

12. Bishop P. N., Reardon A. J., McLeod D., Ayad S. Extraction and characterization of the tissue forms of collagen types II and IX from bovine vitreous // *Biochem. j.* – 1994. – № 299. – P. 497–505.
13. Cejkova J., Lajda Z. The damaging effect of UV rays below 320 nm on the rabbit anterior eye segment. II. Enzyme histochemical changes and plasmin activity after prolonged irradiation // *Acta. histochem.* – 1995. – Apr. № 97 (2). – P. 183–188.
14. Deguine V., Labat-Robert J., Ferrari P., Pouliquen Y., Menasche M., Robert L. Aging of the vitreous body. Role of glycation and free radicals // *Pathol. biol. (Paris)*. – 1997. – Apr. № 45 (4). – P. 321–330.
15. Gaudric A., Haouchine B., Massin P., Paques M., Blain P., Erginay A. Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography // *Arch. ophthalmol.* – 1999. – № 117. – P. 744–751.
16. Hogg N. Free radicals in disease // *Semin. reprod. endocrinol.* – 1998. – № 16 (4). – P. 241–248.
17. Itakura H., Kishi S., Kotajima N., Murakami M. Vitreous collagen metabolism before and after vitrectomy // *Graefes. arch. clin. exp. ophthalmol.* – 2005. – Oct. № 243 (10). – P. 994–998.
18. Koide K., Zhang X. M., Ohishi K., Usami Y., Hotta Y., Hiramitsu T. Ascorbic acid concentration in rabbit vitreous measured by microdialysis with HPLC-electrochemical detection before and after vitreous surgery // *Exp. eye. res.* – 2006. – May. № 82 (5). – P. 868–873.
19. Kuszak J. R., Sivak J. G., Moran K. L., Scheib S. A., Garner W. H., Ke T. L., Hellberg M. R., Graff G. Suppression of post-vitrectomy lens changes in the rabbit by novel benzopyranil esters and amides // *Exp. eye. res.* – 2002. – Oct. № 75 (4). – P. 459–473.
20. Liu X. C., Wang P., Yan H. A. Rabbit model to study biochemical damage to the lens after vitrectomy: effects of N-acetylcysteine // *Exp. eye. res.* – 2009. Jun. – № 88 (6). – P. 1165–1170.
21. Manzanar L., Jesús del Nozal M., Marcos M. A., Cordero Y., Bernal J. L., Goldschmidt P., Pastor J. C. Oral flavonoids, chromocarb diethylamine salt and cyaninosides chloride, to eliminate lipoperoxidation postvitrectomy // *Exp. eye. res.* – 2002. – Jan. № 74 (1). – P. 23–28.
22. Marcos M. A., Cordero Y., Manzanar L., Gómez E., Del Nozal M. J., Pastor J. C. Inhibition of lipid peroxidation in retinal tissue during vitrectomy. Effect of intraocular irrigating solution BSS plus // *Arch. soc. esp. oftalmol.* – 2001. – Oct. № 76 (10). – P. 605–612.
23. Marklung S. Z. Oxygen toxicity and protective systems // *J. toxicol.* – 1985. – Vol. 23. № 4. – P. 289–298.
24. McCall M. R., Frei B. Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans? // *Free. radic. biol. med.* – 1999. – Apr. № 26 (7–8). – P. 1034–1053.
25. McLeod D., Leaver P. K. Trampolines and triangles. The surgical pathology of the vitreous // *Trans ophthalmol. soc. UK.* – 1977. – № 97. – P. 225–231.
26. Nielsen F., Mikkelsen B. B., Nielsen J. B. et al. Plasma malodialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors // *Clinical chemistry.* – 1997. – Vol. 43. – P. 1209–1214.
27. Ohira A., Ueda T., Ohishi K., Hiramitsu T., Akeo K., Obara Y. Oxidative stress in ocular disease // *Nihon. ganka. gakkai. zasshi.* – 2008. – Jan. № 112 (1). – P. 22–29.
28. Sádaba L. M., Fernández-Robredo P., Rodríguez J. A., García-Layana A. Antioxidant effects of vitamins C and E, multivitamin-mineral complex and flavonoids in a model of retinal oxidative stress: the ApoE-deficient mouse // *Exp. eye. res.* – 2008. – Mar. № 86 (3). – P. 470–479.
29. Sevanian A., Hochtein P. Mechanisms and consequences of lipid peroxidation in biological systems // *Annu. rev. nutr.* – 1985. – Vol. 5. – P. 365.

