

сии, аллергических реакций, изменения биохимических показателей крови.

Несмотря на то, что оценка противовоспалительного эффекта кетонала не являлась целью данного исследования, нельзя не отметить, что из 11 больных с повышенными цифрами СОЭ (от 21 до 68 мм/час) после 7 дней лечения кетоналом цифры СОЭ снизились у 9 больных в среднем на 7.2 мм/час.

Проведенное исследование позволило нам сделать

вывод об эффективности кетонала при внутримышечном его введении больным с различными заболеваниями суставов (даже при применении средних доз), что в сочетании с хорошей переносимостью и возможностью дифференцированно подходить к дозированию препарата в зависимости от степени выраженности болевого синдрома определяет целесообразность более широкого применения кетонала в ревматологической практике.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М., М-Сити, 1996, 345.
2. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В. Кетопрофен: новые аспекты применения в клинической практике. Росс. ревматол., 1999, 3, 84-92.
3. Arnold J.D. Ketoprofen, ibuprofen, and placebo in the relief of postoperative pain. Adv. Therap., 1990, 7, 264-275.
4. Brooks P.M., Day P.O. Non-steroidal antiinflammatory drugs: differences and similarities. N. Engl. J. Med., 1993, 324, 1716-1725.
5. Brooks P.M. Treatment of rheumatoid arthritis: from symptomatic relief to potential cure. Br. J. Rheumatol., 1998, 37, 1265-1271.

Abstract.

Objective. To assess intramuscular ketonal application efficacy in joint syndrome.

Methods. 30 patients with different joint diseases were included. Intramuscular monotherapy with ketonal was given for 7 days. Before and after treatment pain at rest and at movement was assessed using visual analog scale.

Results. Mean pain at movement before treatment was 76 mm, after treatment – 47 mm. Pain at rest was 54 mm and 24 mm respectively. In 14 patients efficacy was considered by the physician as good and in 15 – as fair. The drug was well tolerated in all cases.

Conclusion. Intramuscular application of ketonal is highly effective and well tolerated treatment in different joint diseases.

Key words: joint syndrome, ketonal (ketoprofen), intramuscular application.

Поступила 14.01.01

УДК: 616.72-002.77-08

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ДВУХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В РЕВМАТОЛОГИИ

В.А. Насонова*, П.А. Воробьев**, Е.С. Цветкова*, М.В. Авксентьева**

*Институт ревматологии РАМН, **ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Резюме.

Мовалис – селективный ингибитор циклооксигеназы-2 – эффективный НПВП, применение которого позволяет значительно уменьшить риск развития побочных реакций.

Экономические преимущества мовалиса по сравнению с вольтареном складываются из его более низкой курсовой стоимости и доказанной возможности уменьшения затрат на лечение осложнений.

Ключевые слова: фармакоэкономика, мовалис.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) занимают первое место среди всех назначаемых в мире препаратов как при ревматических болезнях (РБ), так и при другой патологии – различных болевых и лихорадочных синдромах, с противотромботической целью и т.д. Частота их использования в клинике внутренних болезней связана с воздействием этих препаратов на универсальную патологическую реакцию – воспаление.

Среди РБ, которые выявляются у 10% населения России, наиболее часто встречается первичный остеоартроз (ОА).

Распространенность ОА нарастает с возрастом, достигая к 70 годам почти 100%. Достаточно часто ОА приводит к инвалидизации, нередко требует проведения дорогостоящих операций по замене суставов. Применение НПВП позволяет значительно уменьшить выраженность болевого синдрома улучшить качество жизни больных.

Однако применение НПВП сдерживается возможным риском развития побочных реакций, в первую очередь – поражения желудка от гастрита до тяжелых язвенных кровотечений (табл. I) [6]. Особого внимания при назначении НПВП требуют пожилые пациенты. Пожилой возраст сам по себе является фактором риска развития желудочно-кишечных (ЖК) нарушений, патологии печени и почек. С возрастом уменьшается масса печени, замедляется ток крови, снижается скорость фильтрации в по-

Адрес для переписки:

В.А. Насонова,

115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а

Институт ревматологии РАМН,

тел.: (095) 114-39-83.

