

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМИЗАЦИИ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ВКЛЮЧЕНИЕМ ПРОБИОТИКАМария Анатольевна ЛИВЗАН¹, Марина Борисовна КОСТЕНКО²¹ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Росздрава
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12²Министерство здравоохранения Омской области

Добавление пробиотиков к стандартным схемам антихеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью, ассоциированной с НР в стадии обострения, имеющих прогностические факторы неблагоприятного течения раннего постэрадикационного периода с развитием синдрома кишечной диспепсии, оказывает протективное действие в отношении кишечного микробиоценоза. Включение пробиотика как препарата сопровождения стандартного антихеликобактерного лечения является эффективным и целесообразным также с позиций фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность».

Ключевые слова: язвенная болезнь, эрадикационная терапия, пробиотики, фармакоэкономика.

В целом ряде исследований было показано, что добавление пробиотиков к стандартным схемам антихеликобактерной терапии снижает частоту побочных эффектов и повышает приверженность пациентов к лечению [1–3]. Помимо протективного действия в отношении развития синдрома кишечной диспепсии, пробиотики обладают и аддитивным действием с препаратами эрадикационной схемы. Культура или препараты, изготовленные из культур лактобацилл и ряда других микроорганизмов, населяющих пищеварительный тракт человека, могут подавлять жизнедеятельность *Helicobacter pylori* (НР), предупреждать ее адгезию к мембранам клеток и размножение [2, 4]. Наиболее интересной в аспекте изучения клинической и экономической целесообразности сопровождения стандартной эрадикационной терапии пробиотиком является группа пациентов, имеющих факторы риска развития синдрома кишечной диспепсии/диареи, индуцированного приемом антибактериальных средств.

Цель исследования: для оптимизации терапии у больных, имеющих прогностические факторы неблагоприятного течения раннего постэрадикационного периода с развитием синдрома кишечной диспепсии, изучалась эффективность применения пробиотического препарата линекс в качестве препарата сопровождения.

Материалы и методы

В соответствии с целью исследование было проведено в дизайне открытого когортного проспективного рандомизированного (метод простой рандомизации с помощью конвертов).

Критерии включения: больные язвенной болезнью, ассоциированной с НР, в стадии

обострения; наличие не менее двух факторов риска развития синдрома кишечной диспепсии, связанного с приемом антибактериальных препаратов; информированное согласие на участие в исследование.

Критерии исключения: наличие симптомов кишечной диспепсии на момент включения в исследование; сопутствующая патология иммунной и/или эндокринной систем; указание в анамнезе на момент исследования факта приема препаратов, нормализующих микробиоценоз кишечника; указание в анамнезе на момент исследования факта приема иммуномодуляторов.

Минимально достаточный объем выборки был рассчитан по формуле Лера для мощности 80% и двустороннего уровня значимости 0,05 (Петри А., Сэбин К., 2003). При принятии за минимальную стандартизованную разность 0,7 (комбинированная терапия должна снизить риск развития кишечной диспепсии как минимум на 80% в сравнении со стандартной терапией) минимальный размер выборки равен: $N = 16/0,8^2 = 25$.

В соответствии с указанными критериями была сформирована исследовательская когорта из 30 пациентов в возрасте от 21 года до 65 лет (средний возраст 43,5 лет), в том числе 17 женщин и 13 мужчин. Продолжительность заболевания у 2 больных была до 5 лет, у 11 — от 5 до 10 лет и у 17 — 10 лет и более. Стандартная эрадикационная терапия продолжительностью 10 дней препаратами первой линии (омепразол, кларитромицин, амоксициллин) была назначена 16 больным и препаратами второй линии (омепразол, метронидазол, тетрациклин, де-нол) — 14 пациентам.

Ливзан М.А. — д.м.н. проф. зав. курсом гастроэнтерологии

Костенко М.Б. — д.м.н., начальник департамента оказания медицинской помощи взрослому населению

Обследование включало: клиническое наблюдение в динамике, проведение эзофагофиброгастроуденоскопии (ЭФГДС) с взятием гастробиоптатов слизистой оболочки с последующей их гистобактериоскопией и проведением уреазного теста (до и через 4 недели от окончания эрадикационной терапии), копрограмма, бактериологическое исследование кала.

Для обеспечения объективности полученных данных при оценке результатов обследования был применен метод «ослепления».

После включения в исследование больные были рандомизированы (простая рандомизация методом конвертов) на 2 группы. Больные основной группы (15 человек) помимо препаратов эрадикационной терапии получали линекс (2 капсулы 3 раза в день) на протяжении 10 дней, а больные группы сравнения (15 человек) — ту же терапию, но без пробиотика.

Соотношение «затраты — эффективность» нами рассчитывалось по формуле [5] $CEA = (DC + IC)/Ef$, где CEA — соотношение «затраты — эффективность», DC — прямые затраты, IC — непрямые затраты, Ef — эффективность лечения (в данном случае — доля лиц без синдрома кишечной диспепсии, индуцированного проведением эрадикационной терапии).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Омской медицинской академии, всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в нем.