Поступила 05.05.2014

М. А. МИЩЕНКО, Н. Н. ЧЕСНОВА

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

*Кафедра управления и экономики фармации и фармацевтической технологии
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Россия, 603005, г. Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1;
тел.: (831) 465-09-27, 89065571881. E-mail: maxim_mishchenko@yahoo.com*

В работу в рамках фармакоэпидемиологического исследования включён обзор использования гиполипидемических препаратов с использованием основных индикаторов потребления: стандартной средней поддерживающей дозы (DDD) и назначенной средней поддерживающей дозы (PDD). Фармакоэпидемиологический анализ позволил установить, что при фармакотерапии ишемической болезни сердца у изученной выборки пациентов преимущественно назначались препараты тулип (аторвастатин) в суточных дозах 10 и 20 мг, а также аторис (аторвастатин) в суточной дозе 10 мг. Общая стоимость гиполипидемической терапии 660 пациентов с ишемической болезнью сердца за 2009–2010 гг. составила 440,1 тыс. рублей. Применённые индикаторы потребления показали, что наибольшее значение DDD – у тулипа, PDD – у симгала и симвакарда. Максимальная стоимость DDD – у тулипа, PDD – у зокора.

Ключевые слова: фармакоэпидемиологический анализ, обзор применения лекарственных средств, индикаторы назначения лекарственных средств, установленная суточная доза, назначенная суточная доза.

M. A. MISHCHENKO, N. N. CHESNOKOVA

PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL RESEARCH OF LIPID-LOWERING THERAPY IN ISCHEMIC HEART DISEASE

*Department of management and economics of pharmacy and pharmaceutical technology
Nizhny Novgorod state medical academy,
Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky square, 10/1;
tel.: (831) 465-09-27, 89065571881. E-mail: maxim_mishchenko@yahoo.com*

The pharmacoepidemiological study includes a review of the use of lipid-lowering drugs with the main indicators of consumption – defined daily dose (DDD) and prescribed daily dose (PDD). Pharmacoepidemiological analysis revealed that the pharmacotherapy of ischemic heart disease in a sample of patients studied mainly prescribers Tulip (atorvastatin) at daily doses of 10 and 20 mg, as well Atoris (atorvastatin) in a daily dose of 10 mg. The total cost of lipid-lowering therapy in 660 patients with ischemic heart disease in 2009–2010 amounted to 440,1 thousand rubles. Applied consumption indicators showed that the maximum DDD – at tulip, PDD – at simgal and simvakard. The maximum value of DDD – at tulip, PDD – at zocor.

Key words: pharmacoepidemiological analysis, drug utilization review, indicators of drug prescribing, defined daily dose, prescribed daily dose

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), обусловленные атеросклерозом, являются основной причиной смерти населения России. В структуре смертности от ССЗ на долю ишемической болезни сердца (ИБС) приходится у мужчин 60%, у женщин – 41%, а на долю цереброваскулярных заболеваний – 25% и 39% соответственно. Особенно важно, что эти заболевания возникают у людей работоспособного возраста – от 25 до 64 лет [1]. Основная причина атеросклеротических заболеваний жизненно важных органов и их серьезных осложнений (внезапная смерть, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт и т. д.) – гиперхолестеринемия, а именно специфические изменения липидного спектра крови, характеризующиеся высоким уровнем в крови проатерогенных липидов, их транспортных белков и низким уровнем антиатерогенного холестерина липопротеинов высокой плотности. Нормальный уровень общего холестерина (ХС) в крови наблюдается лишь у 38–42% мужчин и у 36–40% женщин. Существуют медикаментозные, немедикаментозные и хирургические методы дифференцированной коррекции всех имеющихся видов нарушения липидного спектра крови. Но наиболее эффективны в этих направлениях среди всех методов и средств ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), ингибирующие синтез холестерина на уровне образования мевалоновой кислоты, являющейся предшественницей холестерина [2]. Бурный рост количества оригинальных лекарственных препаратов (ЛП)

статинов и их многочисленных аналогов является характерной особенностью современного фармацевтического рынка в России [3]. Поэтому при проведении фармакотерапии врачу приходится решать проблему выбора ЛП, не только основываясь на данных о его клинической эффективности, но и исходя из его реальной стоимости [4]. Всё это говорит о необходимости оптимизации фармакотерапевтической помощи больным ССЗ, в частности с ИБС.