чечных клубочках, увеличивается масса тела, и, следовательно, повышается риск развития токсических реакций. Возрастные нарушения метаболизма могут существенно усиливаться под воздействием лекарственных препаратов.

Таблица 1
Частота гастроэнтерологических побочных эффектов НПВП, рассчитанная на группе из 19 289 больных (по данным G.Singh et al., 1998)

Препарат	Число больных, наблюдавшихся в год	Абсолютное число желудочно-кишечных осложнений	Odds ratio (ci 95%)
Диклофенак	1042	12	0,93 (0,43-1,51)
Ибупрофен	1999	19	0,94 (0,55-1,38)
Кетопрофен	506	7	0,96 (0,31-1,78)
Аспирин	6201	74	1,13 (0,88-1,43)
Напроксен	3364	38	1,20 (0,77-1,64)
Флурбипрофен	251	4	1,24 (0,16-3,18)
Пироксикам	1592	24	1,39 (0,85-2,01)
Индометацин	968	28	2,96 (1,97-4,31)

Кроме того, пожилые пациенты получают одновременно большое количество лекарственных средств (гипотензивные, антиангинальные, противодиабетические и др. препараты), в связи с чем прием НПВП в пожилом возрасте

витие побочных реакций связано с подавлением физиологического изофермента ЦОГ-1 [10].

Новое поколение НПВП воздействует преимущественно на ЦОГ-2, с чем связана меньшая частота осложнений по сравнению с традиционными препаратами. Препаратом подобного избирательного действия является мелоксикам (Мовалис® фирмы Boehringer Ingelheim). В многоотраслевых международных исследованиях с участием России была доказана его эффективность при ревматоидном артрите (РА) и ОА, равная оригинальному диклофенаку (Вольтарен®), при том, что ЖК осложнения мелоксикам вызывал достоверно реже. Ни у одного из более чем 4,5 тыс больных, принимавших мовалис, не возникало ЖК кровотечений и перфораций [8]. Отмечались лишь незначительные побочные эффекты, не требующие серьезного лечения и длительной госпитализации (табл. 2).

Благодаря низкой частоте побочных эффектов, мовалис является экономически более выгодным по сравнению с вольтареном. R.B. Janssen et al. [8] выполнили экономический анализ применения мовалис в суточной дозе 7,5 мг по сравнению с вольтареном-ретард 100мг/сут в трех странах. Вероятность возникновения побочных реакций оценивалась по результатам многоцентровых контролируемых исследований; для каждой страны учитывалась специфика лечения ЖК побочных реакций; рассчитывалась стоимость ресурсов по официальным данным о ценах на медицинские услуги [8]. Лечение мовалисом во всех трех странах оказалось выгоднее, чем вольтареном: во Франции на 32%, в Великобритании – на 24% и в Италии – на 5%. Если не брать в расчет стоимость самого курса лечения исследуемым препаратом, различия увеличиваются (разница составила уже 45, 23 и 12 % соответственно).

В России экономический анализ применения НПВП тем более необходим, так как многие пациенты с РБ получают лекарственные средства с 50% или со 100% оплатой за счет бюджета. Очевидно, что включение препаратов в ассортимент лекарственных средств, отпускаемых бесплатно или со скидкой льготным категориям граждан, должно иметь экономические обоснования, в связи с чем возникает необходимость оценки соотношения эффективности, безопасности и стоимостных характеристик при использовании различных НПВП.

Однако существенной особенностью фармакоэкономических расчетов является невозможность прямых переносов результатов расчетов из страны в страну из-за различий в

тактике ведения больных, особенностях организации системы медицинской помощи, ценообразования и т.п. В связи с этим было предпринято настоящее исследование, целью которого являлось проведение сравнительного фармакоэкономического анализа мовалис и вольтарена при ОА с учетом особенностей России.

