.F. et al. 2003; Gemmell I. et al., 2005] и потенциальную эффективность нового, не используемого ранее ЛС – PPE [Lyrtzapoulos G. et al. 2004]. Оценка стоимости предупреждения неблагоприятного исхода у больных ХОБЛ проводилась с помощью анализа «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis) [Воробьев П.А., 2004].

Статистическая обработка данных выполнена автором с использованием программы STATISTICA 6. Качественные переменные выражали в долях (%) от общего числа случаев. Для показателя возраста пациентов, длительности

заболевания, числа госпитализаций и обострений определяли среднее значение и ошибку среднего. Сравнение показателей среднего возраста, числа и длительности обострений, данных исследования функции внешнего дыхания между группами проводилось с использованием непараметрического теста Манна-Уитни. За критерий достоверности принимали уровень 95% ( $p < 0,05$ ). Для оценки достоверности разности относительных показателей в группах ЛС, при проведении моделирования потенциальной эффективности лекарственных препаратов рассчитывался 95%-ный доверительный интервал [Гланц С., 1999; Реброва О.Ю., 2003].

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Основу *лечения обострения ХОБЛ в амбулаторных условиях* составляют ЛС четырех групп: антибактериальные средства для системного применения назначались в 88% случаев обращения за медицинской помощью (составляют 32,89% в структуре назначений ЛС и 30,59% NDDD в структуре применения ЛС; отхаркивающие средства, исключая комбинации с противокашлевыми средствами (преимущественно муколитические средства) назначались в 77% обращений (28,04% в структуре назначений и 26,65% NDDD); средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, включающие бронхолитики, назначались в 59,5% случаев обращений (23,01% в структуре назначений и 24,34% NDDD); антигистаминные средства для системного применения назначались в 15% случаев обращений (4,97% в структуре назначений и 7,37% NDDD) (Рисунок 1).

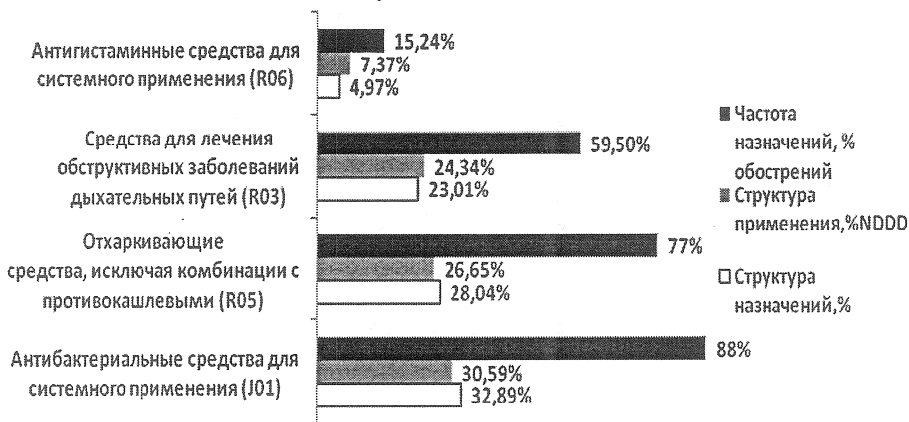
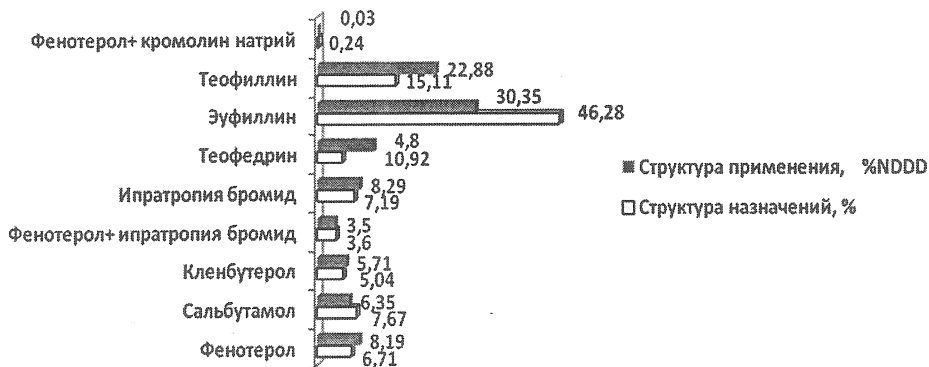


Рисунок 1 – Частота назначений, структура назначений и структура применения ЛС при лечении обострения ХОБЛ в амбулаторных условиях