Цель исследования – проведение фармакоэпидемиологического анализа терапии статинами. Для достижения поставленной цели решались следующие задачи: изучение структуры больных по демографическим и клиническим признакам; обзор использования ЛС (Drug Utilization Review); расчёт основных индикаторов потребления ЛС (DDD- и PDD-методы); анализ структуры и характера назначения статинов стационарным больным с ишемической болезнью сердца в 2009–2010 гг.

Материалы и методы

По определению ВОЗ, фармакоэпидемиология (ФЭ) – изучение использования, эффективности и побочных эффектов ЛС у большого числа людей в целях обеспечения рационального и экономически эффективного использования ЛС среди населения, направленного на улучшение состояния пациентов [5]. Цель фармакоэпидемиологии – способствовать рациональному и благоприятному с точки зрения стоимости и эффективности применению наиболее эффективных и безопасных ЛС. Фармакоэпидемиология исследует все

аспекты применения ЛС с акцентом на улучшение использования ЛП и определение «верного ЛС для верного больного». В связи с популяционной направленностью большинство методов, применяющихся в ФЭ, заимствовано из эпидемиологии. В то же время они имеют ряд особенностей по сравнению с классическими эпидемиологическими методами.

Базовые методики ФЭ [6]:

1. Обзор применения ЛС (Drug Utilization Review, DUR). Это описательная методика, которая придаёт структуру развивающимся стандартам; оценке терапии, проводимой в настоящее время; внедряемым мерам специального воздействия; переоценке использования ЛС. Обзор может быть качественным и количественным. Цель количественного обзора – количественная оценка различных аспектов использования ЛС в рамках определённой системы здравоохранения, региона или группы. Результаты исследования обычно используют для принятия решения о закупках ЛС и формировании бюджета по медикаментам. Качественные обзоры включают в себя сбор, анализ и изложение данных по рациональному использованию ЛС. Цель подобных исследований – определение правильности потребления ЛС. Ключевое различие между количественным и качественным исследованием заключается в том, что последнее требует определённых качественных критериев использования ЛС, например, продолжительность терапии, выбор ЛС.

2. Оценка использования ЛС (Drug Utilization Evaluation, DUE) – качественная методика ФЭ-исследования, оценивающая показания, дозы, лекарственные формы, пути введения ЛС с целью улучшения качества фармакотерапии. При оценке использования ЛС должны быть применены индикаторы, позволяющие оценить специфические аспекты поведения медицинского персонала в лечебном учреждении независимо от того, кто и когда проводит оценку. Основные индикаторы назначения ЛС: среднее количество ЛП на 1 человека; процент ЛП, назначаемых по генерическому названию; процент больных, которым назначены антибиотики; процент больных, которым назначены инъекции; процент назначенных ЛС, входящих в списки обязательных ЛП (СОП) или формуляр. В качестве единицы оценки потребления ЛС ВОЗ рекомендовано использование DDD (defined daily dose) – установленная средняя суточная поддерживающая доза ЛС при использовании его по основному показанию у взрослых. Обычно данные о потреблении ЛС представляют как количество DDD/1000 жителей/день, количество DDD/1000 жителей/год (для ЛС, применяющихся короткими курсами), а для стационаров – в виде коли-

чества DDD/100 койко-дней. Как вспомогательные характеристики могут быть использованы: PDD – назначенная суточная доза (prescribed daily dose), MMD – минимальная маркетинговая доза, ED – эквивалентная доза, ADD – средняя суточная доза [5].

Результаты исследования

Исследование проводилось на базе ГУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко». Критериями включения в исследование являлись: возраст пациентов от 18 лет; диагноз – ИБС; приём ЛП из группы статинов; постоянный (в течение всего курса лечения) приём ЛП одного и того же производителя, под одним и тем же торговым наименованием. Данные заносились в индивидуальные регистрационные карты, включавшие 4 раздела: 1) общая информация о пациенте (пол, возраст, место жительства); 2) клиническая информация (основное показание для терапии, факторы риска развития и прогрессирования ССЗ); 3) данные о проводимой терапии (ЛП, суточная доза); 4) критерии эффективности терапии (данные биохимического анализа крови перед назначением ЛП).

Согласно протоколу в исследование были включены 660 больных, находившихся на стационарном лечении в 2009–2010 гг. Средний возраст пациентов составил $60,2 \pm 9,3$ года, из них 33,6% пациентов в возрасте старше 65 лет; 55,2% пациентов – мужского пола. Среди них жителей Нижегородской области – 73,3%, Нижнего Новгорода – 24,2%, других областей и регионов – 2,42%. У 82,1% пациентов в анамнезе отмечена артериальная гипертензия, у 14,5% – сахарный диабет, 16,4% имеют избыточную массу тела, у 21,7% наследственность отягощена по ИБС, 10,8% пациентов в диагнозе имели инфаркт миокарда.

