

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МИЛЬГАММА® У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ

Л.В. Яковлева¹, О.Н. Кириченко²

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Проведена сравнительная фармакоэкономическая оценка одной из стратегий лечения диабетической полинейропатии с использованием препаратов витаминов группы В (В₁, В₆). Определена фармакоэкономическая целесообразность применения комплексного препарата Мильгамма® в терапии диабетической полинейропатии.

Ключевые слова: диабетическая полинейропатия, препараты витаминов группы В (В₁, В₆), водо- и жирорастворимые формы препарата витамина В₁, фармакоэкономический анализ

Согласно экспертной оценке ВОЗ, на ближайшее будущее пандемия диабета — реальная ситуация. Во всем мире количество больных сахарным диабетом (СД) в 2000 г. составило 151 млн человек (6–8% взрослого населения), а на 2025 г. прогнозируется увеличение их численности до 300 млн [10]. Пропорционально росту заболеваемости СД и развития его осложнений возрастают и затраты на лечение, причем только 9% от общей доли расходов приходится на лечение самого СД, а 91% — на коррекцию его осложнений [1,2]. По данным Международного банка развития экономические затраты на лечение СД и его осложнений могут составить от 7–13% бюджета здравоохранения многих стран мира. Приведенная статистика, а также ограниченность финансовых ресурсов обосновывают необходимость оптимизации методов профилактики, диагностики и лечения данной патологии, что, в свою очередь, позволит существенно повысить эффективность затрат на диабетическую помощь. Комп-

лексно оценить, т. е. сравнить применяемые медицинские технологии с позиции их эффективности, безопасности и экономической целесообразности позволяет клинико-экономический анализ.

Необходимость в таких исследованиях возрастает в связи с внедрением в практику здравоохранения стандартов лечения, формуляров и отбором для них препаратов, обладающих оптимальным показателем эффективности затрат.

В терапии таких осложнений СД, как диабетическая полинейропатия (ДП) на протяжении многих десятилетий используются обладающие нейротропными свойствами витамины группы В (В₁, В₆, В₁₂). На сегодняшний день на фармацевтическом рынке витамин В₁ (тиамин) представлен таблетированной жирорастворимой формой (препаратом бенфотиамин и комбинированным препаратом Мильгамма®, «Верваг Фарма ГмбХ и Ко.КГ», Германия) и инъекционной водорастворимой формой (препаратами разных фирм-производителей). По терапевтической эффективности значительными преимуществами обладает жирорастворимая форма тиамин — бенфотиамин [12,13,24,27]. Для определения экономических преимуществ целесообразно провести сравнительную фармакоэкономическую оценку некоторых из существующих в терапии ДП подходов лечения, что и стало целью наших исследований. Объектами исследования явились

¹ Яковлева Лариса Васильевна, д. ф. н., профессор, зав. кафедрой фармакоэкономики Национального фармацевтического университета, г. Харьков. 61002, Украина, Харьков, ул. Мельникова, 12. Тел. +38 (057) 752-03-47. E-mail: FEKnfau@ukr.net.

² Кириченко Ольга Николаевна, к. ф. н., ассистент кафедры фармакоэкономики Национального фармацевтического университета, г. Харьков.

препараты витамина В₁ (его водо- и жирорастворимые формы) и 2 схемы терапии препаратом бенфотиамина.

Цель исследования – сравнительная фармакоэкономическая оценка применения препарата Мильгамма® (100 мг жирорастворимой формы витамина В₁ – бенфотиамина и 100 мг пиридоксина) и парентерально вводимых водорастворимых витаминов группы В (В₁ и В₆) при лечении ДП для обоснования выбора рациональной фармакотерапии.

Задачи исследования:

- проанализировать частоту встречаемости ДП;
- рассмотреть механизмы действия препаратов витамина В₁ при лечении ДП;
- проанализировать доказательную базу эффективности бенфотиамина при ДП;
- определить показатель терапевтической эффективности на основании результатов клинического исследования применения жирорастворимой и водорастворимой форм препаратов витамина В₁ у больных ДП;
- рассчитать стоимость лечения с использованием анализируемых схем лечения;
- оценить эффективность затрат при применении каждой из рассматриваемых схем лечения.