Таким образом, частота назначений и интенсивность применения средств для бронхолитической терапии, интенсификация применения которой при обострении ХОБЛ рекомендуется в первую очередь, занимает лишь третье место в структуре назначений, уступая отхаркивающим и противомикробным средствам. В свою очередь, в структуре назначений и интенсивности применения бронхолитиков преобладали недорогие, но имеющие узкий терапевтический диапазон теофиллины (61,39% в структуре назначений и 53,23% NDDD). По сравнению с пролонгированным теофиллином (15,11% в структуре назначений и 22,88% NDDD), преимущество отдавалось препарату короткого действия аминофиллину (46,28% в структуре назначений и 30,35% NDDD). В структуре назначений средств для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей ингаляционные бронхолитики занимали 25,66% в структуре назначений, составляя 26,76% NDDD. При этом ингаляционные селективные бета2-адреномиметики составляли 14,39% назначений и 14,54% NDDD, ингаляционные М-холиноблокаторы – 7,19% назначений и 8,29% NDDD, а комбинированные препараты, содержащие М-холиноблокатор и бета2-агонист – 3,6% в структуре назначений и 3,5% NDDD (Рисунок 2). Согласно результатам VEN-анализа, 21,85% в структуре назначений и 25,75% NDDD занимали лекарственные средства, назначение которых не обосновано.



**Рисунок 2 – Структура назначений и применения ЛС группы «Средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей» при лечении обострения ХОБЛ в амбулаторных условиях**

Спектр наиболее часто применяемых антибактериальных средств представлен цефалоспорины 1-го поколения (22,7% в структуре назначений и

17,23% NDDD), аминогликозидом гентамицином (11,02% в структуре назначений и 7,73% NDDD), ампициллином (9,38% в структуре назначений и 9,02% NDDD), ко-тримоксазолом (9,21% в структуре назначений и 9,36% NDDD). Таким образом, рекомендованный в подобных случаях нормативными документами амоксициллин составил лишь 7,57% в структуре назначений и 14% NDDD; амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II–III поколения и респираторные фторхинолоны вовсе не назначались.

Проведенный анализ лечения обострения ХОБЛ в амбулаторных условиях позволяет выявить существующие резервы повышения качества терапии путем ограничения использования ЛС с недоказанным влиянием на течение обострения и широким спектром побочных эффектов.

При анализе лечения пациентов с *обострением ХОБЛ в условиях стационара* установлено, что более чем в половине случаев госпитализации пациенты, поступающие в стационар с обострением ХОБЛ, нуждаются в лечении сопутствующих заболеваний, фармакотерапия которых составляет около 30% структуры назначаемых ЛС.

Бронхолитики являются наиболее эффективными препаратами для купирования основных симптомов обострения ХОБЛ. При анализе их применения в стационаре установлено, что частота назначения пероральных и парентеральных метилксантинов была значительно выше частоты назначения ингаляционных бронхолитиков, составляя соответственно 34,67% и 13,58% в структуре назначений препаратов группы «Дыхательная система») (Рисунок 3).



**Рисунок 3 – Структура назначений ЛС группы «Средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей» при лечении обострения ХОБЛ в стационарных условиях**

ЛС группы «Антигистаминные средства для системного применения», назначались в 21,3% случаев госпитализации и составляли 7,93% в структуре назначений. Спектр противомикробных препаратов, назначаемых при госпитализации, сходен со средствами, применяемыми в амбулаторных условиях. Согласно результатам VEN-анализа, лекарственные средства, назначенные без должных оснований, составили в структуре назначений 16,34%.

Согласно рекомендациям, основанным на данных доказательной медицины, регулярное лечение *в период ремиссии* показано больным ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения. Препаратами, способными контролировать течение заболевания являются бронхолитики: М-холиноблокаторы, бета2-агонисты, метилксантины пролонгированного действия [GOLD, 2003; Инструкция о порядке диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких, 2006]. В то же время, из средств группы «Дыхательная система», к которой относятся бронхолитики, 62,69% пациентов назначались муколитики (28,26% в структуре назначений, 10,25% NDDD), преимущественно амброксол и бромгексин (суммарно 26% в структуре назначений и 9,5% NDDD); 41,04% пациентов – производные ксантина пролонгированного действия (10,67% в структуре назначений, 11,85% NDDD); 39,55% – селективные бета2-адреномиметики (9,99% в структуре назначений, 13,85 % NDDD); 38,81% – производные ксантина короткого действия (12,49% в структуре назначений, 9,34% NDDD); 35,82% – М-холиноблокаторы ингаляционные (10,33% в структуре назначений, 19,51% NDDD); 19,4% – антигистаминные средства для системного применения (6,24% в структуре назначений, 2,99% NDDD); 18,66% – симпатомиметики в комбинации с другими средствами (4,54% в структуре назначений, 6,65 NDDD); 17,16% – отхаркивающие (3,75% в структуре назначений, 1,25% NDDD); 16,42% – ингаляционные глюкокортикостероиды (5,45% в структуре назначений, 5,48% NDDD); 14,93% – производные ксантина в комплексных соединениях (3,52% в структуре назначений, 16,04% NDDD); 14,93% – другие комбинации лекарственных средств для устранения симптомов острых респираторных заболеваний (3,06% в структуре назначений, 1,67% NDDD); 4,48% – селективные бета2-адреномиметики для системного применения (0,79% в структуре назначений, 0,26% NDDD) (Рисунок 4). Таким образом, пациентам назначались ЛС, отсутствующие во всех рекомендациях по лечению ХОБЛ и не влияющие на прогноз заболевания: производные ксантина короткого действия, антигистаминные средства для системного применения, производные ксантина в комплексных соединениях, другие комбинации лекарственных средств для устранения симптомов острых респираторных заболеваний, селективные бета2-адреномиметики для системного применения.