Анализ параметров липидного спектра показал, что 71,5% пациентов имели повышенный уровень ХС (более 5,0 ммоль/л), средний уровень ХС составил 5,98 ммоль/л. Более половины пациентов (63,3%) имели повышенный уровень триглицеридов (более 1,7 ммоль/л); 50,7% пациентов имели пониженный уровень липопротеинов высокой плотности (менее 1 ммоль/л для мужчин и менее 1,2 ммоль/л для женщин).

В качестве гиполипидемической терапии (ГЛТ) за рассматриваемый период назначались 7 различных торговых наименований статинов: препараты симвастатина – вазилип (KRKA, Словения) – 2,1% пациентов, зокор («Merck Sharp & Dohme», Швейцария) – 1,5%, симгал (IVAX, Чехия) – 7,6%, симвакард («Lechiva», Чехия) – 0,8%, симвастол («Armedica S.A./Гедеон Рихтер», Венгрия) – 3,0%; препараты аторвастатина – аторис (KRKA, Словения) – 21,5%, тулип («Lek», Словения) – 63,5%.

Средняя продолжительность лечения в исследуемой выборке составила 16,2±5,4 койко-дня. Большая часть назначавшихся ЛП (98,5%) – дженерики, причём оригинальный ЛП только у симвастатина – зокор.

Анализ стоимости болезни показал, что ежегодные расходы медицинской организации на проведение ГЛТ составили 220 043 руб. (13 257 руб. в сутки), а средняя стоимость ГЛТ 1 пациента – 666,8 руб.

Анализ структуры и характера использования гиполипидемических ЛП (ГЛП) на основе DDD-методологии

Данные о потреблении лекарственных средств представляются в виде показателя DDD на 1000 человек в сутки, рассчитанного по следующей формуле:

$$DDD = \frac{Q \times 1000}{DDD \text{ (мг)} \times N \times 365},$$

где DDD – установленная средняя суточная поддерживающая доза ЛП при его использовании по основному показанию у взрослых на 1000 человек в сутки, мг;

Q – суммарное количество принятого в течение 1 года ЛС, мг;

N – количество пациентов, принимавших ЛП.

В результате анализа структуры и характера использования ГЛП на основе DDD-методологии (табл. 1) выявлено, что наивысшая DDD была у тулипа (в 2009 г. – 3,67 мг, в 2010 г. – 4,75 мг), наименьшая DDD в 2009 г. – у зокора (2,74 мг), в 2010 г. – у аториса (3,31 мг).

Анализ структуры и характера использования ЛС на основе PDD-методологии

В основе PDD-методологии лежит расчет средней назначенной суточной дозы, выведенной на основании репрезентативной выборки назначений. PDD – нестандартная суточная доза, которая позволяет определить среднее ежедневное количество препарата, который был фактически назначен. Расчет производили по формуле:

$$PDD = \frac{(PD_{10} + PD_{20} + PD_{40}) \times 1000}{N \times 365},$$

где PDD – средняя назначенная суточная доза на 1000 человек в сутки, мг;

PD₁₀ – среднесуточная доза для данного ЛС в дозировке 10 мг;

Таблица 1

DDD на 1000 человек/сутки

Лекарственный препарат	DDD, мг		В среднем
	2009 г.	2010 г.	
Зокор	2,74	3,35	3,11
Вазилип	2,87	2,92	2,89
Симвастол	3,11	3,26	3,17
Аторис	3,61	3,31	3,55
Симгал	3,65	3,58	3,62
Симвакард	3,65	3,59	3,63
Тулип	3,67	4,75	4,31

Таблица 2

PDD на 1000 человек/сутки

Лекарственный препарат	PDD, мг		В среднем
	2009 г.	2010 г.	
Симвастол	31,29	32,12	31,86
Аторис	36,13	33,06	35,5
Тулип	36,69	47,53	43,02
Зокор	41,09	50,23	46,58
Вазилип	43,05	43,81	43,55
Симгал	54,79	53,67	53,69
Симвакард	54,79	54,05	54,62

PD_{20} – среднесуточная доза для данного ЛС в дозировке 20 мг;

PD_{40} – среднесуточная доза для данного ЛС в дозировке 40 мг;

N – количество пациентов, принимавших ЛП.

