

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ СОПУТСТВУЮЩЕГО ДЕФИЦИТА МАГНИЯ

И. Н. Шишиморов

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии*

Коррекция сопутствующего дефицита магния у детей с неконтролируемой бронхиальной астмой позволяет повысить эффективность базисной терапии в отношении достижения контроля астмы и обладает фармакоэкономическими преимуществами, снижая затраты на достижение контроля и стоимость одного бессимптомного дня через 12 недель терапии.

Ключевые слова: дети, дефицит магния, бронхиальная астма, фармакоэкономические исследования, анализ «затраты/эффективность».

PHARMACOECONOMIC EFFICACY OF BASIC THERAPY OF UNCONTROLLED ASTHMA IN CHILDREN WITH CONCOMITANT CORRECTION OF MAGNESIUM DEFICIENCY

I. N. Shishimorov

Concomitant correction of magnesium deficiency in children with uncontrolled asthma can improve the efficiency of basic therapy in achieving asthma control; it shows pharmacoeconomic benefits in reducing the cost of achieving control and the cost per symptom-free day after 12 weeks of therapy.

Key words: children, magnesium deficiency, asthma, pharmacoeconomic studies, cost / benefit analysis.

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных хронических заболеваний у детей, распространенность которого с каждым годом неуклонно растет [7]. Значительные финансовые потери и затраты для государства и пациента определяют значимость рациональной терапии БА не только с медицинской, но экономической точки зрения [1—3]. Современные рекомендации по лечению БА ставят целью фармакотерапии достижение контроля над заболеванием, под которым понимается длительное отсутствие симптомов астмы и ограничений в повседневной активности. Реализация данной цели требует назначения пациентам с БА продолжительной, адекватной по объему терапии, направленной на подавление и контроль над аллергическим воспалением. Однако даже регулярное длительное применение базисной противовоспалительной терапии современными препаратами обеспечивает достижение контроля только у половины пациентов [12]. Это может быть связано с патогенетической гетерогенностью БА, которая диктует необходимость разработки индивидуальных подходов к терапии БА у пациентов с различными клиническими фенотипами данного заболевания [7].

Результаты исследований указывают на важную роль ионов магния в патогенезе аллергического воспаления [4, 5, 8, 9, 11]. Известно, что внутривенное введение препаратов магния у детей оказывает положительное влияние на показатели функции внешнего дыхания и приводит к снижению частоты госпитализаций [10]. Роль магния в патогенезе БА подтверждается так-

же результатами исследований, в которых было показано, что фармакологическая коррекция дефицита магния у детей с астмой приводит к снижению частоты использования бронхолитиков и к уменьшению гиперреактивности бронхов в пробе с метахолином [6, 13].

Таким образом, коррекция дефицита магния может не только отражаться на эффективности проводимой базисной терапии БА и способствовать достижению полного и длительного контроля над заболеванием, но и иметь весомые фармакоэкономические преимущества.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На основании анализа «затраты/эффективность» оценить эффективность базисной терапии неконтролируемой БА у детей на фоне коррекции сопутствующего дефицита магния.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было одобрено региональным независимым этическим комитетом и выполнено на базе кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ВолгГМУ и Волгоградского областного центра аллергологии и иммунологии.

После подписания родителями информированного согласия, в открытое рандомизированное сравнительное 12-недельное исследование в параллельных группах включили 50 детей с 6 до 18 лет включительно с верифицированным диагнозом неконтролируемая и

частично контролируемая бронхиальная астма в соответствии с критериями GINA (2011). Все пациенты соответствовали дополнительным критериям включения в исследование:

1. Подтвержденный атопический фенотип БА (повышенный уровень общего IgE (> 100 МЕ/мл), наличие положительных кожных проб с аллергенами и связь клинических симптомов БА с контактом с этими аллергенами).

2. Уровень эритроцитарного магния менее 1,65 ммоль/л.

3. Базисная терапия в постоянной дозе не менее 12 недель до рандомизации или отсутствие базисной терапии в течении 4 недель до рандомизации.

