

ТҮЙІН

3,5-Дибром-п-фенилантранилқышқылдарыны метил эфирлерінің синтезі, құрылымы және фармакологиялық зерттеулері

Д.А. Алфёрова, И.С. Гриценко, С.Г. Исеев

Ұлттық фармацевтикалық университеті, медициналық химия кафедрa, Харьков қ., Украина

3,5-Дибром-п-фенилантранилқышқылдарыны метил эфирлерінің синтезі жүргізілді. Қосылыстың құрылымы мына элементтік сынамамен дәлелденді, ИК- және ПМР-спектроскопиясы, ал индивидуальділігі хроматография әдісімен. Фармакологиялық зерттеулер нәтижесі, 3,5-дибром-N-фенилантранил қышқылдарының карбоксильді тобының қабынуға қарсы, анальгетикалық және диуретикалық әсерлерін, оған қоса бастапқы қышқылдармен салыстырғанда ұйттылығының жоғарылауын корсетті.

УДК 615.371:616-036.22:616.24-002:616.921.5

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА И ПНЕВМОНИИ В СИСТЕМЕ
ОЦЕНКИ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ (НТА)**

А.С. Немченко, Л.С. Симонян, В.Н. Назаркина

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

АННОТАЦИЯ

Проведена фармакоэкономическая оценка препаратов, используемых для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ. Данный анализ позволил определить оптимальные противовирусные препараты с точки зрения их безопасности, эффективности и экономической целесообразности применения.

Ключевые слова: грипп, пневмония, ОРВИ, фармакоэкономическая оценка, оценка медицинских технологий.

Грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают лидирующее место в мире среди всех инфекционных заболеваний, что составляет 95% всех случаев инфекций [2]. Грипп представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения, которая вызывает тяжелые последствия и приводит к смертельным исходам в группах населения повышенного риска. Эпидемия может оказывать негативное воздействие на экономику в связи со снижением производительности трудовых ресурсов и создавать чрезмерную нагрузку для служб здравоохранения. В районах с умеренным климатом эпидемии гриппа происходят ежегодно в осеннее и зимнее время года. Во всем мире ежегодные эпидемии приводят примерно к 3-5 млн. случаев тяжелой болезни и примерно к 250- 500 тыс. летальных исходов. В некоторых тропических странах вирусы гриппа циркулируют круглый год, достигая одного или двух пиков во время дождливых сезонов.

На лечение гриппа и его осложнений ежегодно в мире расходуется около 14,6 млрд. долл. США. По результатам проведенного нами статистического анализа расходы на лечение каждого случая гриппа в Украине составляет в среднем 272-544 грн. Согласно статистическим данным, в течение года взрослые болеют в среднем около 2-3 раз, дети – до 6-10 раз. Потеря трудоспособности при заболевании гриппом составляет 6-14 дней. Учитывая исключительно высокую заболеваемость (ежегодно гриппом болеет каждый шестой житель Украины) убытки от гриппа для экономики страны растут с каждым годом [4]. Актуальность разработки методологии комплексной фармакоэкономической оценки лечения и профилактики гриппа и ОРВИ в системе НТА обусловлена глобальностью распространения инфекции, изменчивостью и сложностью диагностики возбудителей, высокой вероятностью возникновения осложнений, что приносит значительные экономические убытки как для системы здравоохранения и общества в целом, так и для отдельных больных. Целесообразно рассматривать данную проблему не только как медицинскую, но и как социально-экономическую.

Фармакоэкономическая оценка (ФО) является составляющей общей методологии оценки медицинских технологий (HealthTechnologyAssessments – НТА) и возникает как метод идентификации, исследования и сравнения показателей клинической эффективности и прямых медицинских затрат (стоимости фармакотерапии) в применении медицинских технологий (МТ) с целью прогнозирования их преимуществ для отдельного больного и системы здравоохранения в целом, а также общества в кратко- и среднесрочной перспективе. ФО должна осуществляться в четыре этапа: подготовительный; организационно-аналитический; расчетно-экспериментальный; заключительный (рис. 1).

