

Банаева М.К.

ФЕРРОТЕРАПИЯ: ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

Целью настоящей работы явилось изучение привычной практики назначения ферросодержащих препаратов в амбулаторной практике и определение объективных параметров выбора лекарств на основе сравнительного изучения их эффективности и переносимости у больных железодефицитной анемией в возрасте от 15 до 72 лет. Препаратами, которые наиболее быстрее приводили к динамике гематологических показателей явились сорбифер дурулес, ферро-фольгамма, актиферрин. Замечено, что поддерживающая терапия достигает максимального эффекта при использовании препаратов, которые применялись для базисной терапии. Установлено, что чем старше возраст пациента, тем ферротерапия должна проводиться более длительно (в среднем плюс 2 недели).

The purpose of this research - studying in the present practice of appointment of preparations which contain iron in out-patient practice and definition of objective parameters of a choice of medicines on the basis of comparative studying of their efficiency and shipping at patients suffering from Iron Deficiency Anemia (IDA), at the age from 15 till 72 years. Preparations which most led to dynamics Hematological indicators faster were SORBIFER DURULES, FERRO-FOLGAMMA, AKTIFERRIN. It is marked that supporting therapy reaches the maximum effect at use of preparations which were applied to basic therapy. Find out that then older the patient; that iron therapy should be more longer (on the average plus of 2 weeks).

Целью настоящего фрагмента исследования явилось изучение привычной практики назначения ферросодержащих препаратов в амбулаторной практике и определение объективных параметров выбора лекарств на основе сравнительного изучения их эффективности и переносимости у больных железодефицитной анемией. Под наблюдением находилось 162 пациента (68 мужчин и 94 женщин) в возрасте от 15 до 72 лет (средний возраст – $48,2 \pm 1,5$ года) с анемией средней степени тяжести. Критериями включения в группу наблюдения служили: снижение гемоглобина ($Hb < 90$ г/л), наличие гипохромии (цветовой показатель $< 0,85$) и микроцитоза, снижение уровня сывороточного железа менее нижней границы нормы (по использованной методике < 10 мкмоль/л для женщин и $< 12,5$ мкмоль/л для мужчин). Критериями исключения служили: наличие онкологического заболевания, дефицит витамина B_{12} , лейкопения, лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, ретикулоцитоз, тромбоцитопения и увеличение СОЭ, проводившиеся гемотрансфузии при тяжелой постгеморрагической анемии, сопутствующая лекарственная терапия, влияющая на всасывание железа. В среднем по

группе уровень гемоглобина был снижен до $84,2 \pm 0,6$ г/л, средняя длительность анемии составила $1,9 \pm 0,2$ года. Причины анемии: острая или хроническая кровопотеря в 42,7% случаев, нарушение всасывания в 34,1 %, другие или комбинированные причины в 23,2 % случаев.

Фармакотерапия железосодержащими препаратами (Ферро-Фольгамма, Фенюльс, Актиферрин Композитум, Ферроплекс, Сорбифер Дурулес, Тардиферон, Феррум-Лек, Тотема) была проведена в 8 группах пациентов (в среднем каждая группа включала по 20 чел.), причем в каждой группе анализировались эффективность, переносимость и стоимость лечения. В данном фрагменте работы представлены сравнительные клинико-экономические показатели. По анализируемым препаратам был предпринят клинико-экономический анализ. Так, несмотря на относительные существенные затраты на лечение «Ферро-Фольгаммой» (на 1 пациента 2899,90 тенге на курс), на 100 пациентов соответственно 289 990 тенге, лекарство зарекомендовало себя как эффективное, безопасное, хорошо переносимое. Аналогичные данные по оценке препарата мы обнаружили в литературных данных. Второе место по эффективности, переносимости и фармакоэкономическим выгодам занял «Фенюльс» - затраты минимальные (в среднем 432 тенге на курс терапии), препарат наиболее приемлимый для лечения нетяжелых форм ЖДА в амбулаторных условиях. Что касается препарата Актиферрин Композитум, он практически не уступает первому лекарству по клинической эффективности, переносимости, а по стоимости занимает очень выгодную позицию. Сорбифер Дурулес не уступал как по клинической эффективности, так и переносимости. Ферроплекс значительно уступает по всем показателям, в т.ч. фармакоэкономическим и не может быть рекомендован для длительной терапии больных. Значительные расходы ожидаются при использовании Тардиферона и Феррум-Лек (пероральной формы), если сопоставить эти данные с клиническими результатами, побочными эффектами, то общая картина не в пользу этих средств. Применение препарата «Тотема» не сопровождается большими расходами на его приобретение, однако клинические результаты не соответствуют желаемым. Результаты клинико-экономического анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Параметры клинико-экономического анализа