ДП – одно из наиболее распространенных микрососудистых осложнений СД. На момент манифестации СД частота ДП составляет 3,5–6,1%. Спустя 10 лет от начала заболевания, эта патология выявляется у 20–25% больных СД, а через 25 лет – у 55–65% [2]. Очевидно, что с каждым годом для системы здравоохранения и для больного затраты на коррекцию различных проявлений ДП будут увеличиваться. О возможности снижения риска развития микрососудистых осложнений на 50–75% и, следовательно, вероятных затрат с помощью адекватной сахароснижающей терапии [10] свидетельствуют результаты многоцентрового исследования DCCT (The Diabetes Control And Complication Trial DCCT, 1993 г. и 1995 г.). Вместе с тем, по данным общеевропейского исследования (The EURODIAB IDDM Complications Study), не у всех пациентов даже при достижении оптимального гликемического контроля удается приостановить развитие ДП. Так, показано, что у 28% инсулинозависимых пациентов при уровне гликозилированного гемоглобина HbA_{1c} 6,7 ± 1,9% развивалась ДП [29]. Поэтому своевременное назначение препа-

ратов, подавляющих патогенетические механизмы развития ДП, представляет собой задачу, равную по важности достижению гликемического контроля. Остаются актуальными и вопросы ранней диагностики. По выводам экспертной комиссии Международной федерации диабета, скрининг ранних признаков осложнений диабета является экономически выгодным. Данные различных эпидемиологических исследований свидетельствуют о значительной вариабельности показателя частоты развития ДП. Этот показатель, в зависимости от конкретного эпидемиологического исследования, варьирует в диапазоне от 5 до 100% [6, 7]. Столь большие расхождения данных обусловлены как трудностями диагностики, так и различиями в методах диагностики, которые использовались в исследованиях. Так, у больных СД частота нейропатий, выявляемая на основании симптомов, составляет около 25%, а при проведении электромиографического исследования – практически 100%. По данным эпидемиологических исследований, при клиническом обследовании при всех типах СД частота выявляемой ДП составляет около 50% [3, 21, 22]. Конструктивные диагностические и лечебные мероприятия осложнений СД позволят не только избежать ранней инвалидизации, улучшить качество жизни больных в целом, но и значительно сократить индивидуальные и государственные затраты.

Механизмы нейропротекторного эффекта препаратов витамина В₁

Ведущая роль в патогенезе ДП принадлежит глюкозотоксичности длительной гипергликемии, приводящей к образованию промежуточных (недоокисленных) продуктов и дальнейшему метаболическому поражению периферической нервной системы и сосудов. Взаимосвязь между продолжительной гипергликемией и развитием ангио- и нейропатий подтвердили исследования DCCT, UKPDS [5, 9].

Современные стратегии терапии ДП наряду с оптимизацией гликемического контроля предполагают применение препаратов, влияющих на патогенетические механизмы развития микрососудистых осложнений: антиоксидантов [15], тиоктовой кислоты (тиогамма), витаминов группы

симптоматики у больных СД, страдающих болезненной ДП как при монотерапии бенфотиамином, так и при лечении в комбинации с другими витаминами группы В, показано в клиническом исследовании, проведенном группой G. Winkler и соавт. [5,30]. В рамках исследования BEDIP [24] с использованием теста Katzenwadel уже после 3 недель лечения отмечен значительный терапевтический эффект бенфотиамина в дозе 400 мг ежедневно.

Статистически достоверное уменьшение выраженности клинических проявлений нейропатии у страдающих СД, осложненным дистальной симметричной нейропатией, продемонстрировано и в недавно опубликованном исследовании BENDIP (Германия, 2008 г.) [11,27]. Во всех исследованиях подтверждена не только терапевтическая эффективность, но и отмечена хорошая переносимость бенфотиамина больными ДП.

Основываясь на положительных данных клинических исследований, ведущие эксперты в области диабетологии рекомендуют бенфотиамин в качестве препарата патогенетической терапии полинейропатий [13,24,27].

Результаты фармакоэкономического анализа по методу «затраты—эффективность»

При проведении фармакоэкономического анализа использовали результаты клинического исследования по изучению влияния лекарственной формы и путей введения витаминов группы В (В₁ и В₆) на эффективность лечения ДП [12].

