

УДК 616.234-002-085

Н.В. БЕЗДЕТКО, д. мед. н., професор

/Национальный фармацевтический университет, Харьков/

## Клинико-экономический анализ симптоматической терапии больных острым бронхитом различными мукоактивными препаратами

### Резюме

В статье приведены результаты фармакоэкономической оценки различных мукоактивных препаратов для обоснования рационального выбора средства симптоматической терапии кашля при острых респираторных инфекциях с поражением трахеобронхиального дерева. Объектом сравнительной оценки явились монопрепараты амброксола и комплексный мукоактивный препарат Аскорил. Показаны клинико-экономические преимущества применения комбинированных препаратов для лечения бронхолегочных заболеваний. Отмечено, что комбинированные препараты позволяют повысить комплаентность пациентов к лечению.

**Ключевые слова:** фармакоэкономическая оценка, бронхолегочные заболевания, комбинированные мукоактивные препараты

Кашель – сложный рефлекторный акт, возникающий как защитная реакция в ответ на раздражение воздухоносных путей каким-либо агентом (слизь, мокрота, химические вещества и др.) и направленный на очищение дыхательных путей.

Кашель – один из основных признаков как острых, так и хронических воспалительных процессов дыхательной системы. Он принадлежит к числу симптомов, очень часто встречающихся во врачебной практике. Среди причин, заставляющих обращаться к врачу, кашель находится на пятом месте, а среди симптомов, обусловленных патологией респираторной системы, – на первом [1, 2]. Для симптоматического лечения кашля в настоящее время используются мукоактивные препараты, содержащие либо одно действующее вещество, либо комплекс различных биологически активных веществ, воздействующих сразу на несколько звеньев патогенеза кашля [3, 4].

Аскорил – комбинированный препарат, обладающий отхаркивающим, муколитическим и бронхолитическим действием. В состав Аскорила входят сальбутамол, бромгексина гидрохлорид, гвайфенезин (в сиропе Аскорил содержится еще рацементол), способные влиять на ведущие механизмы патогенеза кашля при инфекционном воспалении трахеобронхиального дерева – мукостаз и бронхоспазм. В ряде отечественных и зарубежных исследований показана высокая эффективность Аскорила при лечении кашля как у взрослых, так и у детей [5–10].

**Цель исследования:** фармакоэкономическая оценка различных мукоактивных препаратов для обоснования рационального выбора средства симптоматической терапии кашля при острых респираторных инфекциях с поражением трахеобронхиального дерева.

### Материалы и методы исследования

Объектом сравнительной клинико-экономической оценки явились монопрепараты амброксола и комплексный мукоактивный препарат Аскорил. Использованы фармакоэкономические методы «общей стоимости заболевания» и «затраты/эффективность».

Метод общей стоимости заболевания основан на определении прямых и непрямых затрат, которые несет медицинское учреждение (или пациент) при диагностике и лечении того или иного заболевания. Результаты проведенного лечения при этом не учитываются [11, 12].

Метод «затраты/эффективность» позволяет одновременно оценивать как стоимость альтернативных схем лечения, так и их эффективность [12, 13]. Клинически значимый критерий эффективности лечения выбирается с учетом особенностей каждого конкретного заболевания, а затем для каждой из сравниваемых схем лечения рассчитывается коэффициент эффективности затрат (cost-effectiveness ratio – CER). Чем меньше коэффициент CER, тем меньше затраты на достижение желаемого клинического результата, а следовательно – метод лечения более выгоден с экономической точки зрения.

Расчеты CER проводят по формуле:

$$CER = DC / Ef,$$

где CER – коэффициент эффективности затрат; DC – затраты, связанные с лечением больного; Ef – эффективность лечения, выраженная в единицах, которые соответствуют выбранным критериям терапии.

В данном исследовании в качестве критериев эффективности рассматривали динамику клинико-лабораторных показателей – выраженности кашля по шкале ВАШ ( $CER_1$ ) и показателей функции внешнего дыхания – ФВД ( $CER_2$ ), что допустимо при проведении фармакоэкономического анализа терапии острых заболеваний [12, 13].

Сведения об эффективности симптоматического лечения кашля монопрепаратом амброксола и комплексным препаратом Аскорил у взрослых взяты из прямого (head-to-head) сравнительного рандомизированного исследования, проведенного в Украине [14]. В исследовании приняли участие 99 больных (50 амбулаторных и 49 стационарных) в возрасте от 16 лет и старше, не имеющих хронической патологии дыхательной системы. Группа больных, находящихся на амбулаторном лечении, была разделена на две подгруппы: 1-я подгруппа ( $n=28$ ; средний возраст  $17\pm 1,3$  года) – препарат Аскорил по 1 таблетке 3 раза в сутки; 2-я подгруппа ( $n=22$ ; средний возраст  $17\pm 1,6$  года) – амброксол по 1 таблетке (30 мг) 3 раза в сутки. Больные обеих подгрупп были сопоставимы по полу и возрасту ( $p<0,05$ ).