Препарат	Раз.доза стоимость 1 мг	Суточ- ная доза	Стои- мость раз. дозы, тенге	Стои- мость сут. дозы тенге	Стои- мость курсовой дозы, тен- ге (60 сут)	Стоимость курсовой дозы в расчете на 100 пациентов
Ферро-Фольгам ма	100 мг стоимость 1 мг = 0,24 тенге	200 мг	24,16	48,30	2899,90	<u>289 990 тенге</u>
Активферрин Композитум	300 мг стоимость 1 мг = 0,03 тенге	300 мг	10,48	10,48	628,80	6 2 880 тенге
Сорбифер Дурулес	100 мг стоимость 1 мг = 0,075 тенге	200 мг	7,5	15	900,00	90 000 тенге
Ферроплекс	100 мг стоимость 1 мг = 0,045 тенге	300 мг	4,54	13,62	817,20	81 720 тенге
Фенюльс	100 мг стоимость 1 мг = 0,144 тенге	100 мг	7,2	7,20	432,00	43 200 тенге
Тотема	100 мг стоимость 1 мг = 0,053 тенге	200 мг	5,30	10,60	636,00	63 600 тенге
Тардиферон	160 мг стоимость 1 мг = 0,18 тенге 80 мг	320 мг	29,13	58,26	3495,99	<u>349 599 тенге</u>
Феррум-Лек (жевательные таблетки)	100 мг стоимость 1 мг = 0,13 тенге	300 мг	13,44	40,32	2419,20	<u>241 900 тенге</u>

Анализ правильности выбора ферропрепаратов проводился на основании информации об их количественном и качественном составе, что особенно важно при выборе лекарства, режима дозирования, кратности, длительности терапии. Так, например, активферрин содержит 34,5 мг элементарного железа, мальтофер (жевательные таблетки) – 100 мг, сорбифер дурулес (таблетки) – 100 мг, тардиферон – 80 мг, тотема – 50 мг, ферроплекс – 10 мг, феррум лек – 100 мг, фенюльс – 45 мг. В выгодном положении находятся препараты, содержащие не менее 100 мг элементарного железа, так как из этого количества из кишечника взрослого человека всасывается 10 мг железа.

Выбор железосодержащего препарата для приема внутрь основывался на количестве двухвалентного железа, наличии в препарате веществ, улучшающих всасывание железа, переносимости препарата, терапевтических и фармакоэкономических характеристиках.

Главной составляющей клинико-экономического анализа качества лекарственного лечения является показатель доступности лекарственных препаратов не только по их стоимости, но и с точки зрения физической доступности - наличия в аптеке. Нами проанализированы 10 аптек г. Алматы и 10 аптек в Алматинской области.

Наиболее доступным (часто продавался) в различных аптеках являются феррум лек, активферрин, сорбифер дурулес, фенюльс и ферроплекс. Необходимо иметь в виду, что данные о физической доступности лекарственного средства являются очень важными при планировании включения тех или иных препаратов в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств и формуляров медицинских учреждений. При расчетах нами предположено, что на курс рационального лечения железодефицитной анемии необходимо 200 мг F^{++} x 21 день (3 недели) = 4 200 мг Fe^{++} . Если

предположить замену ферроплекса (низкие лечебные показатели) на сорбифер дурулес, то на эти деньги можно ввезти в страну дополнительно 988 700 упаковок сорбифера дурулеса (вместо 1 070 200 упаковок ферроплекса) и провести за 10 месяцев 1 170 546 курсов полноценной терапии (за год – 1 410 000), т.е. дополнительно за 20 месяцев – 925 100 курсов, а за год – 1 112 544. Оценка показателя затраты/эффективность проводилась на расчете стоимости лечения различными препаратами с учетом стандартной расфасовки, которая включает количество упаковок, которые реально необходимо приобрести пациенту, чтобы получить число таблеток, соответствующих рассчитанной дозе (28 дней по 200 мг Fe^{++} в сутки). Стандартная расфасовка большинства препаратов не соответствует рекомендуемой схеме лечения: трудно добиться 200 мг в сутки, используя целое число таблеток. Если пациент будет получать курс рекомендуемой профилактической поддерживающей терапии, необходимый для насыщения депо, то ему потребуется еще половина от общего количества, используемого им в течение лечебного курса препарата.