Результаты VEN-анализа показывают, что в период ремиссии на амбулаторном этапе около 30% лекарственных средств (противомикробные средства, инфузионные растворы, нестероидные противовоспалительные, производных ксантина в комплексных соединениях и др.) назначались без соответствующих показаний. За трехлетний период наблюдения ни одному пациенту не назначались и не рекомендовались ингаляционные бронхолитики пролонгированного действия.

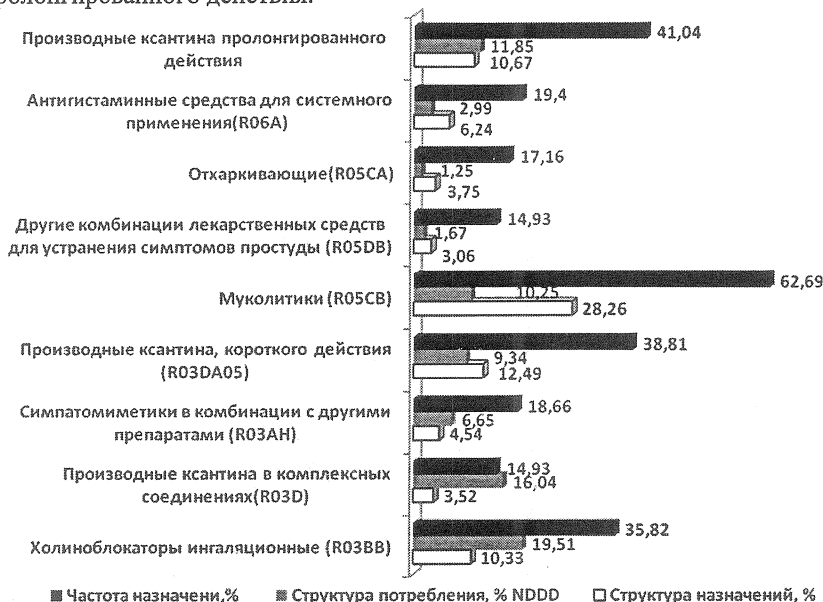


Рисунок 4 – Частота назначений, структура назначений и структура применения ЛС группы «Дыхательная система» при лечении ХОБЛ стабильного течения

Результаты изучения использования ЛС в период ремиссии показывают, что данные частотного анализа отличаются от анализа интенсивности применения. В частности, интенсивность применения ингаляционных холиноблокаторов (19,51% NDDD), производных ксантина в комплексных соединениях (16,04% NDDD), симпатомиметиков в комбинации с другими препаратами (6,65% NDDD) была выше по сравнению с частотой их назначений (соответственно 10,33%, 3,52%, 4,54%). С другой стороны, производные ксантина короткого действия (12,49% в структуре назначений), муколитики (28,26% в структуре назначений), другие комбинации лекарственных средств для устранения симптомов острых респираторных заболеваний (3,06% в структуре назначений), отхаркивающие (3,75% в структуре назначений), антигистаминные средства для системного применения

(6,24% в структуре назначений), селективные бета2-адреномиметики для системного применения (0,79% в структуре назначений) имеют более высокую частоту назначения, чем интенсивность их применения (соответственно 9,34% NDDD, 10,25% NDDD, 1,67% NDDD, 1,25% NDDD, 2,99% NDDD, 0,26% NDDD).

Таким образом, можно утверждать, что данные частотного анализа дают представление о структуре назначений, реально выполняемых врачами, отражая их приверженность к назначению ЛС. Анализ использования ЛС с применением DDD-методологии, включающий данные о точных дозах и длительности применения ЛС, позволяет оценить предпочтения пациентов к назначаемому лечению. В период ремиссии интенсивность применения выше для ЛС, эффективность и безопасность которых доказана, то есть для М-холиноблокатора ипратропия бромид (19,51% NDDD при 10,33% в структуре назначений), а также для препарата «Геофедрин», который содержит небольшую дозу теофиллина (0,05 г), не вызывающую нежелательных реакций, и ряд добавок (теобромин, кофеин, амидопирин, фенацетин, гидрохлорид эфедрина, фенобарбитал, экстракт красавки). «Геофедрин» при невысокой частоте назначений курсов лечения (3,52%) охотно применяется больными (16,04% NDDD).