Методика исследования. Исследование проводилось в два этапа.

Таблица 2
Частота госпитализаций при применении мовалис и вольтарена (по данным многоцентрового исследования «MELISSA»)

Параметры	Мовалис 7,5 мг	Вольтарен 100 мг
Количество больных на НПВП	4635	4688
Количество госпитализаций вследствие ЖК ПЭ	3 (0,06%)	11 (0,23%)
Среднее время госпитализации вследствие ЖК ПЭ	1,7 дней	11,3 дней
Общее количество дней госпитализации вследствие ЖК ПЭ	5	124
Общее количество дней в отделении реанимации из-за ЖК ПЭ	0	31

ПЭ – побочные эффекты.

Таблица 3
Схема лечения осложнений минимальные проявления гастропатии

Элементы лечебного процесса (услуги и лекарственные средства)	Кратность и дозы
Прием врача	2
Анализ крови общий	1
Анализ мочи общий	1
УЗИ (желчного пузыря)	1
Биохимический анализ крови	1
Гастрофарм	24 таб (по 3 таб 8 дней)
Церукал	16 (по 2 таб 8 дней)
Фестал	16 таб (по 2 таб 8 дней)

должен осуществляться под строгим врачебным контролем [5, 7].

Основным механизмом лечебного действия НПВП является подавление активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и биосинтеза простагландинов [9]. Согласно гипотезе J. Vane, собственно лечебный – противовоспалительный – эффект НПВП обусловлен их способностью ингибировать провоспалительный изофермент ЦОГ – ЦОГ-2. Раз-

На первом этапе при помощи моделирования (анализ "дерева решений") рассчитывалась прогностическая стоимость лечения больного с ОА мовалисом и оригинальным вольтареном.

Таблица 4

Схема лечения осложнений - язвы желудка и двенадцатиперстной кишки - в амбулаторных условиях

Элементы лечебного процесса (услуги и лекарственные средства)	Кратность и дозы
Прием врача	2
Анализ крови общий	1
Анализ мочи общий	1
УЗИ (желчного пузыря)	1
Биохимический анализ крови	1
Консультация гастроэнтеролога	1
Гастроскопия	1
Фамотидин	42 таб (по 2 таб 21 день)
Альмагель	1 флакон

Данные об эффективности лечения и частоте побочных эффектов были взяты из упомянутого выше исследования R. B. Janssen et al., представляющего собой мета-анализ результатов лечения 633 больных с РА и ОА из международных многоцентровых исследований. Группы сравнения включали 309 больных, получавших мовалис по 7,5 мг/сут, и 324 получавших вольтарен-ретард по 100 мг/сут. Выборка включала только больных, которые

Было сделано допущение, что частота и тяжесть побочных эффектов при применении исследуемых препаратов будет одинаковой в различных странах, в том числе и в России. Схема же лечения пациентов при развитии описанных выше осложнений в виде перечня и кратности простых медицинских услуг и лекарственных средств, необходимых для оказания помощи, была разработана путем опроса экспертов (табл. 3, 4, 5).

При обследовании и лечении больных с осложнениями терапии НПВП использовались стандартные подходы: назначался анализ крови, мочи, при необходимости - гастроскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Терапия включала применение (по показаниям) антацидов, современных противоязвенных средств.

Пациент, получающий лечение одним из НПВП, однократно посещал врача перед началом исследования, повторно - в процессе лечения и третий раз - в конце периода наблюдения. Перед началом исследования выполнялся общий анализ крови и мочи, фиксировалась ЭКГ, аналогичное обследование проводилось и при последнем посещении.

Средняя стоимость лекарственных препаратов в рублях была получена из прайс-листов московских аптек и/или фирм-дистрибьютеров лекарственных средств в сети Интернет, стоимость медицинских услуг оценивалась по тарифам системы обязательного медицинского страхования (Т-ОМС) г. Москвы.