Вторую группу составили больные, находящиеся на стационарном лечении ( $n=49$ ), с диагнозом «внегоспитальная пневмония, III клиническая группа, ЛН 0–I степени». Согласно назначенной терапии больные также были распределены на две подгруппы, сопоставимые по полу и возрасту ( $p<0,05$ ): подгруппа I ( $n=26$ ; средний возраст  $28\pm 2,4$  года) – препарат Аскорил по 1 таблетке 3 раза в сутки; подгруппа II ( $n=23$ ; средний возраст  $27\pm 2,8$  года) – амброксол по 1 таблетке (30 мг) 3 раза в сутки. Исследуемые препараты назначались на фоне стандартной антибактериальной терапии.

Сведения об эффективности сиропа Аскорил при лечении кашля у детей также взяты из прямого сравнительного исследования, проведенного в Украине. В нем приняли участие 105 детей в возрасте 5–10 лет с острым респираторным заболеванием (ОРЗ). Основная группа получала сироп Аскорил по 5 мл 3 раза в сутки, группа сравнения – монокомпонентный сироп амброксол – по 5 мл (15 мг) 3 раза в сутки [15].

Цена препаратов определялась как средневзвешенная розничная по данным базы «Проксима Рисерч» мониторинга цен в мае 2014 года.

## Результаты и их обсуждение

**Клиническая оценка.** Анализ результатов прямого сравнительного исследования у взрослых показал, что применение препарата Аскорил как у стационарных, так и у амбулаторных больных сравнимо по своей эффективности с монотерапией амброксолом, однако назначение комбинированной терапии обеспечивает более быстрый клинический эффект. На третьи сутки терапии у больных, получавших Аскорил, были выявлены статистически досто-

верные изменения баллов по опроснику LCQ-acute [16] в физическом, психическом и социальном доменах. Изменения ВАШ – выраженности кашля и ВАШ – оценки общего самочувствия к третьему дню терапии были статистически достоверными только в подгруппе пациентов, принимавших Аскорил. Стационарные больные, получавшие Аскорил, продемонстрировали статистически достоверное уменьшение постбронходилатационного прироста объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), что свидетельствует о снижении явлений гиперреактивности на фоне применения комбинированного препарата, содержащего сальбутамол. У больных подгруппы Аскорила статистически достоверными были изменения скоростных показателей мгновенной объемной скорости на разных уровнях форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) [14].

**Таблица 1.** Результаты фармакоэкономической оценки применения таблеток монопрепаратов амброксола и комбинированного препарата Аскорил при острых бронхо-легочных заболеваниях у взрослых

Препарат	Производитель	Цена упаковки, грн.	Цена суточной дозы, грн в сутки на 1 пациента	$CER_1$ грн./1 ед.эф.	$CER_2$ грн./1 ед.эф.
АСКОРИЛ, табл., №20	Glenmark (Индия)	37,95	5,69	47,44	59,7
АМБРОКСОЛА ГИДРОХЛОРИД, табл. 30 мг, №20	Красная звезда, Украина	2,7	0,41	5,15	8,84
АМБРОКСОЛ ЭКСТРА, табл. 30 мг, №20	Астрафарм, Украина	3,67	0,55	7,01	12,01
АМБРОКСОЛ, табл. 30 мг, №20	Тернопольская ФФ, Украина	3,54	0,53	6,76	11,59
АМБРОКСОЛ, табл. 0,03 г, №20	Лекхим, Украина	3,88	0,58	7,41	12,70
АМБРОКСОЛ, табл. 30 мг, №20	Артериум, Украина	3,91	0,59	7,46	12,80
АМБРОКСОЛ-КВ, табл. 30 мг, №20	Киевский витаминный завод, Украина	4,75	0,71	9,07	15,55
АМБРОКСОЛ-ДАРНИЦА, табл. 30 мг, №20	Дарница, Украина	4,86	0,73	9,28	15,91
АМБРОКСОЛА ГИДРОХЛОРИД, табл. 30 мг, №20	Борщаговский ХФЗ, Украина	3,53	0,53	6,74	11,55
АМБРОКСОЛ, табл. 30 мг, №20	Kusum Healthcare, Индия	2,5	0,38	4,77	8,18
ЛАЗОЛВАН®, табл. 30 мг, №50	Boehringer Ingelheim, Германия	90,34	5,42	68,99	118,26
ЛАЗОЛВАН®, табл. 30 мг, №20	Boehringer Ingelheim, Германия	44,1	6,62	84,19	144,33
ФЛАВАМЕД®, табл. 30 мг, №20	Berlin-Chemie/Menarini Group, Германия	31,72	4,76	60,56	103,81
ФЛАВАМЕД®, табл. 30 мг, №50	Berlin-Chemie/Menarini Group, Германия	65,44	3,93	49,97	85,67
ФЛАВАМЕД®, табл. 30 мг, №10	Berlin-Chemie/Menarini Group, Германия	13,17	3,95	50,29	86,20