Пациенты были стратифицированы по 2 группам в зависимости от уровня контроля и исходной базисной терапии БА (табл. 1). По результатам рандомизации пациентам на 3 месяца был назначен один из следующих терапевтических режимов:

1-я группа – базисная терапия БА в соответствии с GINA + коррекция дефицита магния;

2-я группа – базисная терапия БА в соответствии с GINA.

Детям, получавшим до включения в исследование базисную терапию и не достигшим клинического контроля, базисная терапия была увеличена на одну ступень в соответствии с рекомендациями GINA. В случае отсутствия базисной терапии до момента рандомизации, лечение начиналось со второй ступени с назначения низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов. С целью коррекции сопутствующего дефицита магния в 1-й группе назначался Магний В6 форте (Sanofi-Aventis, Франция) в дозе 20 мг/кг/сут. (максимальная доза 2000 мг/сут.) в 1—3 приема. Продолжительность терапии составляла один месяц.

Родители всех участников исследования, подписавшие информированное согласие, регистрировали симптомы заболевания и потребность в бронхолитиках короткого действия в дневниках наблюдения ежеднев-

но на протяжении 12 недель. Результаты анализировали во время плановых визитов каждые 4 недели терапии. При развитии обострения у пациента любой группы лечения его госпитализировали в областной аллергологический центр и назначали стандартную терапию обострения в соответствии с рекомендациями GINA (2011).

Эффективность проводимой терапии оценивалась через 3 месяца по уровню контроля БА, потребности в симптоматической терапии, выраженности основных симптомов БА, количеству обострений и бессимптомных дней. Уровень контроля оценивался ежемесячно с помощью опросника ACQ-5 и еженедельно в соответствии с рекомендациями GINA. Определение уровня магния в плазме и эритроцитах проводилось фотометрическим методом по цветной реакции с титановым желтым (по Меньшикову В. В. с соавт., 1987) исходно и через 3 месяца после начала терапии.

В качестве основных критериев эффективности использовали: достижение контроля БА (критерии GINA) через 4 и 12 недель терапии; долю пациентов, не имевших обострений в течение 12 недель; общее количество бессимптомных дней. Рассчитывали коэффициент «затраты/эффективность» (CER) по каждому критерию эффективности для каждого из режимов фармакотерапии.

Оценивали только прямые затраты, которые включали в себя стоимость базисной терапии, средств симптоматической терапии, затраты на госпитализацию в связи с обострениями. Показатели эффективности и затраты были пересчитаны на 100 пациентов.

Информацию о затратах на лекарственную терапию получили из Государственного реестра предельных отпускных цен (<http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>); стоимость 1 суток госпитализации в связи с обострением бронхиальной астмы — из Генерального тарифного соглашения в сфере обязательного медицинского страхования Волгоградской области от 29.03.2013 г.

Статистическую обработку всех результатов исследования проводили с помощью пакета программы

Таблица 1

Исходная характеристика групп

Показатель		1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 25)
Возраст (M ± σ), лет		14,04 ± 2,25	14,16 ± 2,27
Пол, мальчики/девочки		17/8	19/6
Рост (M ± σ), см		161,2 ± 15,16	160,68 ± 12,42
Вес (M ± σ), кг		51,84 ± 12,7	53,24 ± 12,62
Дневные симптомы (Me, LQ-UQ), кол-во/нед.		2 (2-4)	3 (2-4)
Ночные симптомы (Me, LQ-UQ), кол-во/нед.		1 (1-2)	1 (1-2)
Потребность в БКД (Me, LQ-UQ), число доз/нед.		4 (3-5)	4 (4-5)
Бессимптомные дни (Me, LQ-UQ), число дней/нед.		3 (2-4)	3(2-3)
Исходная базисная терапия, n	1-я ступень: без терапии	4	4
	2-я ступень: АЛТР/ндИГКС	1/10	2/9
	3-я ступень: сДИГКС /ндИГКС+ДДБА	1/9	2/8
Исходный контроль БА	Неконтроль, n	9	10
	Частичный контроль, n	16	15

BIOSTAT. Для межгрупповых сравнений использовали критерий Манна-Уитни, критерий χ^2 , критерий Фишера. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне 4-недельного курса терапии Магне В6 форте уровень эритроцитарного магния через 12 недель наблюдения статистически значимо ($p < 0,001$) увеличился на 15,7 % по сравнению с исходными показателями и стал выше 1,65 ммоль/л у 80 % пациентов 1-й группы. Во 2-й группе уровень дефицита магния сохранился на исходном уровне. Концентрация магния в плазме крови через 12 недель не отличалась как между группами, так и внутри групп относительно исходных показателей.