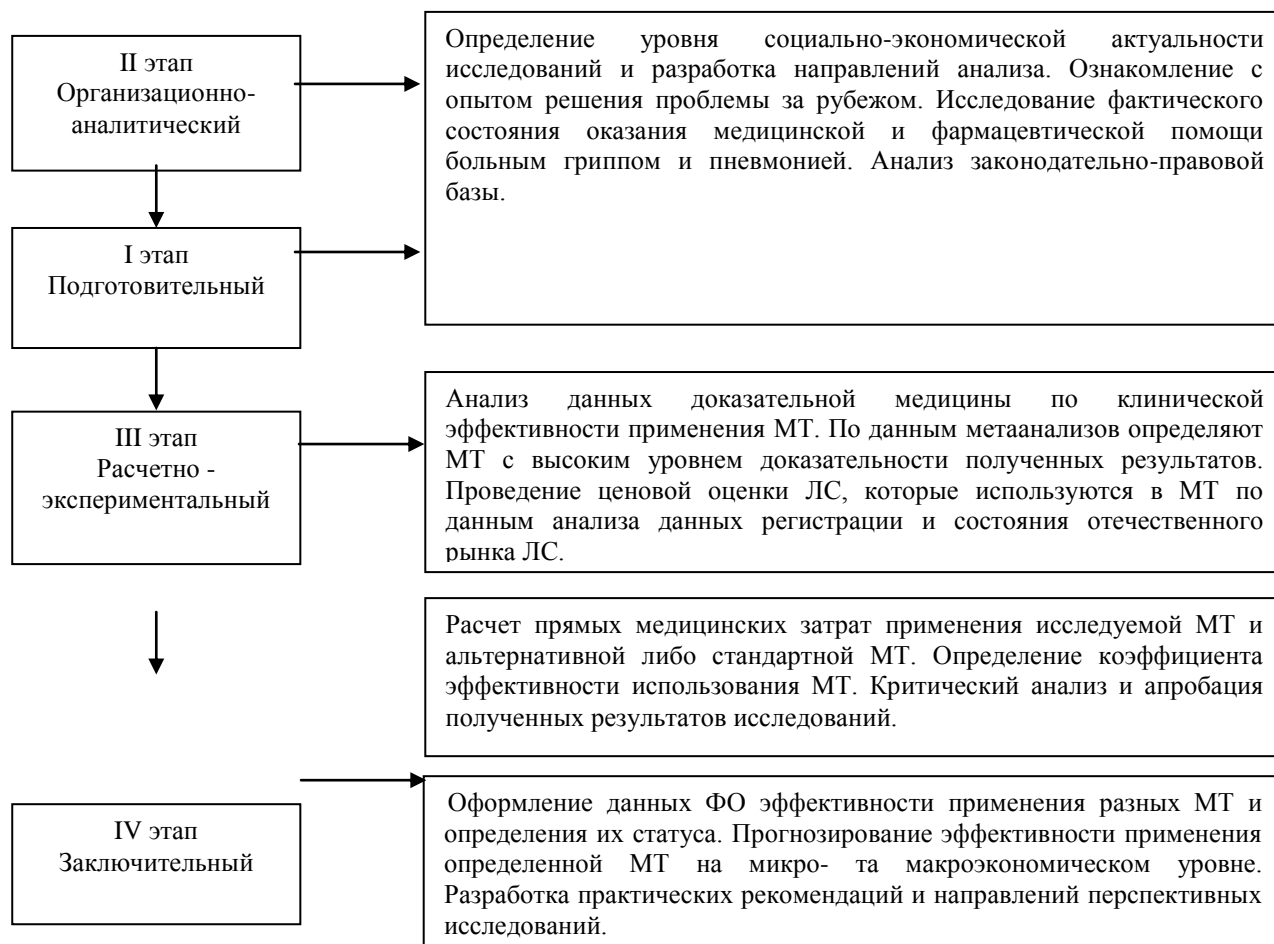


Рис. 1. Основных этапов проведения ФО эффективности применения медицинских (фармакотерапевтических) технологий

Для проведения ФО медицинских (фармакотерапевтических) технологий применяются как основные методы фармакоэкономического анализа (стоимость заболевания, минимизация затрат, затраты-эффективность) так и дополнительные методы (частотный, ABC- и VEN-анализ). Учитывая необходимость мобильного получения результатов фармакоэкономической оценки в условиях асимметрии информации, как правило, не используются методы "затраты - полезность (утилитарность)" и "затраты - выгода (польза)", что обусловлено сложностью их проведения. По оценкам экспертов грипп как непосредственная причина смерти регистрируется лишь в 25% случаев [5]. Это связано с тем, что причиной смерти при гриппе являются осложнения либо обострение фоновой патологии заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной системы. Осложнения гриппозной инфекции отличаются большей частотой (10-15% от всех заболевших гриппом). В их клиническом многообразии ведущее положение (80-90%) занимают острые вирусно-бактериальные пневмонии. Второе по частоте место занимают осложнения со стороны ЛОР-органов (гаймориты, отиты, фронтиты, синуситы), реже – пиелонефриты, пиелоститы, холангиты и др. ВОЗ выделены следующие группы риска: дети грудного и раннего возраста, особенно младше 2 лет; беременные женщины; лица с хроническими заболеваниями, лица в возрасте 65 лет и старше [6].