На основании проведенных расчетов было показано, что в большей нестандартной суточной дозе (PDD) в 2009 г. назначали симгал и симвакард (по 54,79 мг), в 2010 г. – симгал (53,67 мг). Наименьшая нестандартная доза – у симвастола (31,29 мг) в 2009 г. и аториса (33,06 мг) в 2010 г. (табл. 2).

Расчет затрат на DDD. Затраты на DDD были рассчитаны как произведение стоимости 1 г ЛП на соответствующее значение DDD. Данные о стоимости ЛП были взяты из прайс-листа регионального дистрибьютора ЛП ЦВ «Протек» по состоянию на 1 января 2013 г. Затраты на DDD составили от 2,05 руб. (у симвастола) до 6,13 руб. (у тулипа). Большая часть затрат пришлось на ГЛТ

препаратами аторвастатина: аториса – 20,3% затрат, тулипа – 24,2%. Меньше всего было затрачено на лечение симвастолом – 8,1% (рис. 1).

Расчет затрат на PDD. Затраты на PDD были рассчитаны как произведение стоимости 1 г ЛП на соответствующее значение PDD. Данные о стоимости ЛП были взяты из прайс-листа регионального дистрибьютора ЛП ЦВ «Протек» по состоянию на 1 января 2013 г. Большая часть денежных средств пришлось на терапию зокором (20,6%), дешевле обошлось лечение симвастолом (6,8%) (рис. 2).

Обсуждение результатов

Проведенный анализ структуры и характера назначений ГЛП показал, что преимущественно назначались препараты аторвастатина – тулип 20 мг и 10 мг (35,3% и 27,7% всех назначений соответственно), аторис 10 мг (15,5%), реже – препараты симвастатина. Среди них чаще симгал 20 мг (7,27%), реже – симвакард 40 мг (0,15%). При