Результаты исследования и их обсуждение

При включении в исследование (табл. 1) у всех пациентов имелись клинические проявления, характерные для диспепсии (боли в подложечной области натошак, у 9 человек — в том числе и в ночное время; чувство тяжести в подложечной области; чувство раннего насы-

щения). До начала терапии нарушений кишечной моторики (поносов либо запоров) не было. Применение метода рандомизации позволило обеспечить равномерное распределение больных по группам сравнения.

Через 7 дней от включения в исследование, при повторном опросе и осмотре, синдром кишечной диспепсии, индуцированный проведением эрадикационной терапии, был отмечен у 14 больных (вздутие — 14, урчание — 11; жидкий стул до 3 раз в сутки — 2, жидкий стул более 3 раз в день — 3).

При этом в основной группе, пациенты которой получали пробиотик, не было зафиксировано возникновение диареи, а вздутие или урчание живота было отмечено лишь двумя больными.

Через 2 недели от окончания антихеликобактерной терапии симптомы кишечной диспепсии сохранялись у 60% больных группы сравнения (9 человек) и не были выявлено ни у одного пациента основной группы, получавших линекс.

Контрольная ФГДС была выполнена через 4 недели от окончания эрадикационной терапии и сопровождалась взятием гастробиоптатов с проведением гистобактериоскопии и уреазного теста. Достижение эрадикации НР было зафиксировано у 13 больных основной группы и 12 — группы сравнения. Следует отметить, что для оценки эффективности пробиотика в отношении эрадикации объем выборки, определенный в данном исследовании, недостаточен. Вместе с тем имеются сообщения о повышении эффективности стандартных схем эрадикационной терапии в случае их комбинации с пробиотиками, а также о самостоятельной антагонистической активности культуры

Характеристика клинической картины больных в динамике под влиянием стандартной терапии и с включением пробиотика

Таблица 1

Показатели	При включении в исследование		Через 7 дней		Через 14 дней от окончания эрадикационной терапии	
	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения
Чувство тяжести в подложечной области, чувство раннего насыщения	2	1	2	3	1	3
Тошнота	1	2	2	2	0	2
Боли в эпигастрии	12	12	3	4	0	1
Вздутие живота	0	0	2	12	0	9
Урчание живота	0	0	2	9	0	7
Жидкий стул до 3-х раз в сутки	0	0	0	2	0	3
Жидкий стул 4-6 раз в сутки	0	0	0	3	0	0

представителей индигенной микрофлоры по отношению к НР, что, безусловно, делает актуальным проведение крупных мультицентровых плацебо-контролируемых исследований для подтверждения этих эффектов.

Полученные нами данные свидетельствует, что комбинация стандартной антихеликобактерной терапии с пробиотиком существенно снижает частоту развития синдрома кишечной диспепсии посредством протективного действия в отношении кишечного микробиоценоза, что повышает приверженность пациентов к лечению.

Включение препарата в схему терапии должно быть обосновано не только его клинической эффективностью и безопасностью, но и экономической целесообразностью. Развитие клинической эпидемиологии (медицины, основанной на доказательствах) привело к формированию новой стратегии принятия административных решений — управлению, основанному на доказательствах. В условиях ограниченного бюджета отечественного здравоохранения стратегия медикаментозной терапии базируется на соотношении «затраты — эффективность», т.е. в первую очередь должны быть рекомендованы к применению препараты с наиболее благоприятным соотношением затрат на лечение и результатов. Актуальность проблемы экономической оценки различных методов лечения больного в настоящее время связана с появлением альтернативных методов лечения заболевания; с появлением новых дорогостоящих медицинских технологий и повышением стоимости медицинских услуг; с относительной ограниченностью денежных средств, расходуемых на здравоохранение; с необходимостью переноса акцента внимания на интересы пациента [5].

В этой связи был проведен фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность» включения пробиотика в качестве препарата сопровождения к стандартной эрадикационной терапии у лиц с прогностическими признаками неблагоприятного течения раннего постэрадикационного периода (высоким риском развития синдрома кишечной диспепсии, индуцированного проведением антихеликобактерного лечения). Анализ «затраты-эффективность» является одним из основных типов клинико-экономического анализа, при котором сравнительную оценку результатов и затрат при двух и более вмешательствах, эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах.

Мы анализировали как прямые затраты на лечение, связанные со стоимостью медикаментозной терапии и минимально необходимого обследования больного НР-ассоциированным заболеванием, так и не прямые (косвенные) затраты, связанные с выплатами по больничному листу и недополучением общественного продукта (табл. 2). Для моделирования косвенных затрат взяты сведения о средней продолжительности случая нетрудоспособности в связи с язвенной болезнью 14 дней, а также данные о выплатах по листу нетрудоспособности и недополучения за этот период общественного продукта (<http://www.gks.ru>).