В России ежегодно регистрируют от 27,3 до 47,2 млн. заболевших гриппом и другими ОРВИ. Убытки от гриппа в России составляют в среднем 10,3 млрд. руб. (около 80% от всех инфекционных заболеваний) [9].

ОРВИ могут быть вызваны различными вирусными возбудителями, которых на сегодня насчитывают более 200 видов (вирусы гриппа и парагриппа, аденовирусы, риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы). Грипп и ОРВИ имеют общие патогенетические механизмы развития, но с целью выбора эффективной схемы лечения и предупреждения осложнений возникает необходимость верификации вируса, для чего проводится лабораторная диагностика с использованием специфических методов: иммунологических, молекулярно-биологических, серологических и вирусологических [10]. Своевременная и надежная диагностика с расшифровкой этиологии ОРВИ необходима не только для обоснования оптимальной схемы лечения и рационального применения лекарственных препаратов, но и для осуществления эпидемиологического надзора за инфекциями. Одной из разновидностей эпидемиологического надзора (ЭН) является дозорный

эпидемиологический надзор (ДЭН), позволяющий оценить эпидемиологическую ситуацию в определенных группах, а также представить эпидемиологическую ситуацию в целом по стране. В большинстве стран Европы рутинный эпиднадзор вообще не проводится, но очень широко внедрен дозорный эпиднадзор за гриппоподобными заболеваниями (ГПЗ / ILI – influenza-like illness) и тяжелыми острыми респираторными заболеваниями (ТОРЗ), которые подкреплены вирусологическими исследованиями. Например, в Греции, Ирландии, Норвегии, Нидерландах, Словакии, Польше и Швейцарии регистрируются только ГПЗ, а в Бельгии, Англии, Северной Ирландии и Эстонии эпиднадзор проводится как за ГПЗ, так и за острыми респираторными заболеваниями (ARI – acuterespiratoryinfection). Однако в некоторых странах данные по уровням заболеваемости вносятся только в эпидемический период [5, 7].

Статистические данные о заболеваемости гриппом и ОРВИ, к сожалению, не отражают реальной ситуации. Это обусловлено рядом причин, в том числе ресурсными возможностями медицинской службы, широкой распространенностью самолечения, диагностическими трудностями, а также несовершенством механизмов регистрации и мониторинга эпидемиологической ситуации на локальном, региональном и национальном уровнях.

На современном этапе сеть дозорного эпиднадзора существует на региональном и национальном уровнях в большинстве стран Европы, что, в свою очередь, позволяет интегрировать эпидемиологические и вирусологические данные. На сегодня, по данным еженедельного бюллетеня Европейского бюро ВОЗ, из 53 стран, принимающих участие в системе эпидемиологического надзора за гриппом, 9 стран (Армения, Грузия, Республика Казахстан, Киргизстан, Республика Молдова, Российская Федерация, Румыния, Сербия и Украина) предоставляют данные дозорного эпиднадзора за ГПЗ и ТОРЗ на сайте Euroflu. Система дозорного эпиднадзора в Грузии и Украине была внедрена в 2007 г., в Казахстане и Киргизстане – в 2008 г., в Молдове, Румынии и Сербии – в 2009 г., в России и Армении – в 2010 г. В системе ДЭН принимают участие определенное количество врачей и медицинских работников, это зависит от страны, в которой проводится надзор, а также от возможностей службы здравоохранения.

Мониторинг распространения различных вирусов гриппа и его эпидемиологических последствий для Европы осуществляется специальной сетью, действующей под эгидой Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (Стокгольм, Швеция) и Европейского регионального бюро ВОЗ (Копенгаген, Дания), в партнерстве с Сотрудничающим центром ВОЗ по справочной информации и исследованиям в области гриппа (Лондон, Соединенное Королевство). Еженедельный электронный бюллетень представляет и интерпретирует данные по активности гриппа в 53 странах, которые направляют свои сведения (клинические и вирусологические данные) в EISS.