Следует принимать во внимание, что тариф по ОМС не учитывает полную стоимость медицинской услуги, что требует введения определенного коэффициента: по Т-ОМС оплачиваются лишь 4 статьи (заработная плата медицинских работников и начисления на заработную плату, лекарственные средства, питание), тогда как при экономическом анализе нужно учитывать и прямые (DC) и косвенные (IC) медицинские затраты (на покупку оборудования, заработная плата административного и вспомогательного персонала, содержание или оплата санитарного транспорта и др.). Для более точного анализа стоимости медицинских услуг необходимо вычленив в бюджетах конкретных медицинских учреждений составляющую, оплачиваемую по ОМС, и составляющую, оплачиваемую из средств бюджета Департамента здравоохранения, добавить среднюю сумму, выделяемую разово на ремонт, строительство и т.д. Отсутствие таких сведений в настоящий момент не позволяет уточнить величину коэффициента.

Для расчетов использовался один из пяти основных методов фармакоэкономической оценки - анализ «стоимость болезни»

Прогностическая средняя стоимость лечения больного (COI) определялась по формуле:

$$COI = (100A + P_b \times B + P_c \times C + \dots + P_n \times N) / 100,$$

(1)

где А - стоимость стандартного курса лечения исследуемым препаратом; В, С, N - стоимость лечения различных осложнений (в нашем случае минимальных симптомов гастропатий, язв амбулаторно и язв в стационаре); P_b, P_c, P_n - вероятность развития соответствующих осложнений.

На втором этапе исследования была рассчитана средняя стоимость лечения больного ОА мовалисом и вольтареном.

Таблица 5

Схема лечения осложнений - язвы желудка и двенадцатиперстной кишки - в условиях стационара

Элементы лечебного процесса (услуги и лекарственные средства)	Кратность и дозы
Койко-день	21
Анализ крови общий	3
Анализ мочи общий	3
УЗИ	1
Биохимический анализ крови	2
Консультация гастроэнтеролога	1
Гастроскопия	2
ЭКГ	1
Рентгеноскопия легких	1
Тест на сифилис	1
Тест на ВИЧ	1
Тест на гепатит В	1
Фамотидин	42 таб (по 2 таб 21 день)
Метрогил	21 таб (1 таб в сут)
Альмагель	1 флакон

получали один из препаратов (мовалис или вольтарен ретард) не менее 30 дней и у которых имелись сведения о развитии (отсутствии) осложнений со стороны ЖКТ. Осложнения делились на три группы: минимальные клинические симптомы, не требующие лечения; минимальные клинические симптомы гастропатий и неосложненные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, пролеченные амбулаторно, и осложнения, потребовавшие стационарного лечения.

реном на основе результатов многоцентрового международного исследования MELISSA, в котором участвовала Россия. [1, 2]. В соответствии с программой двойного слепого рандомизированного проспективного 4-х недельного исследования 90 пациентам проводилось лечение вольтареном 100 мг/день или мовалисом 7,5 мг/день (однократно). Больные анализируемых групп были сопоставимы по полу, возрасту, весу, преобладали больные пожилого возраста (средний возраст больных в обеих группах составил 61, 5 г). Группы отличались по одному из главных факторов риска развития побочных реакций – частоте язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки в анамнезе. У больных, получавших мовалис, эта патология наблюдалась в 9,09 %, а у получавших вольтарен – в 2,22%. Таким образом, получавшие мовалис потенциально имели большую вероятность развития ЖК осложнений.

В зависимости от тяжести все ЖК осложнения были разделены на 6 групп:

1. Отсутствие побочных эффектов со стороны ЖК тракта;

2. Побочные эффекты, не требующие лечения;

3. Язва, не требующая госпитализации;

4. Язва, требующая госпитализации;

5. Язвенное кровотечение;

6. Перфорация язвы.

Как и на предыдущем этапе, рассчитывалась средняя стоимость лечения больного с учетом частоты осложнений по формуле 1.