Одним из компонентов прямых затрат на лечение являются затраты, связанные с покупкой медикаментов. В проведенном исследовании 16 пациентов получали терапию первой линии, затраты на 1 пациента составляют 1666 рублей и 14 пациентов — терапию второй линии, затраты на 1 пациента — 724,2 рубля. Следовательно, средняя стоимость эрадикационной

Таблица 2

Виды затрат на проведение стандартной антихеликобактерной терапии и с включением пробиотика

Вид затрат	Назначение затрат	Цена, руб.
Прямые затраты	Ультоп, 20 мг/капс., 14 капс./упак.	127 — 1 упак., 254 — на курс
	Фромилид, 500 мг/табл., 14 табл./упак.	498 — 1 упак., 996 — на курс
	Хиконцил, 500 мг/капс., 10 капс./упак.	104 — 1 упак., 416 — на курс
	Метронидазол, 25 мг/табл., 10 табл./упак.	7,5 — 1 упак., 45 — на курс
	Де-нол, 120 мг/табл., 56 табл./упак.	344 — 1 упак.
	Тетрациклин, 100 мг/табл., 10 табл./упак.	5,8 — 1 упак., 81,2 — на курс
	Линекс, 32 капс./упак.	390 — 1 упак., 780 — на курс
	Эндоскопическое исследование с гистологическим, гистобактериоскопическим исследованием гастробиоптатов, проведением уреазного теста (по калькуляции Диагностического центра)	1500 — 1 исследование
Непрямые затраты	Выплаты по больничному листу (14 дней нетрудоспособности)	2000
	Недополучение общественного продукта	5750

Примечание: средняя стоимость препарата рассчитывалась исходя из стоимости препарата в аптеках города, <http://www.infomsk.ru>

терапии на 1 больного составляет 1226,5 рубля. Дополнительными затратами на покупку медикаментов у больных основной группы являются затраты на приобретение пробиотика линекс. Прочие прямые затраты на эндоскопическое исследование, на проведение гистобактериоскопии гастробиоптатов, а также на проведение уреазного теста являются одинаковыми для всех пациентов. Косвенные затраты, объединяющие выплаты по больничному листу и недополучение общественного продукта, составляют 7750 рублей. По результатам проведенного исследования (контрольная точка — через 2 недели от окончания эрадикационной терапии) симптомы, характерные для синдрома кишечной диспепсии, были отмечены у 60% больных группы сравнения. Таким образом, эффективность в отношении отсутствия синдрома кишечной диспепсии составляет 40% для больных группы сравнения и в связи с отсутствием синдрома кишечной диспепсии среди больных основной группы — 100%.

Следовательно, СЕА у 1 больного основной группы составила: $CEA = (1226,5 + 780 + 1500 + 7750)/1,0 = 11256,5$ руб.; СЕА у 1 больного группы сравнения: $CEA = (1226,5 + 1500 + 7750)/0,4 = 26191,3$ руб.

Заключение

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что у пациентов, имеющих факторы риска развития синдрома кишечной диспепсии, включение пробиотика как пре-

парата сопровождения стандартного антихеликобактерного лечения является эффективным и целесообразным с позиций фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность».

Литература

1. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. М.: Медпрактика-М, 2003. 412 с.
Isakov V.A., Domaradsky I.V. Helicobacteriosis. М.: «Medpraktika-M», 2003. 412 p.
2. Cremonini F., Di Caro S., Covino M. et al. Effect of different probiotic preparations on anti-helicobacter pylori therapy-related side effects // *Am. J. Gastroenterol.* 2002. 97. (11). 2744–2749.
3. Scaccianoce G., Zullo A., Hassan C. et al. Triple therapies plus different probiotics for *Helicobacter pylori* eradication // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2008. 12. (4). 251–256.
4. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В.Б. и др. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). М.: Ньюдиамед, 2000. 80 с.
Avksentieva M.V., Vorobiev P.A., Gerasimov V.B. et al. Economic evaluation of drug therapy efficacy (pharmacoeconomic analysis). М.: Newdiamed, 2000. 80 p.
5. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Захарченко М.М. *Helicobacter pylori* в составе целостной симбионтной эндоеко системы человека: проблемы и решения. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004. (1). 31–38.
Grinevich V.B., Uspensky Yu.P., Zakcharchenko M.V. Helicobacter pylori in comprehensive whole symbiont endoecosystem of human being: problems and solution // Experimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologia. 2004. (1). 31–38.

PHARMACOECONOMIC JUSTIFICATION FOR ERADICATION THERAPY OPTIMIZATION WITH PROBIOTICS

Mariya Anatol'evna LIVZAN¹, Marina Borisovna KOSTENKO²

¹Omsk State Medical Academy
Lenina 12, Omsk 644043, Russia

²Ministry of Public Health Care of Omsk Region

Probiotics addition to the antihelicobacter therapeutic standard schemes for patients with peptic ulcer disease associated with HP in exacerbation stage having prognostic factors indicating unfavorable course of the early posteradication period with intestinal indigestion development impacts protective effect on intestinal microbiocoenosis. Probiotic addition to the antihelicobacter therapeutic standard schemes is effective and reasonable from the pharmacoeconomic analysis position such as «costs-effectiveness».

Key words: pharmacoeconomic analysis, probiotic, antihelicobacter therapy.

Livzan M.A. — MD, PhD, Professor, Head of the Gastroenterology Course
Kostenko M.B. — MD, Ministry of Public Health Care of Omsk Region