В работе нами рассчитаны показатели общей потребности в препаратах железа у нас в стране. Если предположить, что для коррекции анемии необходимо 200 мг в сутки на протяжении месяца, то на одного больного необходимо 200 x 30 = 6 000 мг (6 г). Умножив это число на число больных взрослых (включая беременных) и подростков (в РК около 130 000), получим примерное количество двухвалентного железа, необходимое для лечения всех больных: 6 x 130 000 = 780 000 г (780 кг). Детям назначается меньшее количество — 100 мг, что на протяжении месяца составит 3 г на больного. Для лечения детей, таким образом, необходимо иметь 3 x 80 000 = 240 000 (240 кг). Итого, потребность в двухвалентном железе для терапии анемии можно оценить в 1020 кг в год, а с учетом необходимости

проведения дополнительного курса “насыщения депо” в объеме 1/2 от лечебного курса — еще 510 кг. Таким образом, исходя из представленных данных по фармакоэпидемиологии, Казахстан нуждается в 1530 кг двухвалентного железа в год. А поступает его реально от 5 тыс. до 8 тыс. кг. Очевидно, что даже при большой приближенности таких расчетов избыток составляет около 6,5 т двухвалентного железа. Это может означать как неточности эпидемиологических данных, так и избыточное, без должных показаний, назначение железа. Эти данные говорят о том, что на железосодержащие препараты затрачивается в 3-4 раза больше средств, чем это необходимо.

Нами рассчитаны критерии и пороговые показатели оценки использования и мониторинга побочных действий конкретных ЛС. По 16 критериям были определены пороговые показатели и их соответствие в реальной клинической практике (табл. 2). Так, во всех случаях анализа обнаружены существенные отклонения от порогов, что свидетельствует о пробелах фармакотерапии и требует применения конкретных мероприятий для устранения данных издержек. Вместе с тем это исследование позволяет выявить те конкретные точки проведения нерационального лечения, проанализировать причины объективного и субъективного характера и принять соответствующие меры для достижения конечной цели – оптимизации лечения больных с ЖДА.

Таблица 2 - Критерии и пороговые показатели оценки использования и мониторинга побочных действий ферропрепаратов

Критерии и показатели	Порог %	Реально % в клин. практике
Обоснование назначения лекарственного препарата:		
1. Верификация диагноза ЖДА	100%	80%
2. Определение пути введения ЛС.	100%	80%
3. Выбор ЛС для приема внутрь	100%	80%
4. Количество двухвалентного железа в ЛС.	100%	60-80%
5. Наличие в ЛС веществ, улучшающих всасывание железа.	80%	50-70%
6. Переносимость ЛС.	80-100%	70-80%
7. Оценка эффективности назначенного ЛС.	100%	70-80%
8. Количество ретикулоцитов через 7-10 дней.	80-100%	65%
9. Величина и темпы прироста гемоглобина каждую неделю	100%	60%
10. Оценка переносимости ЛС.	100%	60%
11. Наблюдение за пациентом, контроль за лечением.	100%	60-70%
12. Длительность насыщающей терапии.	100%	50-60%
13. Темпы прироста гемоглобина.	100%	60%
14. Сроки нормализации уровня гемоглобина	100%	50-60%
15. Клиническая ситуация.	100%	70% ⁰
16. Необходимость поддерживающей терапии: клиническая ситуация.	100%	70%
Показатели результатов лечения:		
1. В амбулаторной карте отмечено улучшение состояния больного.	90-100%	60-70%

На основании фармакоэкономического анализа нами рассчитаны критерии и пороговые фармакоэкономические показатели (по параметру затраты\эффективность) использования ферропрепаратов в амбулаторной практике. Минимальный и максимальный пороговые показатели соответствуют соответственно минимальным и максимальным затратам при применении данного препарата при одинаковой клинической эффективности. Так, исследование показало, что отмечаются значительные отклонения от пороговых показателей в при использовании конкретного ЛС, что говорит о затратной фармакотерапии при условии одинаковых клинических результатов лечения. Так, наименее затратными выступают сорбифер дурулес, актиферрин, фенюльс. Вместе с тем клинические показатели по ферро-фольгамме, феррум-лек, тардиферону при длительном применении достаточно высокие, однако фармакотерапия сверхзатратная. В таблице 3 представлены фармакоэкономические данные при ЖДА средней степени тяжести. Как видно, при нарастании степени тяжести ЖДА затраты на лечение пропорционально повышаются.