После проведения фармакоэпидемиологического исследования и выявления неполного соответствия реальной клинической практики рекомендациям, основанным на данных доказательной медицины, с использованием математических методов анализа была построена модель прогнозирования эффективности ЛС. С помощью данной модели установлено, каким могло бы быть применение ЛС с доказанной в РКИ эффективностью на группу больных ХОБЛ, лечение которых изучалось в ходе фармакоэпидемиологического исследования (186 чел.) и популяцию больных Республики Беларусь (152 тыс. чел.). В качестве критерия эффективности рассматривалось число обострений ХОБЛ, которое имеет выраженное влияние на течение заболевания и качество жизни больных, а также несет значительную экономическую нагрузку на пациентов и систему здравоохранения.

При проведении мета-анализа РКИ были получены точные количественные данные об эффективности М-холиноблокатора пролонгированного действия тиотропия бромид, бета2-агониста пролонгированного действия сальметерола и М-холиноблокатора короткого действия ипратропия бромид. Снижение относительного риска (RRR) в отношении числа обострений, которых удалось бы предотвратить, для тиотропия бромид составило 0,24; для сальметерола – 0,17; для ипратропия бромид – 0,09.

Согласно данным, полученным в результате проведения математического моделирования клинических исходов, при применении тиотропия бромид по показаниям, соответствующим критериям «Глобальной инициативы: хроническая обструктивная болезнь легких» [GOLD, 2003] и соблюдении пациентами режимов применения препаратов, 9,7% больных ХОБЛ избежали бы, по меньшей мере, одного обострения в течение года. Число предотвращенных обострений для 186 человек составило бы 46,5 обострений, а для 152 тыс. человек – 37987 обострений в течение года.

При применении сальметерола 5,7% больных ХОБЛ избежали бы, по меньшей мере, одного обострения в течение года. У 186 человек удалось бы предотвратить 31 обострение, а у 152 тыс. человек – 25154 обострения.

При использовании ипратропия бромид 3,2% больных ХОБЛ избежали бы, как минимум, одного обострения в течение года и удалось бы предотвратить 10 обострений в исследуемой выборке больных (186 человек) и 8392 обострений у 152 тыс. больных ХОБЛ Республики Беларусь.

Таким образом, результаты моделирования показывают, что наиболее эффективным ЛС для предотвращения обострений ХОБЛ является пролонгированный М-холиноблокатор тиотропия бромид. Кроме того, на основании данных проведенного математического моделирования применения тиотропия бромид, сальметерола и ипратропия бромид была рассчитана стоимость предотвращения одного обострения каждым из ЛС для исследованной выборки пациентов. При расчетах в качестве показателя затрат учитывались только прямые затраты на закупку ЛС (DC) в количествах, необходимых на год больным в соответствии с рекомендациями GOLD, 2003. В качестве показателя эффективности ( $Ef$ ) использовалось рассчитанное при проведении моделирования число обострений, которых удалось бы предотвратить при применении каждого ЛС у 186 больных ХОБЛ. Рассчитав показатель  $CER$  (соотношения «затраты/эффективность») мы получили затраты, необходимые для предотвращения одного случая обострения ХОБЛ (Таблица 1). Таким образом, рассчитанная ориентировочная стоимость предотвращения одного обострения у пациента с ХОБЛ вследствие назначения регулярного приема тиотропия бромид, сальметерола или оптимизации назначения ипратропия бромид без учета приверженности составила 5000955, 6935000 и 2623663 рублей соответственно.

Потраченные на терапию в межприступный период денежные средства позволят сохранить бюджетные деньги, которые должны были бы быть истрачены на госпитализацию больных с обострением ХОБЛ, так как стационарное лечение требуется в 51% случаев обострения. Стоимость предупреждения обострения ипратропия бромидом значительно меньше, чем тиотропия бромидом (2623666 руб. против 5000955 руб.). В то же время число

обострений, которое способны предупредить ЛС различаются: 10 обострений в год для ипратропия бромида и 46,5 обострений в год для тиотропия бромида. Для оценки дополнительных затрат, необходимых для использования более дорогого, но и более эффективного препарата, использовали анализ приращения затрат.

Показатель эффективности отражает число предотвращенных обострений тиотропия бромидом ( $Ef_1$ ) и ипратропия бромидом ( $Ef_2$ ). При расчетах использовали только прямые затраты (в бел. руб.) на лечение ЛС в течение года ( $DC_1$  – стоимость лечения тиотропия бромидом,  $DC_2$  – ипратропия бромидом)

$$CER_{incr} = \frac{DC_1 - DC_2}{Ef_1 - Ef_2} = \frac{232544420 - 26499000}{46,5 - 10,1} = 5660588,46$$

Таблица 1 – Расчет стоимости предотвращения одного обострения при применении тиотропия бромида, сальметерола, ипратропия бромида.