**Таблиця 2.** Результати фармакоекономічної оцінки застосування монопрепаратів амброксолу та комбінованого препарату Аскорил при гострих бронхолегочних захворюваннях у дітей

Препарат	Виробник	Ціна упаковки, грн.	Ціна суточної дози, грн в сутки на 1 пацієнта	CER <sub>1</sub> , грн/1 ед.эф.
Аскорил експекторант, 100 мл	Glenmark (Індія)	62,49	9,37	27,57
Амброксол 15, 15 мг/5 мл 100 мл	Борщагівський ХФЗ, Україна	15,72	2,36	13,14
Амброксол, 15 мг/5 мл 100 мл	Агрофірма «Ян», Україна	17,30	2,60	14,46
Амброксол, 15 мг/5 мл 100 мл	Тернопільська ФФ, Україна	10,24	1,54	8,56
Амброксол-Вишфа, сироп 15 мг/5 мл 100 мл	Житомирська ФФ, Україна	13,64	2,05	11,40
Амброксол-Здоров'я, 15 мг/5 мл 100 мл	Здоров'я, Україна	17,05	2,56	14,25
Амробене, 15 мг/5 мл 100 мл	Teva, Ізраїль	47,96	7,19	40,07
Лазолван® со вкусом лесных ягод, 15 мг/5 мл 100 мл	Boehringer Ingelheim, Німеччина	58,85	8,83	49,17
Лазолван®, 15 мг/5 мл 100 мл	Boehringer Ingelheim, Німеччина	72,84	10,93	60,86
Флавамед®, 15 мг/5 мл 100 мл	Berlin-Chemie/ Menarini Group, Німеччина	46,77	7,02	39,08

У дітей застосування сиропу Аскорил дозволило в 87,5% випадків купірувати денний та нічний кашель на 5-й день лікування. Уже на 2-е сутки лікування відзначалося достовірне поліпшення мукоциліарного транспорту та відновлення його у 96,6% дітей на 5-й день ОРЗ. По даним спірографії комбінований мукоактивний препарат усуває прихований бронхоспазм з 5-го дня лікування у 87,5% дітей. В цілому, Аскорил зменшував тривалість захворювання на  $2,3 \pm 0,4$  днів, забезпечуючи більш швидку позитивну динаміку тривалості та тяжкості денного та нічного кашлю [15].

**Економічна оцінка.** На фармацевтичному ринку України (по стану на травень 2014 року) представлено 52 монопрепарату з діючою речовиною амброксол у шести лікарських формах (таблетки, капсули, сироп, розчин для перорального застосування, розчин для інфузій, пастилки), вироблених 14 українськими та 9 зарубіжними фармацевтичними підприємствами. Ціни на препарати варіюють у широкому діапазоні – від 0,98 до 92,93 грн. Такий діапазон цін пов'язаний як з наявністю на ринку великої кількості виробників препаратів амброксолу та конкуренцією серед них, так і з різницею дозування та різною кількістю доз в одній упаковці препарату. Тому на першому етапі дослідження була розрахована ціна суточної дози (одного дня лікування) при застосуванні

різних монопрепаратів амброксолу та комбінованого препарату Аскорил. Далі розрахована ціна курсу протикашлевої терапії з урахуванням її тривалості. Результати розрахунків узагальнені в таблиці 1.

Як свідчать представлені дані, ціна суточної дози комбінованого мукоактивного препарату Аскорил у формі таблеток нижче, ніж монопрепарату амброксолу Лазолван, і незначально перевищує ціну монопрепарату Флавамед. Оскільки комбінований препарат Аскорил містить у своєму складі компоненти, що дозволяють впливати одночасно на кілька ланок патогенезу кашлю, тривалість лікування кашлю комбінованим препаратом незначально коротше [14]. В результаті, ціна курсу лікування кашлю препаратом Аскорил нижче, ніж монопрепаратами, такими як Лазолван, Флавамед.