По данным клинического исследования под наблюдением находились 70 больных сахарным диабетом II типа, осложненным ДП II стадии (по классификации Dyck et Thomas, 1999 г.) в возрасте от 44 до 70 лет. Критериями включения в исследование служили: преимущественное поражение нижних конечностей, выраженные субъективные проявления сенсорной нейропатии (оценка в баллах по шкале TSS) и наличие не менее двух измененных показателей электронейромиографии (ЭНМГ).

Средний возраст больных составил 59,2 ± 6,7 лет. Средняя продолжительность СД — 11,6 ± 6,4 года. Средняя продолжительность ДП — 3,75 ± 2,05 лет. Мужчин было 15 (22%),

женщин — 55 (78%). Курс лечения составлял 6 недель.

Больные группы А (40 человек) получали препарат Мильгамма®: по 1 таблетке 3 раза в день после еды с достаточным количеством жидкости (100 мг жирорастворимой формы витамина В₁ — бенфотиамина и 100 мг пиридоксина).

Больные группы В (15 человек) проходили лечение водорастворимыми витаминами В₁ и В₆ по 100 мг каждого внутримышечно ежедневно (в/м инъекции тиамин гидрохлорида 5% — 2 мл и пиридоксина 5% — 2 мл).

Больные группы С (15 человек) получали плацебо Мильгамма®: таблетки по схеме группы А.

Динамика клинических проявлений ДП на фоне терапии прослеживалась с помощью трех шкал оценки неврологического статуса и показателей variability сердечного ритма.

Шкала TSS — оценивались боль, жжение, онемение и парестезии в баллах в зависимости от их выраженности и частоты возникновения.

Шкала NIS_{LL} — оценивались в баллах объективные симптомы соматической ДП в ногах — сила различных групп мышц, сухожильные рефлексы, тактильная, болевая, вибрационная чувствительность и мышечно-суставное чувство.

Показатели ЭНМГ — оценивали функциональное состояние периферических нервов в баллах.

Показатели variability сердечного ритма (BCP) позволили оценить в динамике объективные проявления вегетативной дисфункции.

Результаты клинического изучения свидетельствуют об уменьшении выраженности симптомов ДП, что объективно проявлялось статистически достоверным снижением показателя TSS (общая оценка симптомов нейропатии) на фоне

Таблица 2

Показатели эффективности методов терапии больных с ДП (по данным клинического исследования)

Показатели эффективности (изменения по сравнению с исходными данными), баллы			
Группа А — Мильгамма®, таблетки			
шкала TSS	шкала NIS _{LL}	ЭНМГ	BCP
7,1	6,0	4,6	4,3
Группа В — витамины В ₁ и В ₆ , (растворы для инъекций)			
6,2	1,5	0	0,8

Стоимость курса лечения анализируемых методов ДП

Метод лечения	Торговое название	Форма выпуска	Стоимость упаковки, грн.	Стоимость суточной дозы, грн.	Стоимость курса лечения, грн.	
Группа А	Мильгамма®	Таблетки 100 мг, № 60	296,54	14,83	622,86	
Группа В	Тиамин гидрохлорид	5% раствор для инъекций, ампулы, 1 мл, № 10	6,44	1,28	53,76	
	Пиридоксин	5% раствор для инъекций, ампулы, 1 мл, № 10	6,71	1,34	56,28	
	Шприцы	2 мл № 1	0,80	1,60	67,2	
	Стоимость профессиональных услуг среднего медицинского персонала, грн.				10	420
	Общая стоимость курса лечения, грн.					597,24

применения как жирорастворимых, так и водорастворимых препаратов. Объективное клиническое улучшение (по шкале NIS_{LL}) наблюдалось при терапии препаратом Мильгамма® и в меньшей степени — при парентеральном введении водорастворимых витаминов. По ЭНМГ и ВРС благоприятная динамика отмечалась только на фоне бенфотиаминосодержащего препарата, который принимали внутрь.

В дальнейшем для фармакоэкономических расчетов в качестве показателей терапевтической эффективности использовали данные, отражающие динамику улучшения состояния периферической нервной системы и снижения клинических проявлений ДП после лечения по каждой шкале. Динамика клинических проявлений ДП (изменения проявлений ДП по сравнению с исходными данными) по шкалам TSS, NIS_{LL} и по показателям ЭНМГ и ВРС представлена в табл. 2.