Показатель	Тиотропия бромид	Сальметерол	Ипратропия бромид
Цена упаковки, руб.	115137,5	57000	16353,5
Количество лекарственного средства в одной дозе, мкг	18	25	200
Количество доз в упаковке, шт.	30	60	300
Число доз в сутки, шт.	1	4	8
Стоимость 1 дозы, руб.	3838	950	55
Стоимость 1 дня лечения, руб.	3838	3800	440
Количество пациентов в выборке (186 больных), которым показано лечение, чел.	166	155	165
Количество дней лечения пациентов, имеющих показания в течение 1 года	60590	56575	60225
Стоимость курса лечения в течение года, руб.	232544420	214985000	26499000
Число обострений в год, которые удалось предупредить у 186 пациентов	46,5	31	10,1
Стоимость 1 предупрежденного обострения, руб.	5000955	6935000	2623663

Примечание: цены лекарственных препаратов в белорусских рублях на январь 2007 года

Таким образом, дополнительные затраты, необходимые для предотвращения одного обострения тиотропия бромидом составят 5660588,46 бел. руб.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. При лечении обострения ХОБЛ в амбулаторных условиях ингаляционные бронхолитики (М-холиноблокаторы и бета2-агонисты короткого действия) составляют лишь 25% в структуре назначений и 28% NDDD в структуре потребления; в структуре назначений и потребления бронхолитиков преобладают метилксантины (61% в структуре назначений и 53% в структуре потребления), причем преимущество отдается препарату короткого действия – аминофиллину (46% в структуре назначений и 30% NDDD). Группа «Антигистаминные средства для системного применения», не имеющая доказанного влияния на симптомы и течение обострения ХОБЛ и отсутствующая в национальных и международных рекомендациях по лечению обострений ХОБЛ, назначалась в 15% случаев обострения, составляя 5% в структуре назначений и 7,4% в структуре потребления. При лечении обострения ХОБЛ в стационарных условиях из антибактериальных средств наиболее часто назначались бета-лактамы антибактериальные лекарственные средства, составляя 42,49% в структуре назначений. Группа «Антигистаминные средства для системного применения» назначалась в 21% случаев обострений. В структуре назначения бронхолитиков метилксантины назначались в 75% случаев госпитализации и составили 34,6% в структуре назначений, причем основная масса назначений приходилась на аминофиллин (назначался в 69% госпитализаций и составил 28,04% в структуре назначений). Ингаляционные бронхолитики (М-холиноблокаторы и бета2-агонисты короткого действия) назначались в 34,5 % обострений и составляли 13,7% в структуре назначений. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что лечение ХОБЛ в период обострения в амбулаторных и стационарных условиях в г. Минске не полностью соответствует современным требованиям доказательной медицины [3, 7, 8, 9, 11, 12].

2. При лечении ХОБЛ в период ремиссии в амбулаторных условиях муколитики назначались 63% пациентов (26% в структуре назначений и 9,5% NDDD); производные ксантина короткого действия назначались 38,8% пациентов (12,49% в структуре назначений, 9,3% NDDD от общего количества использованных лекарственных средств); антигистаминные средства для системного применения назначались 19,4% пациентов (6,2% в структуре назначений, 3% NDDD от общего количества использованных лекарственных средств); ингаляционный М-холинолитик короткого действия ипратропия бромид курсами более трех месяцев принимали только 9,6% больных; селективные бета2-адреномиметики для системного применения назначались 5% пациентов (0,8% в структуре назначений, 0,3% NDDD). При проведении



анализа лечения за трехлетний период ни одному пациенту не назначались и не рекомендовались ингаляционные бронхолитики пролонгированного действия. Полученные данные выявили имеющиеся резервы повышения эффективности фармакотерапии, заключающиеся в ограничении использования лекарственных средств с недоказанной эффективностью и применении препаратов, рекомендованных национальными и международными протоколами [5, 6, 10, 11].

3. Исследование использования лекарственных средств с помощью методологии DDD-анализа, учитывающее дозы и длительность применения препаратов позволяет оценить приверженность пациентов к лечению и определить фактическую интенсивность применения лекарственных средств при лечении ХОБЛ в период ремиссии [2, 11, 16].

4. Математическое моделирование, основанное на результатах локального фармакоэпидемиологического анализа, позволяет прогнозировать эффективность лекарственных средств в популяции больных ХОБЛ Республики Беларусь, у которых РКИ не проводилось. Результаты математического моделирования потенциальной эффективности лекарственных средств в популяции больных ХОБЛ дают возможность, в свою очередь, проводить фармакоэкономическую оценку внедрения лекарственных средств в практику лечения больных ХОБЛ [1, 5, 16].