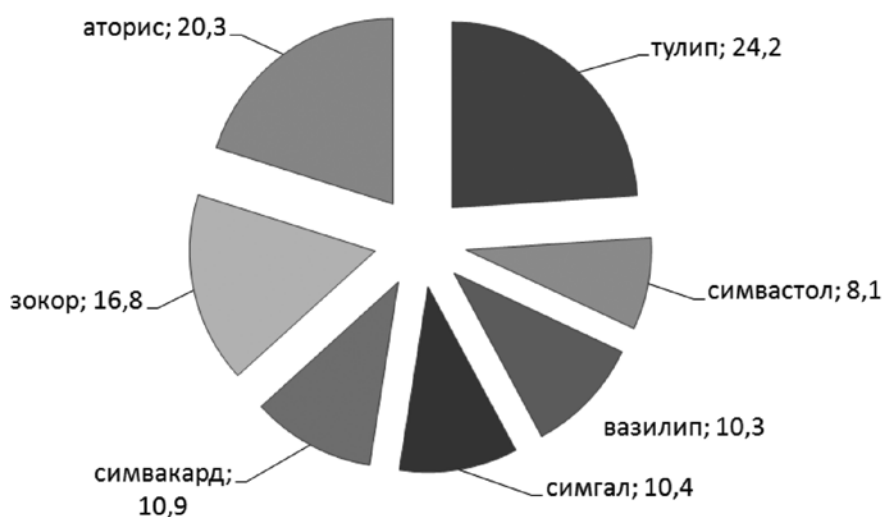


Рис. 1. Доля в затратах на DDD за два года (2009–2010 гг.), %

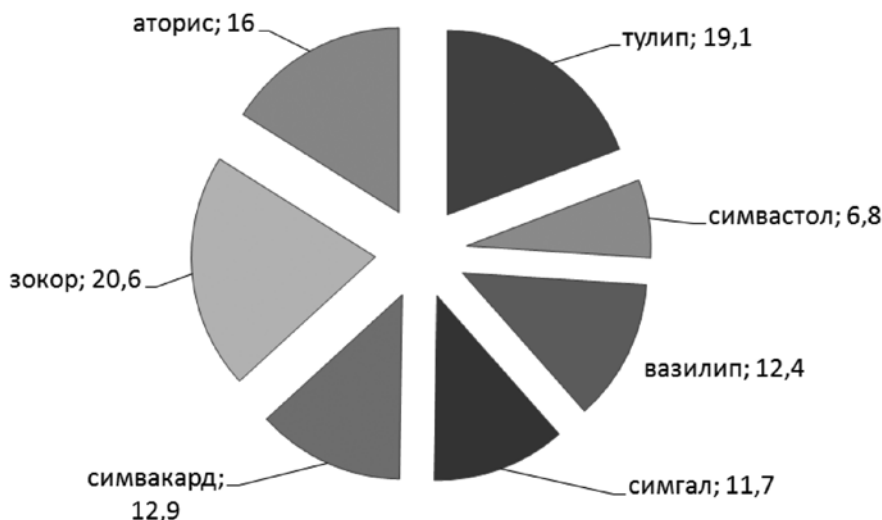


Рис. 2. Доля в затратах на PDD за два года (2009–2010 гг.), %

этом среди назначений только один ГЛП является оригинальным – симвастатин зокор (1,5% всех назначений ГЛП), подавляющее большинство лекарственных препаратов – дженерики (98,5%). Общая стоимость ГЛП за два года составила 440,1 тыс. руб. (232,4 тыс. руб. в 2009 г., 207,7 тыс. руб. в 2010 г.). Средняя стоимость 1 ЛП – 702,2 руб. в 2009 г., 631,2 руб. – в 2010 г. Рассчитанные индикаторы ГЛП показали, что наибольшее значение DDD пришлось на тулип, PDD – на симгал и симвакард; максимальная стоимость DDD – у тулипа, PDD – у зокора.

При назначении терапии лечащим врачам приходится решать проблему выбора ГЛП, не только руководствуясь данными о его клинической эффективности, но и исходя из его реальной стоимости. Основной причиной, ограничивающей применение статинов, является их высокая стоимость [7]. Эту проблему можно решить, с одной стороны, использованием препаратов с более высокой гиполипидемической активностью, что позволяет снизить среднюю стоимость достижения целевых уровней показателей липидного спектра. С другой – использованием препаратов-дженериков, имеющих более низкую стоимость, делающую их доступнее в условиях современного финансирования медицинских организаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мищенко М. А., Кононова С. В. Фармакоэкономический анализ терапии острого инфаркта миокарда // Медицинский альманах. – 2007. – № 1. – С. 62–67.
2. Аронов Д. М. Статины снижают смертность и улучшают течение атеросклеротических заболеваний // Consilium medicum. – 2001. – Т. 1. № 10. – С. 86–87.
3. Лютов Н. Г. Дженерики на фармацевтическом рынке России // Русский медицинский журнал. – 2001. – Том 9. № 24. – С. 1118–1119.
4. Подколотина М. В., Немченко А. С. Фармакоэкономический анализ: проблемы доступности сердечно-сосудистых лекарственных средств // Провизор. – 2000. – № 6. – С. 20–22.
5. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск IX / Под редакцией А. Г. Чучалина, Ю. Б. Белоусова, В. В. Яснецова – М., 2008. – С. 963–966.
6. Introduction to drug utilization research / WHO international working group for drug statistics methodology, WHO collaborating centre for drug statistics methodology, WHO collaborating centre for drug utilization research and clinical pharmacological services. World health organization. – 2003.
7. Мищенко М. А., Кононова С. В. Анализ факторов, влияющих на приверженность к гиполипидемической терапии // Медицинский альманах. – 2014. – № 1 (31), март. – С. 95–98.

Поступила 03.06.2014

**Г. М. МОГИЛЬНАЯ¹, В. М. ДУРЛЕШТЕР²,
В. Л. МОГИЛЬНАЯ³, В. В. ИГНАТЕНКО³**

МУЦИНЫ В ОЦЕНКЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ОПУХОЛИ

¹Кафедра гистологии с эмбриологией,

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4;

²кафедра хирургии № 1 ФПК и ППС КубГМУ,

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,

Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2;

³клиника «Екатерининская»,

Россия, 350061, г. Краснодар, ул. Одесская, 48. E-mail: doctor4445@mail.ru

В статье проанализированы результаты гистологического исследования биоптатов, взятых у 111 пациентов из различных отделов желудочно-кишечного тракта. Материал был изучен после окраски срезов с помощью комплекса гистохимических методов, принятых для избирательного выявления муцинов. В проведенном нами исследовании мы выявили гистохимические и иммуногистохимические метки трансформации метаплазии в дисплазию и аденокарциному для пищевода, желудка и толстой кишки.

Ключевые слова: гистохимический, иммуногистохимический анализ слизистой оболочки пищевода, желудка, толстой кишки.

**G. M. MOGILNAJA¹, V. M. DURLSHTER²,
V. L. MOGILNAJA³, V. V. IGNATENKO³**

MUCINS IN ASSESSMENT OF TUMORAL BIOPOTENTIAL