Анализ затрат

В расчет стоимости лечения включали затраты, связанные со стоимостью ЛП и вспомогательных средств для введения препаратов (шприцев), а также профессиональных услуг медицинского персонала (процедура введения ЛП). При расчетах использовали среднерасчетную розничную цену на ЛП (среднеоптовая цена по данным «Еженедельника АПТЕКА» + торговая наценка) [16]. Среднерасчетную стоимость медицинских услуг определяли по прейскурантам трех платных поликлиник г. Харькова (табл. 3).

Коэффициент «затраты—эффективность» (КЗЭ), который показывает стоимость единицы эффективности (в случае с ДП — стоимость лечения, позволившего у одного больного с ДП до-

биться уменьшения выраженности симптомов заболевания после курса терапии на один балл), рассчитывали по формуле: коэффициент «затраты—эффективность» = затраты/Еф. Данный коэффициент рассчитывали для каждой из двух изучаемых схем лечения (табл. 4).

По результатам расчетов установлено, что по стоимости курса лечения затраты на препарат Мильгамма® незначительно превышают затраты на парентерально вводимые водорастворимые витамины группы В (тиамин гидрохлорид, 5% раствор для инъекций и пиридоксин, 5% раствор для инъекций), а абсолютно все показатели КЗЭ в группе А, применявшей препарат Мильгамма® (табл. 4), свидетельствуют о более низких затратах на единицу эффективности при применении жирорастворимой формы витамина В₁, что указывает на значительно более высокую эффективность затрат, которая обеспечивается существенно более выраженным клиническим эффектом.

Таблица 4

Показатели эффективности по данным клинического исследования и коэффициент «затраты—эффективность» анализируемых методов лечения

	Группа А — Мильгамма®, таблетки		Группа В — витамины В ₁ и В ₆ (растворы для инъекций)	
	показатели эффективности (Еф), баллы	КЗЭ, грн. на 1 балл	показатели эффективности (Еф), баллы	КЗЭ, грн. на 1 балл
Шкала TSS	7,1	87,72	6,2	96,32
Шкала NIS _{LL}	6,0	103,81	1,5	398,16
ЭНМГ	4,6	135,40	0	—
ВРС	4,3	144,85	0,8	746,55

Следовательно, как с фармакоэкономической, так и с клинической точки зрения терапия препаратом Мильгамма® имеет существенные преимущества и может обеспечить эффективную, безопасную и экономически обоснованную фармакотерапию неврологических осложнений СД.

Полученные фармакоэкономические показатели позволяют осуществить аргументированный выбор оптимального метода лечения ДП с учетом приоритетов и финансовых возможностей конкретного ЛПУ, медицинского страхового фонда или частного лица.