Одним из эффективных методов профилактики гриппа является вакцинация населения. Средства, которые расходуются госбюджетом Украины на закупку вакцин ежегодно увеличиваются: 2001 г. – 76 млн. грн., 2005 г. – 106 млн. грн., 2007 г. – 200 млн. грн., 2010 г. – 237 млн. грн., 2011 г. – 243 млн. грн. Финансирование вакцинаций осуществляется за счет городских бюджетов, предназначенных для иммунизации людей, входящих в группы риска. К ним относятся: персонал медицинских, дошкольных и учебных заведений, интернатов, домов ребенка и людей преклонного возраста, а также лица, пребывающие в специализированных коллективах, лица с хроническими заболеваниями (дыхательной и сердечно-сосудистой систем, почек, обмена веществ), беременные. Все остальные слои населения могут сделать прививку от гриппа только за собственные средства [3, 8].

На сегодняшний день проблематичной является массовая химиопрофилактика здоровых лиц в связи с дефицитом химиопрепаратов и их высокой стоимостью. Для контроля над заболеваемостью гриппом необходимо определиться со стратегией и тактикой взаимодополняющего использования вакцин и химиопрепаратов при планировании мероприятий в подготовки к эпидемии. Учитывая особенности патогенетических механизмов развития гриппа и ОРВИ, а также возможности синергического применения различных лекарственных средств, целесообразно выбрать базисный препарат для лечения и профилактики. Следует отметить, что профилактическое использование противовирусных препаратов в целом не рекомендуется ВОЗ. Для профилактики инфекции рекомендуется вакцинация.

Основными критериями выбора препарата являются: прямое противовирусное действие на все типы ДНК- и РНК-содержащих вирусов, воздействие на основные патогенетические звенья развития инфекции, иммунологическое действие без развития рефрактерности иммунной системы. Определяющими факторами выступают также высокая степень безопасности и экономическая доступность препарата. С целью выбора оптимального варианта препарата для лечения и профилактики гриппа нами проанализированы доступные данные о зарегистрированных в Украине лекарственных препаратах, включенных в четвертый выпуск Государственного формуляра лекарственных средств Украины (2012), который включает препараты с доказанной эффективностью, допустимым уровнем безопасности, использование которых является экономически целесообразным [1].

Для проведения сравнительного анализа были отобраны 16 наиболее часто используемых лекарственных препаратов, семь из которых (амизон, амиксин, арбидол, иммустат, лавомакс, назоферон, полиоксидоний) были включены Министерством здравоохранения Украины в обязательный минимальный ассортимент аптек на период угрозы эпидемии гриппа в 2010 г. Анаферон также часто применяется с целью

лечения и профилактики гриппа, но мы не отобрали его для анализа, так как онне включен в Государственный формуляр лекарственных средств. Проведена оценка соответствия препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ в соответствии с предложенными критериями (табл. 1).

Таблица 1- Результаты оценки соответствия препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ основным критериям

Торговые названия препаратов	Характеристики ЛС / соответствие критериям												Итого	
	Прямое противовирусное действие	Широкий спектр (РНК-и ДНК-вирусы)	Ингибитор нейраминидаз вирусоз	Индуктирует эндогенные α- и γ-интерфероны	Не вызыв. рефрактерностииммун. системы	Токсиколог. безопасность для детей	Безопасность при беременности и лактации	Удобство применения	Высокая биодоступность	Детоксикационные,антиоксидантныесв-ва	Синергический эффект с антибиотиками	Ценовая доступность *	«+» - соответствие критериям	«-» несоответствие критериям
Амизон	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	+	5	7
Амиксин	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	+	+	5	7
Арбидол	+	-	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-	6	6
Гропринозин	+	+	-	+	-	+	-	+	-	-	+	+	7	5
Иммунофлазид	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	12	0
Иммустат	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	+	5	7
Кагоцел	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	+	4	8
Лавомакс	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	+	4	8
Назоферон	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	8	4
Полиоксидоний	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+	-	4	8
Протефлазид	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	12	0
Римантадин	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	3	9
Респиброн	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	+	4	8
Рибомунил	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	3	9
Тамивир	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	5	7
Тамифлю	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	4	8

*курс лечения до 250 грн., профилактики – до 120 грн.