Анализ затрат на лечение пациентов различными режимами терапии представлен в табл. 2.

Суммарные затраты на фармакотерапию за 4 недели в 1-й группе были на 41,7 % выше, чем во 2-й группе (197412,72 р. против 115074,32 р.), что было связано с высокой стоимостью коррекции дефицита магния (110880 р.). При этом во 2-й группе за этот период затраты на госпитализации и симптоматическую терапию были выше на 41,2 и 12,9 % соответственно, чем у пациентов 1-й группы. Затраты на базисную терапию между 1-й и 2-й группами через 4 недели были сопоставимы.

Через 12 недель наблюдения суммарные затраты были на 32,9 % ниже в 1-й группе и составили 287325,48 р. и 428445,2 р. в 1-й и 2-й группах соответственно. В 1-й группе в структуре затрат преобладали расходы на базисную терапию – на их долю пришлось 48,1 % (138226,12 р.) в 1-й группе. Во 2-й группе затраты на базисную терапию в абсолютных значениях были сопоставимы с 1-й группой, но их доля составила всего 32,4 % (138972,96 р.).

Максимальные различия между группами за 12 недель наблюдения были установлены по затратам на госпитализации для лечения обострений. За 12 недель терапии данные затраты во 2-й группе оказались в 2 раза выше, чем у пациентов 1-й группы (287136 р. против 147556 р.). Затраты на симптоматическую терапию в 1-й группе на фоне коррекции сопутствующего дефицита магния также были через 12 недель терапии на 34 % ниже, чем во 2-й группе.

Общее количество бессимптомных дней в 1-й группе на фоне коррекции сопутствующего дефицита магния (1412/2100) через 12 недель терапии было достоверно ($p < 0,05$) большим, чем в 2-й группе (1294/2100).

Доля пациентов, которые достигли контроля через 12 недель терапии, в 1-й группе была статистически значимо ($p = 0,038$) больше (20/25), чем в 2-й группе (12/25) (рис.).

Таблица 2

Затраты на лечение 100 детей с неконтролируемой БА в течение 12 недель при использовании различных фармакотерапевтических режимов, р.

Виды затрат	1-я группа Базисная терапия + Магне В6 форте		2-я группа Базисная терапия	
	4 нед.	12 нед.	4 нед.	12 нед.
	Базисная терапия	45821,68	138226,12	46324,32
Симптоматическая терапия	831,04	1543,36	954	2336,24
Госпитализации	39880	147556	67796	287136
Коррекция дефицита магния	110880	0	0	0
Итого	197412,72	287325,48	115074,32	428445,2