ЛИТЕРАТУРА

- Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Ерохина Е.Н. Роль и место Авандии в профилактике сахарного диабета 2 типа [Электронный ресурс]. URL: http://www.rmj.ru/articles_theme_4_5.htm.
- Верткин А.Л., Аристархова О.Ю., Скотников А.С. Роль современных сахароснижающих и антиоксидантных препаратов в фармакотерапии сахарного диабета 2-го типа и его осложнений // Лечащий врач [Электронный ресурс]. URL: <http://www.vrach.ru>.
- Галиева О.Р., Джанахия П.Х., Мирина Е.Ю. Лечение диабетической нейропатии // Международный неврологический журнал. 2008. № 1 (17). С. 49–53.
- Гурьева И.В. Бенфотиамин и сахарный диабет. Новые механизмы патогенетического лечения [Электронный ресурс]. URL: http://www.rmj.ru/articles_4332.htm.
- Корпачев В.В., Гурина Н.М. Мильгамма®: Комбинированные препараты нейротропных витаминов группы В в лечении диабетической нейропатии // Международный неврологический журнал. 2008. № 5 (21). С. 5–9.
- Кравчун Н.А. Диабетическая полинейропатия // Новая медицина тысячелетия. 2009. № 3. С. 7–13.
- Кравчун Н.А., Казаков А.В. Особенности терапии диабетической полинейропатии (Обзор литературы) // Международный эндокринологический журнал. 2007. № 3 (9). С. 17–20.
- Кравчун Н.А., Липсон В.В., Полторац В.В. Фармакокинетические и фармакодинамические аспекты инновационных комплексных препаратов витаминов группы В // Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя». Тематичний номер. 2009. травень. С. 1–5.
- Лечение бенфотиамином. Мильгамма. Научный обзор. Вераг Фарма ГмбХ и Ко., 2004.
- Мамедов М.Н. Диагностика, профилактика и лечение сахарного диабета и его осложнений (по материалам 19 всемирного конгресса Международной федерации диабета). Кейптаун, ЮАР, 2006. 46 с.
- Маньковский Б.Н. Клинические проявления и подходы к терапии периферической сенсорно-моторной диабетической нейропатии // Ліки України. 2009. № 2 (128). С. 63–66.
- Маркина О.А. Значение лекарственной формы и пути введения витаминов группы В для обеспечения эффективного лечения диабетической полинейропатии // Клиническая фармакология и терапия. 2003. № 2. С. 6–9.
- Мурашко Н.К. Бенфотиамин: Современный взгляд на патогенез и коррекцию сердечно-сосудистых заболеваний // Международный неврологический журнал. 2009. № 2 (24). С. 49–52.
- Оржешковський В. Малій В. Сучасні аспекти діагностики та лікування полінейропатії // Ліки України. 2004. С. 64–68.
- Строков И.А., Строков К.И., Солуянова Т.В. От тиамина к бенфотиамину: современные подходы к лечению диабетической полинейропатии // Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя». 2006. № 17. С. 2–3.
- Аптека online 2009. № 48 (719). URL: <http://www.apteka.ua>.
- Abacioglu N., Demir S., Cakici I. et al. Role of guanylyl cyclase activation via thiamine in suppressing chemically induced writhing in mouse // Arzneimittelforschung. 2000. Vol. 50 (6). P. 554–558.
- Berrone E., Beltramo E., Solimine C., Ubertaini A., Porta M. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose // JBC (Papers in Press). Published on February 1, 2006 as manuscript M600418200.
- Bitsch R. Bioavailability assessment of the lipophilic benfotiamine as compared to a water-soluble thiamine derivative // Ann. Nutr. Metab. 1991. Vol. 35. P. 292–296.
- Boulton A.J.M., Vinik A.I., Arezzo J.C. Diabetic Neuropathies // Diab. Care. 2005. Vol. 28 (4). P. 956–962.
- Dyck P.J., Karnes J.L., O'Brien P.C. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity // Neurology. 1992. Vol. 42. P. 1164–1170.
- Dyck P.J., Litchy W.J., Lehman N.A., Norkanso J.L. et al. Variables influence neuropathic endpoints. The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects // Neurology. 1995. Vol. 45. P. 1115–1121.
- Hammes H.P., Du X., Edelstein D., Taguchi T., Matsumura T., Ju Q., Lin J., Bierhaus A., Nawroth P., Hananek D., Neumaier M., Bergfeld R., Giardino I., Brownlee M. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // Nat. Med. 2003. Vol. 9. P. 294–299.
- Haupt E., Ledermann H., Kopecke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three week randomized, controlled, pilot study (Bedip-study) // International J. Clin. Pharmacol. and Therapy. 2005. Vol. 43 (2). P. 71–77.
- Ledermann H., Widey K.D. Behandlung der manifesten diabetischen polyneuropathie // Therapiewoche. 1989. Vol. 39. P. 1445–1449.
- Schreeb K.H., Freudenthaler S., Vormfelde S.V., Gundert-Remy U., Gleiter C.H. Comparative bioavailability of two vitamin-B1-preparations: Benfotiamine and thiamine mononitrate // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1997. Vol. 52. P. 773–788.
- Stracke H., Gaus W., Achenbach U. et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomized, double blind, placebo-controlled clinical study // Exp. Clin. Endocrinol. Diab. 2008. Vol. 116. P. 1–6.
- Stracke H., Lindermann A., Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy // Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1996. Vol. 104. P. 311–316.
- Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M., Fuller J.H., Plater M., Lonescu Tirgoviste C., Nuber A., Pozza C., Ward J.D. EURODIAB IDDM Study Group Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM complications study // Diabetologia. 1996. Vol. 39. P. 1377–1384.
- Winkler G., Pal B., Nagybeganyi E., Ory I. et al. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy // Arzneim. — Forschung / Drug Research. 1999. Vol. 49 (1). P. 220–224.