Результаты клинического исследования были дополнены данными о соотношении эффективности и безопасности мовалиса, полученными в широкой клинической практике (в так называемых условиях стандартного применения) с более расширенными по сравнению с контролируемыми исследованиями показаниями. Мовалис применялся в качестве единственного лекарственного средства (в сочетании с препаратами для лечения сопутствующих болезней) у 630 больных ОА крупных суставов в 29 регионах России: 419 больных получали мовалис по 7,5 мг/сут, и 185 больных – по 15 мг/сут [2].

Результаты и обсуждение. По данным R.B. Janssen et al. [11] при применении мовалиса развивались осложнения с вероятностью 0,019, из них неосложненные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки с вероятностью 0,167, минимальные клинические симптомы с вероятностью 0,833. Осложнений, требующих госпитализации, при применении мовалиса не наблюдалось. При использовании вольтарена общая вероятность развития осложнений составила 0,031 (в 1,5 раза выше по сравнению с мовалисом), из них неосложненные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки – с вероятностью 0,1 (потребовали госпитализации) и минимальные клинические симптомы с вероятностью 0,9 (схема).

Стоимость лечения 1 больного в течение 4 нед мовалисом составила 446,3 руб, вольтареном – 552,2 руб (различия 19,2%). Стоимость лечения минимальных клинических ЖК симптомов у 1 пациента – 168,6 руб, язвы в амбулаторных условиях – 304,9 руб, язвы в стационаре – 4700,95 руб.

В результате, прогностическая стоимость месяца

лечения 1 больного с учетом осложнений при применении мовалиса составляет 449,96 руб, а вольтарена – 570,85 руб. При пересчете результатов, полученных в рублях, в доллары США по курсу на момент исследования лечение мовалисом стоило 17,3 \$, вольтареном – 21,95 \$; (различия – 21%).

При проведении двойного слепого рандомизированного проспективного 4-х недельного исследования в России результаты принципиально не отличались: общая частота побочных реакций со стороны ЖК тракта при

Таблица 6
Характеристика частоты и спектра побочных реакций (на 100 больных)
(по результатам исследования «MELISSA» в России)

Побочные реакции	Частота при применении (%)	
	Мовалис 7,5 мг/сут	Вольтарен 100 мг/сут
Общая частота побочных реакций	6,82	22,22
В том числе:		
• артериальная гипертензия	2,27	2,22
• головная боль	0	2,22
• диспепсия	4,55	13,33
• повышение уровня трансаминаз	0	4,44
• повышение уровня креатинина и мочевины крови	0	2,22
• нарушение вкусовых ощущений	2,27	0

назначении вольтарена в 3,5 раза превышала таковую при назначении мовалиса (22,2% и 6,82% соответственно). Тяжелых осложнений (язва, требующая госпитализации, кровотечение, перфорация) в отечественном исследовании не наблюдалось [3].

Побочные реакции, отмечавшиеся при применении вольтарена, отличались не только значительной частотой, но и спектром (табл. 6): в 2 раза чаще выявлялись «нежелательные» ЖК симптомы, потребовавшие дополнительного лечения, а значительное повышение уровней креатинина, мочевины и трансаминаз крови отмечалось только на фоне лечения вольтареном-ретард (что потребовало дополнительного обследования и визитов к ревматологу).

В «условиях стандартного применения», т.е. в широкой клинической практике, подтверждено анальгетичес-

Таблица 7
Частота нежелательных побочных реакций, потребовавших отмены препарата, при приеме мовалиса в различных дозах