Как следует из табл. 1, наивысший балл соответствия получили препараты иммунофлазид и протефлазид. Результаты сравнительного анализа клинико-фармакологических и фармакоэкономических показателей препаратов для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ представлены в табл. 2.

Таблица 2 - Сравнительная характеристика клинико-фармакологических и фармакоэкономических показателей препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ

Торговое название, форма выпуска	Производитель, страна	Фармакотерапевтическая группа	Условия отпуска	Возраст	Стоимость курса, грн. (дол.США)	
					лечение	профилактика
Амизон®(Amizon)табл. 0,25 г или 0,125 г №10 или №20	Фармак, (Украина)	J05AX10противовирусные средства д/системного применения	б/рец	с 6 лет	17-94 (2,07-11,46 дол.)	820 (100 дол.)
Амиксин® IC (Tilorone) табл.0,06 г или 0,125 г № 3, №9	Интерхим (Украина)	L03AX15-иммуностимуляторы	б/рец	с 7 лет	48-144 (5,85-17,56 дол.)	48-144 (5,85-17,56дол)
Арбидол® (Umifenovir) табл. 0,05 г или 0,1 г №10	Фармстандарт-Лекстред-ства (Россия)	J05AX-противовирусное и иммуно-стимулирующее средство	б/рец	с 6 лет	125-300 (15,24-36,58 дол.)	87-174 (10,60-21,21дол)
Гропринозин® (Inosinepranobex) табл. 500 мг №10, №25	Гедеон Рихтер (Польша)	J05AX05-противовирусные средства прямого действия	Rx	с 1 года	97,7-195 (11,91-23,78 дол.)	-
Иммунофла-зид® (Immunoflazide) сироп 2мл (0,0035 мг/мл)/100мл	Луганская фарм.ф-ка (Украина)	J05AXпротивовирусные ср-вапрямого действия	б/рец	от рождения	20-230 (2,43-28,04 дол.)	20-230 (2,43-28,04 дол.)
Иммустат(Umifenovir) табл.100мг.Или50мг№ 10	Дарница (Украина)	J05AX – противовирусное и иммуно-стимулирующее средство	б/рец	с 2 лет	36-144 (4,39 – 17,56 дол.)	25-100 (3,04-12,19 дол.)
Кагоцел®/(Kagocel) табл. 12 мг №10	Ніармедик Плюс (Россия)	J05AX–противовирусные ср-ва д/сист.применения и иммуностимуляторы	б/рец	с 6 лет	83-150 (10,12-18,29 дол)	33-396 (4,02-48,29 дол.)
Лавомакс (Tilorone) табл. 125 мг№ 6, № 10	Нижфарм (Россия)	L03AX15-иммуностимуляторы	б/рец	с 12 лет	58-97 (7,07-11,82 дол.)	116 (14,14)
Назоферон™(Interferon alfa-2b) кап.назальные в фл. по 5 мл	Фармак (Украина)	L03AB05 - интерфероны	б/рец	от рождения	20-70 (2,43-8,53 дол.)	11-32 (1,34-3,90 дол.)
Полиокси-доний (Polyoxydonium)супп., табл., пор.д/пригот. ин.р-ра	НПОПетровакс Фарм, (Россия)	L03AX-цитокиновые иммуномодуляторы	б/рец	с 12 лет	712-1425 (86,8-173,78 дол.)	763-1527 (93,04-186,21 дол.)
Протефлазид (Proteflazide) капл. фл. 0,32мг/ 0,3мг/мл	Фитофарм, Луганская фарм.ф-ка (Украина)	J05AXпротивовирусные средства прямого действия	Rx	от рождения	4,5-81 (0,54-10,0 дол.)	3-95 (0,36-11,58)
Римантадин(Rimantadine) Та бл. 0,05 № 10, №20	Красная звезда, Дарница (Украина)	J05AC02 - противовирусные средства для системного применения	б/рец	с 7 лет	9,5 -15 (1,15 – 1,82 дол.)	9,5 -15 (1,15 – 1,82 дол.)
Респирон (Respibron)табл. №10, №30	BruschettiniS.r.l., (Италия)	J07AX – прочие бактериальные вакцины	б/рец	С 2 лет	102 (12,43 дол.)	305 (37,19 дол.)
Рибомунил (Ribomunyl) табл. №12	П'ерФабрМедикамент Продакшн (Франция)	R07AX – ср-ва, действ.на респиратор-ную систему	Rx	С 6-ти месяцев	-	772 (94,14 дол.)
Тамивир(Oseltamivir) капс.75 мг10	ФК "Здоровье" (Украина)	J05AH02противо-вирусные средства д/системного применения	Rx	с 13 лет	167 (20,36 дол.)	701 (85,48 дол.)
Тамифлю (Oseltamivir) пор.д/сусп.12 мг/мл капс. 30 мг, 45 мг, 75 мг № 10	Ф.Хоффманн-Ля РошЛтд, Швейцария/ США	J05AH02 - противовирусные средства д/ системного применения	Rx	с 1 года	139-348 (16,95-42,43 дол.)	140-1464 (17,07-178,53 дол.)