5. При применении титропия бромида в соответствии с современными рекомендациями 9,7% больных ХОБЛ избежали бы, как минимум, одного обострения в течение года. Число предотвращенных обострений для исследуемой выборки (186 человек) составило бы 46,5. У 152 тыс. больных ХОБЛ, зарегистрированных органами здравоохранения Республики Беларусь, в течение года удалось бы предотвратить 37987 обострений. При применении пролонгированного бета2-агониста сальметерола 5,7% больных ХОБЛ избежали бы, как минимум, одного обострения в течение года. В исследуемой выборке (186 человек) удалось бы предотвратить 31 обострение. У 152 тыс. больных ХОБЛ удалось бы предотвратить 25154 обострения. При регулярном использовании ипратропия бромида 3,2% больных ХОБЛ избежали бы, как минимум, одного обострения в течение года. В исследуемой выборке больных (186 человек) удалось бы предотвратить 10 обострений и 8392 обострений у 152 тыс. больных ХОБЛ [13, 16].

Титропия бромид более эффективен в отношении предупреждения обострений у больных ХОБЛ (46,5 предупрежденных обострений для титропия бромида по сравнению с 10,1 обострением для ипратропия бромида у исследованных больных), но предупреждение одного обострения с помощью титропия бромида стоит на 45,5% дороже, чем при использовании ипратропия бромида (5000955 руб. в год против 2623663 руб. в год). При широком

применении тиотропия бромидом вместо ипратропия бромидом дополнительные затраты, необходимые для предотвращения одного обострения составят 5660588, 46 бел. руб. [13, 16].

### Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Комплексный анализ фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких с применением фармакоэпидемиологических методов (анализа частоты назначений, анализа интенсивности применения лекарственных средств и VEN-анализа) позволяет проводить унифицированные фармакоэпидемиологические исследования лечения ХОБЛ в разных регионах и лечебных учреждениях Республики Беларусь и должен использоваться

- для оценки соответствия лекарственной терапии национальным протоколам лечения ХОБЛ;

- для осуществления мониторинга за рациональным использованием лекарственных средств в амбулаторных и стационарных условиях;

- для выделения случаев нерационального применения лекарственных средств и своевременного принятия решений по их устранению.

2. Данные анализа частоты необоснованных назначений лекарственных средств указывают на необходимость повышения уровня знаний врачей стационаров и поликлиник о современных возможностях лечения ХОБЛ и являются основанием для включения вопросов лечения ХОБЛ в типовые учебные программы для слушателей факультетов повышения квалификации.

3. Для оценки предпочтений пациентов к проводимому лечению рекомендуется использовать анализ использования лекарственных средств с применением DDD-методологии.

4. Клинико-фармакоэкономическое моделирование эффективности фармакотерапии рекомендуется использовать для принятия научно-обоснованных решений по формированию и внесению изменений в рекомендации по лечению ХОБЛ.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

### Статьи в научных журналах:

1. Кожанова, И.Н. Анализ методологии и результатов клинических исследований, посвященных влиянию лечения на течение обострений хронической обструктивной болезни легких / И.Н. Кожанова, А.В. Хапалюк, Е.И. Давидовская // Медицина. – 2006. – № 1. – С. 23-27.
2. Кожанова, И.Н. Некоторые аспекты применения частотного анализа и методологии АТС/DDD / И.Н. Кожанова, И.С. Романова, А.В. Хапалюк, М.Д. Степанова // Рецепт. – 2005. – № 6. – С. 95-101.
3. Кожанова, И.Н. Фармакоэпидемиологическое исследование лечения хронической обструктивной болезни легких в амбулаторных условиях / И.Н. Кожанова, А.В. Хапалюк // Рецепт. – 2005. – № 5. – С. 96-103.
4. Кожанова, И.Н. Применение методов математического моделирования в прогнозировании эффективности лекарственных средств для лечения хронической обструктивной болезни легких / И.Н. Кожанова // Медицина. – 2006. – № 2. – С. 43-46.
5. Кожанова, И.Н. Исследование потребления лекарственных средств при лечении хронической обструктивной болезни легких стабильного течения / И.Н. Кожанова, И.С. Романова // Мед. панорама. – 2006. – № 10. – С. 47-50.

### Тезисы в материалах конференций:

6. Кожанова, И.Н. Бронхолитическая терапия хронической обструктивной болезни легких у больных пожилого возраста, анализ типичной практики / И.Н. Кожанова // Актуальные проблемы геронтологии : материалы 10-й респ. науч.-практ. конф. – Минск, 2005. – С. 19-21.
7. Кожанова, И.Н. Анализ «типичной практики» лечения обострения хронической обструктивной болезни легких в условиях стационаров г. Минска / И.Н. Кожанова, Е.И. Давидовская // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины : сб. тез. к науч.-практ. конф. молодых ученых. – СПб., 2005. – С. 72-74.
8. Кожанова, И.Н. Частотный и VEN анализы лечения обострения хронической обструктивной болезни легких в стационарах г. Минска / И.Н. Кожанова, Е.И. Давидовская, А.В. Хапалюк // Пожилой больной. Качество жизни : материалы 10-й междунар. науч.-практ. конф., 28-30 сент. 2005г. – М., 2005. – С. 4.
9. Кожанова, И.Н. Количественный и качественный анализ бронхолитической и антибактериальной терапии хронической обструктивной болезни легких в условиях амбулаторной практики / И.Н. Кожанова // Достижения молодых ученых – майбутнє медицини: матеріали науково-

практичної конференції молодих вчених, 22 листопада, 2005 р. – Харків, 2005. – С. 46-47.