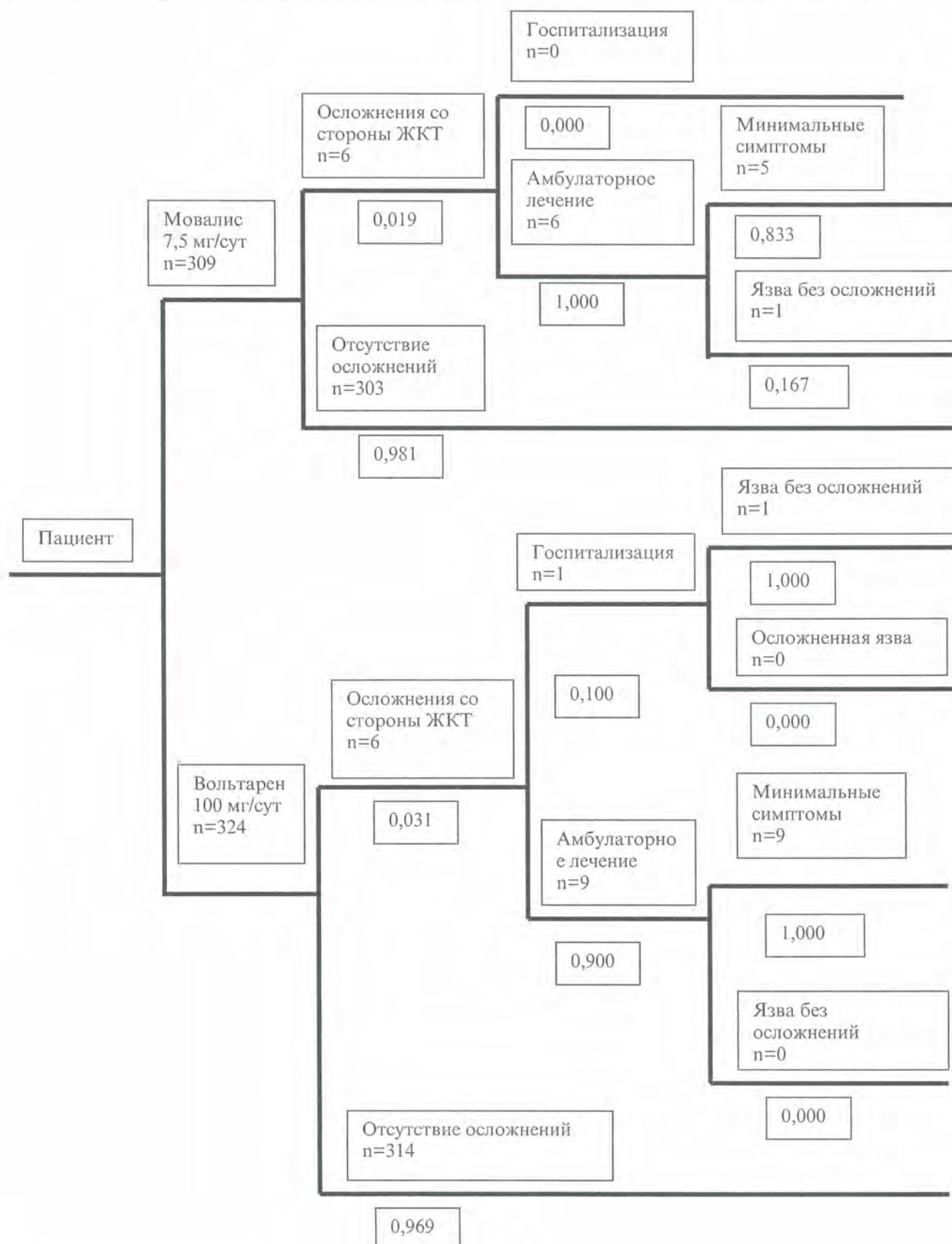
Побочные реакции (%)	Дозы мовалиса	
	7,5 мг/сут	15 мг/сут
ЖК симптомы	1,38	0
ЦНС-симптомы	0,68	0
Аллергические реакции	1,15	0
Другие	0,46	0

кое и противовоспалительное действие мовалиса, проявившееся у 512 больных уже к 7 дню лечения достоверным улучшением функции суставов, уменьшением артралгий и выраженности синовита. При анализе безопасности лечения мовалисом особое внимание было обращено на частоту возникновения и спектр нежелательных побочных реакций [1, 2].