Таблица 3 – Критерии и пороговые фармакоэкономические показатели использования ферропрепаратов при ЖДА средней степени тяжести

Критерии и показатели	Порог %	Реально % в клинической практике
ЖДА средней степени тяжести		
1. Фенюльс	10-150%	20-250
2. Актиферрин композитум	15-250%	30-350%
3. Ферроплекс		
4. Сорбифер дурулес	700-1500%	1000-2500%
5. Тотема	10-200%	25-350%
6. Тардиферон	500-800%	700-1000%
7. Ферро-фольгамма	1500-2500%	2500-3000%
8. Феррумлек	500-800%	1500%
	800-1200%	2000%

Фармакоэкономический анализ показывает, что затраты при проведении фармакотерапии при почти близких значениях эффективности терапии значительно отличаются в зависимости от используемого ЛС. Так, у препаратов (фенюльс, актиферрин, сорбифер дурулес, ферро-фольгамма)

при близких значениях эффективности затраты на курсы терапии будут отличаться. А на тардиферон, феррум-лек при хорошей лечебной эффективности затраты ожидаются самые высокие, большие затраты на тотему и ферроплекс при недостаточных клинических результатах. В зависимости от тяжести ЖДА соответственно и расходы на ферропрепараты будут различны. В таблицах приведены результаты анализа и указаны пороговые показатели. Как видно, практически во всех случаях отмечаются существенные отклонения, что говорит о проблемах нерационального выбора ферропрепаратов в амбулаторной практике, незнании клиницистами полной клинико-фармакологической и фармакоэкономической характеристик ЛС.

Препаратами, которые наиболее быстрее приводили к динамике гематологических показателей явились сорбифер дурулес, ферро-фольгамма, актиферрин. Замечено, что поддерживающая терапия достигает максимального эффекта при использовании препаратов, которые применялись для базисной терапии. Установлено, что чем старше возраст пациента, тем ферротерапия должна проводиться более длительно (в среднем плюс 2 недели).

Таким образом, объективизация выбора ферросодержащих лекарственных препаратов должна строго базироваться на клинико-экономических параметрах фармакотерапии и дифференцироваться по критериям использования

конкретных препаратов для конкретных групп населения.

Литература:

1. Бугланов А.А., Тураев А.Т. Профилактика и лечение железодефицитных состояний мультиэлементарным препаратом Тотема. Неврология. 2002; 2: 36–6.
2. Линева О.И., Бугакова И.О. Изучение эффективности препарата тотема в лечении железодефицитной анемии у беременных. Самарский государственный медицинский университет. Самара, 2000.
3. Анемии у детей: диагностика, дифференциальная диагностика, лечение: Пособие для врачей-педиатров и гематологов. Изд. 2-е, дополн. и перераб. М.: МАКС Пресс, 2004
4. Ковригина Е.С., Казанец Е.Г., Карамян Н.А. и др. Исследование метаболизма железа в оценке эффективности ферротерапии ЖДС у беременных. Материалы VI Российского форума "Мать и дитя". М., 2004; с.90-98.
5. Аркадьева Г.В. Диагностика и лечение ЖДА.–М., 1999.
6. Харрисон Г.Р. В кн.: Внутренние болезни. Том 7.– М.: Медицина, 1996, с. 572–587.
7. Мишуков В.И. и соавторы. Новые лекарственные препараты. Выпуск 2.– М., 2002, с.3–6.
8. Дворецкий Л.И. ЖДА. – М.: «Ньюдиамид-АО», 1998.
9. Шехтман М.М. В кн.: Экстрагенитальная патология и беременность. –Медицина, 1987, с.143–155.
10. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М.: Ньюдиамед, 2001; 168 с.
11. Шеффер Р.М., Гаше К., Хух Р., Краффт А. Железное письмо: рекомендации по лечению железодефицитной анемии. Гематол. и трансфузиол. 2004; 49 (4): 40-8.