10. Давидовская, Е.И. Оценка качества жизни больных хронической обструктивной болезнью легких пожилого возраста / Е.И. Давидовская, И.Н. Кожанова // Пожилые больные. Качество жизни : материалы 10-й междунар. науч.-практ. конф., 28-30 сент. 2005г. – М., 2005. – С. 95.

11. Кожанова, И.Н. Изучение и анализ «Типичной практики» лечения хронической обструктивной болезни легких в лечебных учреждениях города Минска / И.Н. Кожанова // Актуальные вопросы внутренних болезней : материалы науч. конф., посвящ. 80-летию со дня рождения проф. И.П. Данилова, 15 окт. 2004г. – Минск, 2004. – С. 24-25.

12. Кожанова, И.Н. Реальная практика лечения больных хронической обструктивной болезнью легких в стационарах г. Минска / И.Н. Кожанова // Труды молодых ученых 2005 : сб. науч. работ / под общ. ред С.Л.Кабачка – Минск : БГМУ, 2005. – С. 70-73.

13. Кожанова, И.Н. Оценка потенциальной выгоды использования препаратов с доказанной в рандомизированных клинических исследованиях эффективностью в реальной клинической практике / И.Н. Кожанова // Достижения фундаментальной клинической медицины и фармации: материалы 61 науч. сес. ун-та (БГМУ). – Витебск, 2006. – С. 70-72.

#### Учебно-методические пособия:

14. Барановская, Т.В. Роль медикаментозного лечения в обеспечении качества жизни больных с обструктивными заболеваниями легких: учеб. пособие / Т.В. Барановская, Е.И. Давидовская, О.А. Юсупова, И.Н. Кожанова. – Минск : БелМАПО, 2005. – 45 с.

15. Давидовская, Е.И. Ингаляционная фармакотерапия бронхообструктивных заболеваний с позиции доказательной медицины: учеб. пособие / Е.И. Давидовская, Т.В. Барановская, О.А. Юсупова, И.Н. Кожанова. – Минск : БелМАПО, 2005. – 34 с.

16. Кожанова, И.Н. Основы фармакоэкономического анализа использования лекарственных средств при хронических заболеваниях: учеб.-метод. пособие / И.Н. Кожанова, И.С. Романова, А.В. Хапалок, М.Д. Степанова. – Минск : БелМАПО, 2006. – 38 с.

## РЭЗІЮМЭ

Кажанава Ірына Мікалаеўна

### Фармакаэпідэміялагічная і фармакаэканамічная ацэнка эфектыўнасці лячэння хранічнага абструктыўнага захворвання лёгкіх

**Ключавыя словы:** хранічнае абструктыўнае захворванне лёгкіх (ХАЗЛ), фармакаэпідэміялогія, фармакаэканоміка, матэматычнае мадэліраванне.

**Мэта даследавання:** вызначыць асноўныя шляхі павышэння эфектыўнасці фармакатэрапіі хранічнага абструктыўнага захворвання лёгкіх на падставе вынікаў лакальнага фармакаэпідэміялагічнага аналізу і клініка-фармакаэпідэміялагічнага мадэліравання.

**Метады даследавання:** фармакаэпідэміялагічныя, статыстычныя, фармакаэканамічныя, матэматычнае мадэліраванне.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:** праведзены фармакаэпідэміялагічны аналіз лячэння ХАЗЛ дазволіў выявіць наяўныя рэзервы павышэння якасці тэрапіі шляхам абмежавання выкарыстання лекавых сродкаў з недаказаным уплывам на плынь захворвання і вялікай колькасцю пабочных эфектаў, так як амбулаторнае і стацыянарнае лячэнне ХАЗЛ у г. Мінску не цалкам адпавядае наяўным нацыянальным і міжнародным рэкамендацыям.