Было установлено, что мовалис обладает очень хорошей переносимостью, поскольку у подавляющего числа больных даже при наличии такого фактора риска как язвенная болезнь, побочных реакций не отмечено.

Схема

Вероятностная модель развития частоты осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при применении мовалиса и вольтарена у больных остеоартрозом.



Общая частота побочных реакций очень мала (6,5%), и может быть сопоставима только с плацебо. Особо следует отметить, что не выявлено зависимости частоты побоч-

Таблица 8
 Общая частота нежелательных побочных реакций при приеме мовалис в различных дозах

Побочные реакции (%)	Дозы мовалис	
	7,5 мг/сут	15 мг/сут
ЖК симптомы	3,40	1,60
ЦНС-симптомы	1,84	1,60
Аллергические реакции	1,38	0,50
Другие	1,15	0

ных реакций от дозы (табл. 7, 8), при приеме 15 мг мовалис побочные реакции возникали даже реже. Необходимости «усиления» или изменения сопутствующей терапии не возникло, что еще раз подтверждает тезис об отсутствии

Таблица 9
 Сравнительная стоимость лечения больных остеоартрозом в течение 4 нед мовалисом и вольтареном

Препарат	Стоимость лечения одного пациента	Стоимость лечения осложнений
Мовалис 7,5 мг/сут	398,7 руб	42 руб
Вольтарен SR 100 мг /сут	504,6 руб	388 руб

отрицательного взаимодействия мовалис с основными группами лекарственных средств [5].

Как и на первом этапе исследования, было установлено, что при наличии положительной разницы в стоимости лечения между мовалисом и вольтареном (на 20%) (табл. 9) терапия осложнений тем более выявляет преимущества мовалис.

ЛИТЕРАТУРА.

- Насонова В.А. Новые данные о клинической эффективности и переносимости мелоксикама (мовалис). Тер. архив., 1999, 71, 11, 45-48.
- Цветкова Е.С. Мовалис при остеоартрозе (данные российского исследования). Тер. архив., 1999, 71, 11, 48-50.
- Цветкова Е.С. Мовалис в терапии остеоартроза. Ревматол., 2001, 1, 67-71.
- Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ), под ред. Воробьева П.А. М., Ньюдиамед, 2000, 80
- Bevis P.J.R., Bird H.A., Laphan G. An open study to assess the safety and tolerability of meloxicam 15 mg in subjects with rheumatic disease and mild renal impairment. Br. J. Rheumatol., 1996, 35, suppl 1, 56-60.
- Garcia Rodriguez L.A., Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associates with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet, 1994, 343, 769-772.
- Gieckersky K.E., Huseby G., Rugstad H.E. Epidemiology of NSAID – related gastrointestinal side effects. Scand. J. Gastroenterol., 1989, 24, 3-8.
- Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K., et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients ("MELISSA"). Brit. J. Rheumatol., 1998, 37, 9, 937-945.
- Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin like drugs. Nature (New Biol), 1971, 231, 232-235.
- Vane J.R., Botting J.M. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs: an overview. In: Selective COX-2 inhibitors. Pharmacology, clinical effects and therapeutic potentials. Ed. J. Vane, J. Botting. Kluwer Academic Publisher, 1997, 1-17.
- Janssen R.B., Capri S., Nuijten M.J.C. et al. Pharmacoeconomic assessment meloxicam and diclofenac-SR treatment in osteoarthritis. Brit. J. Med. Economics, 1997, 11, 9-22.

Abstract.

Movalis is a selective inhibitor of cyclooxygenase-2 and an effective NSAID. Its application enables us to considerably reduce the risk of the development of side effects. Economic advantages of Movalis as compared with Voltaren are formed by its lower price (considering exchange rate) and proved capability to reduce expenses on the treatment of complications.

Key words: Pharmacoeconomics, Movalis.