На основании сравнительного анализа можно сделать вывод о том, что в соответствии с вышеназванными критериями наиболее оптимальными для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ являются препараты протектазида.

Выводы: Предложенная методика фармакоэкономической оценки МТ апробирована на препаратах, используемых для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ. Проведенная фармакоэкономическая оценка лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ позволила определить оптимальные противовирусные препараты с точки зрения их безопасности, эффективности и экономической целесообразности их применения. Результаты проведенной ФО позволят стандартизировать схемы лечения гриппа и ОРВИ с целью рационального использования лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України від 28.03.2012 № 209 "Про затвердження четвертого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності" [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120328_209.html
2. Мамонтов, В.В. Грипп та його профілактика /В.В. Мамонтов. // Газета Запорізька січ. – 2010. – №34. – С.3.
3. Гуцало, Е.В. Вопросы профілактики гриппа в условиях провозглашения новой пандемии. Опыт применения субъединичной вакцины против гриппа «Инфлувак» в группах риска /Е.В. Гуцало. // Лікарські засоби в терапії – 2009. – №3. – С. 75 – 80.
4. Бобильова, О.О. Проблема інфекційної захворюваності залишається актуальною проблемою системи охорони здоров'я та держави /О.О. Бобильова, С.П. Бережнов, Л.М. Мухарська та ін. // Сучасні інфекції. – 2001. – № 1. – С. 4 - 10.
5. Маркова, Т.П. Актуальні проблеми профілактики і лікування грипу /Т.П. Маркова // Медицина і ліки. – 2009. – №10. – С.5.
6. Зайцев, А.А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций /А.А. Зайцев // Лечащий врач. – 2008. – №8. – С. 42–45.
7. Система епідеміологічного надзора за гриппом ЕРБ ВОЗ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.euroflu.org/index_ru.php.
8. Михальчук, В.М. Традиційні та перспективні підходи до профілактики грипу /В.М. Михальчук, В.П. Дівоча., А.І. Гоженко // Актуальні проблеми транспортної медицини - 2009. №1 (15) – с. 50 – 56.
9. Centers for disease control and prevention. Influenza. (Accessed April 2012).
10. Долин Р. Грипп, Внутренние болезни. По Тинсли Р. Харрисону / Р. Долин. Под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера и др. в 2 томах, Пер. с англ. -М.: Практика, 2002. – 388 с.

ТУЙІН

Медициналық технологияларды сараптау жүйесінде тұмау және пневмония емдеуінің фармакоэкономикалық бағасы (НТА)

А.С. Немченко, Л.С. Симонян, В.Н. Назаркина
Ұлттық фармацевтикалық университет, Украина, Харьков қ.

Тұмау және басқа ЖРВИ емдеу және алдын алу үшін қолданылатын препараттарына фармакоэкономикалық сараптау жүргізілді. Бұл анализ, оптималды вирусқа қарсы препаратты оның қауіпсіздігінің, эффективтілігінің және экономикалық тиімділігі жағынан анықтап берді.

Негізгі сөздер: тұмау, пневмония, ЖРВИ, фармакоэкономикалық баға, медициналық технологияларды сараптау.

SUMMARY

Pharmacoeconomic estimation of treatment of flu and pneumonia in the system of health technologies assessments (NTA)

A.S. Nemchenko, L.S. Simonyan, V.N. Nazarkina
National Pharmaceutical University, Kharkov, Ukraine

The pharmacoeconomics estimation of medicines for treatment and prophylaxis of flu and other ORVI is conducted. This analysis allowed to define optimal antiviral medicines depends of their safety, efficiency and financial viability of application.

Key words: flu, pneumonia, ORVI, pharmacoeconomics estimation, health technologies assessments.