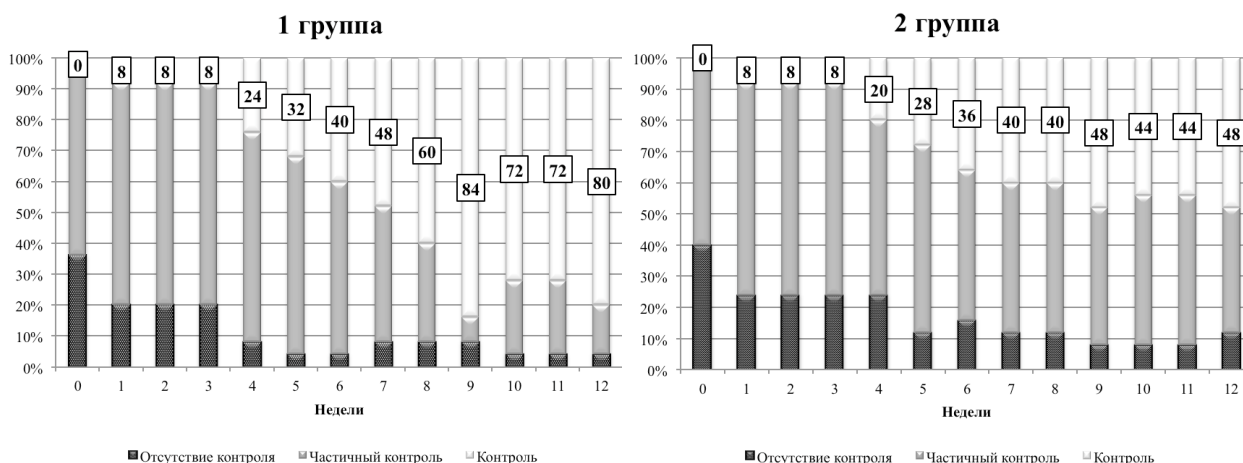


Рис. Динамика достижения контроля над БА при использовании различных фармакотерапевтических режимов

Доля пациентов, у которых за 12 недель наблюдения не развилось обострений БА в 1-й группе была выше (21/25), чем во 2-й группе (17/25).

При расчете коэффициента CER (табл. 3) было установлено, что в группе 1 для достижения одного случая контролируемого течения через 12 недель терапии

потребовалось на 59,7 % меньше затрат денежных средств, чем во 2-й группе. Затраты на достижение 1 случая без обострений в течение 12 недель наблюдения в группе 1 также были меньше, чем в группе 2 (на 45,7 %). Стоимость одного бессимптомного дня за 12 недель терапии была ниже в 1-й группе на 69,9 %.

Таблица 3

Коэффициент CER (р./ед. эффективности) для различных режимов фармакотерапии

Единица эффективности	1-я группа Базисная терапия + Магне В6 форте	2-я группа Базисная терапия
Достижение 1 контролируемого течения (4 недели терапии)	8225,53	5753,72
Достижение 1 контролируемого течения (12 недель терапии)	3591,57	8925,94
Достижение 1 случая без обострений в течение 12 нед.	3420,54	6300,67
1 бессимптомный день (12 недель терапии)	49,86	164,04

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, коррекция сопутствующего дефицита магния повышает эффективность базисной терапии БА у детей и позволяет снизить расходы на достижение единицы эффективности лечения (достижение 1 случая контроля БА; стоимость 1 случая без обострений; стоимость одного бессимптомного дня) и является экономически целесообразным.

ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева Н. В., Приходько А. Г. Фармакоэкономика базисной терапии бронхиальной астмы (обзор литературы) // Бюллетень. — 2009. — № 3.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 3-е изд., испр. и доп. — М.: Атмосфера, 2008. — 108 с.
3. Петров В. И., Смоленов И. В., Пономарева Ю. В. и др. // Аллергология. — 2003. — № 1. — С. 1—10.
4. Харитонова М. В., Желтова А. А., Иежица И. Н. и др. // Вестник Оренбургского государственного университета. — 2011. — № 15. — С. 156—157.
5. Bede O., Nagy D., Suranyi A., et al. // Inflamm Res. — 2008. — Vol. 57 (6). — P. 279—86.

6. Bede O., Suranyi A., Pinter K., et al. // Magnes Res. — 2003. — Vol. 16 (4). — P. 262—270.

7. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. www.ginaasthma.com

8. Liang R. Y., Wu W., Huang J., et al. // J Asthma. — 2012. — Nov. 8.

9. Mazur A. L., Maier J. A., Rock E., et al. // Arch Biochem Biophys. — 2007. — Vol. 458 (1). — P. 48—56.

10. Mohammed S., Goodacre S. // Emerg Med J. — 2007. — Vol. 24 (12). — P. 823—830.

11. Nowacki W. L., Malpuech-Brugere C., Rock E., et al. // Magnes Res. — 2009. — Vol. 22 (2). — P. 93—96.

12. Thomas M. L., Gruffydd-Jones K., Stonham C., et al. // Prim Care Respir J. — 2009. — № 18 (2). — P. 83—88.

13. Schenk P., Vonbank K., Schnack B., et al. // Clin Pharmacol Ther. — 2001. — Vol. 69 (5). — P. 365—371.

Контактная информация

Шишиморов Иван Николаевич — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: drshishimorov@gmail.com