**Вынікі даследавання інтэнсіўнасці спажывання лекавых сродкаў пры ХАЗЛ стабільнай плыні дазваляюць усталяваць прыхільнасць пацыентаў да фармакатэрапіі.**

Пры ўжыванні М-халінаблукатара пралангаванага дзеяння тыятрапія браміда па сведчаннях, адпаведных сучасным рэкамендацыям у хворых ХАЗЛ Рэспублікі Беларусь атрымалася бы прадухіліць 37987 абвастрэнняў, сальметэрола – 25154 абвастрэнні, іпратрапія браміду – 8392 абвастрэнні. Дадатковыя выдаткі, неабходныя для прадухілення аднаго абвастрэння найболей эфектыўным ЛС – тыятрапія брамідам – складуць 5660588, 46 руб. ў год.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** мадэль клініка-фармакаэканамічнага маніторынгу эфектыўнасці фармакатэрапіі на базе лакальнага фармакаэпідэміялагічнага аналізу рэкамендуецца выкарыстаць для прыняцця навукова-абгрунтаваных рашэнняў па фармаванні і занясенню змен у рэкамендацыі па лячэнні ХАЗЛ.

**Вобласць ужывання:** клінічная фармакалогія, тэрапія, пульманалогія.

## РЕЗЮМЕ

Кожанова Ирина Николаевна

### Фармакоэпидемиологическая и фармакоэкономическая оценка эффективности лечения хронической обструктивной болезни легких

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), фармакоэпидемиология, фармакоэкономика, математическое моделирование.

**Цель исследования:** определить основные пути повышения эффективности фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких на основании результатов локального фармакоэпидемиологического анализа и клинико-фармакоэкономического моделирования.

**Методы исследования:** фармакоэпидемиологические, статистические, фармакоэкономические, математическое моделирование.

**Полученные результаты и их новизна:** проведенный фармакоэпидемиологический анализ лечения ХОБЛ позволил выявить существующие резервы повышения качества терапии путем ограничения использования лекарственных средств с недоказанным влиянием на течение заболевания и большим количеством побочных эффектов, так как амбулаторное и стационарное лечение ХОБЛ в г. Минске не полностью соответствует существующим национальным и международным рекомендациям.

Показано, что результаты исследования интенсивности потребления лекарственных средств при ХОБЛ стабильного течения позволяют установить приверженность пациентов к фармакотерапии.

При применении М-холиноблокатора пролонгированного действия тиотропия бромида по показаниям, соответствующим современным рекомендациям, у больных ХОБЛ Республики Беларусь удалось бы предотвратить 37987 обострений, при использовании сальметерола – 25154 обострений, ипратропия бромида – 8392 обострения. Дополнительные затраты необходимые для предотвращения одного обострения наиболее эффективным ЛС – тиотропия бромидом – составят 5660588, 46 руб. в год.

**Рекомендации по использованию:** модель клинико-фармакоэкономического мониторинга эффективности фармакотерапии на базе локального фармакоэпидемиологического анализа рекомендуется использовать для принятия научно-обоснованных решений по формированию и внесению изменений в рекомендации по лечению ХОБЛ.

**Область применения:** клиническая фармакология, терапия, пульмонология.

## SUMMARY

Kozhanova Irina Nikolaevna

### **Pharmacoepidemiologic and pharmaco-economic evaluation of the treatment effectiveness of chronic obstructive pulmonary disease**

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pharmacoepidemiology, pharmaco-economic, mathematical modelling.

**Objective:** to define the basic approaches of efficiency increase of pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease on the basis of results of the local pharmacoepidemiologic analysis and clinicopharmaco-economic modelling.

**Methods of research:** pharmacoepidemiologic, statistical, pharmaco-economic, mathematical modelling.

**Results obtained and their novelty:** the carried out pharmacoepidemiologic analysis of COPD treatment has allowed to reveal existing reserves of quality improvement of therapy by restriction of medical products use with not proved influence on a clinical course and a considerable quantity of by-effects as out-patient and admitted COPD in Minsk does not completely correspond to existing national and international recommendations.

Research results of consumption intensity of medical products at stable COPD allow to establish adherence of patients to pharmacotherapy.

At long-acting specific muscarinic receptor antagonist tiotropium bromide application under the indications corresponding to modern recommendations at patients with COPD of Byelorussia would be possible to prevent 37987 aggravations. At salmeterol application – 25154 aggravations. At ipratropium bromide application – 8392 aggravations. Additional expenses necessary for prevention of one aggravation by the most effective medicine – tiotropium bromide – will make 5660588, 46 bel. rbl. per year.

**Recommendations on use:** the model of clinicopharmaco-economic monitoring of pharmacotherapy efficiency on the basis of local pharmacoepidemiologic analysis is recommended to be used for acceptance of the scientifically-proved decisions on formation and modification of recommendations about treatment of COPD.

**Application area:** clinical pharmacology, therapy, pulmonology.

д

Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.  
Усл. печ. л. 1,16. Тираж 60 экз. Заказ № 4963

Отпечатано с оригинал-макета заказчика в типографии УП "Донарит".  
220012, г. Минск, ул. Чернышевского, 10 – 37а, тел.: 285-79-29.  
Лицензия ЛП № 02330/0056891 от 30.04.2004.