Основною фармакоекономічною проблемою є питання про те, чи варто розглядати альтернативні схеми лікування необхідно розглядати в комплексі з їх ефективністю. Саме ціна досягнутого результату (коефіцієнт ефективності витрат CER), а не величина витрат на проведене лікування, дозволяє судити про економічність цілеспрямованості такої чи іншої схеми терапії. Тому на наступному етапі дослідження була розрахована показник «витрати/ефективність» для комбінованого препарату Аскорил та монопрепаратів Лазолван та Флавамед (див. табл. 1). Встановлено, що в клінічному дослідженні достовірної різниці в динаміці вираженості кашлю у пацієнтів, які приймали препарат Аскорил, відповідає більш низьке значення показника «витрати/ефективність», ніж для монопрепарату амброксолу (CER<sub>1</sub>). Вказана закономірність збереглася і в тому випадку, якщо в якості критерію ефективності використовувалася динаміка показників ФВД (CER<sub>2</sub>).

Аналогічна закономірність відзначена при фармакоекономічному аналізі застосування у дітей у формі сиропу комбінованого препарату Аскорил та монопрепаратів амброксолу. По ціні упаковки та суточній дозі Аскорил поступав лише монопрепарату Лазолван (табл. 2). Однак з урахуванням вираженості та швидкості динаміки кашлю у дітей, які отримували сироп Аскорил, ефективність витрат на лікування (більш низьке значення показника «витрати/ефективність» – CER) була вище при застосуванні комплексного препарату, ніж для монопрепаратів амброксолу Амробене, Лазолван та Флавамед.

Слід зазначити, що отримані результати фармакоекономічних розрахунків мають певні обмеження по наступним причинам:

- оцінка клінічної ефективності препаратів проведена серед обмеженого контингенту пацієнтів;
- ціни на препарати охоплюють обмежений часовий період (травень 2014 року), і через деякий час ситуація на фармацевтичному ринку може змінитися.

Разом з тим, дані про переваги комбінованого препарату Аскорил перед монопрепаратами узгоджуються з даними інших досліджень, в яких показано поєднання

клинических и экономических преимуществ применения комбинированных препаратов для лечения бронхолегочных заболеваний. Отмечено также, что комбинированные препараты позволяют повысить комплаентность пациентов к лечению, соответственно – и его эффективность [17–19].

## Список использованной литературы

1. Клячкина И.Л. Лечение кашля при ОРВИ и гриппе // ПМЖ. – 2012. – №1. – С. 1–7.
2. Assessment and Management of Chronic Cough / McCrory D., Coeytaux R., Yancy W. et al. // Agency for Healthcare Research and Quality (US). – 2013 Jan. – Report No.: 13-EHC032-EF.
3. Геппе Н.А., Снегоцкая М.Н., Пенкина М.В. Алгоритм лечения кашля у детей // Фарматека. – 2014. – №1. – С. 71–75.
4. Management of patients with chronic cough using a clinical protocol: a prospective observational study / O'joo J., Everett C., Mulrennan S. et al. // Cough. – 2013. – Vol. 9. – P. 2–7.
5. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaiphenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaiphenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study / Prabhu Shankar S., Chandrashekhara S., Bolmall C.S., Baliga V. // J. Indian. Med. Assoc. – 2010. – Vol. 108. – P. 313–314, 316–318, 320.
6. Jayaram S., Desai A. Efficacy and safety of Ascoril expectorant and other cough formula in the treatment of cough management in paediatric and adult patients – a randomised double-blind comparative trial // J. Indian. Med. Assoc. – 2000. – Vol. 98. – P. 68–70.
7. Шмелева Н.М. Применение комбинированного мукоурекулатора Аскорил при заболеваниях органов дыхания. // Терапевт. архив. – 2012. – Т. 84, №10. – С. 86–90.
8. Результаты международного многоцентрового неинтервенционного клинического исследования эффективности и безопасности аскорила экспекторанта при лечении кашля, проведенного в Республике Казахстан и в Республике Узбекистан / Нугожин Т.С., Гуляев Л.Е., Еремекбаева Б.А. и др. // Клин. медицина. – 2013. – №6. – С. 50–55.
9. Геппе Н.А., Селиверстова Н.А., Малышев В.С. и др. Причины бронхиальной обструкции у детей и направления терапии // ПМЖ. Педиатрия. – 2011. – №22. – С. 3–6.
10. Клиническая и экономическая составляющие симптоматической терапии остро обструктивного бронхита у детей в условиях стационара / О.В. Жукова, Т.М. Конышкина, С.В. Кононова // Фарматека. – 2012. – №15. – С. 89–95.
11. Pharmacoeconomics: Cost of Illness Studies. / G. Kishore, M. Kuriachan, P. Subash / Hyegeia. – 2009. – Vol. 1, №1.
12. Rascati K. Essentials of Pharmacoeconomics. – Lippincott Williams & Wilkins, 2013. – 310 p.
13. Фармакоэкономика / Яковлева Л.В., Бездітко Н.В., Герасимова О.О. та ін. – Вінниця: Нова книга, 2009. – 208 с.
14. Кашель: патогенетически обоснованный выбор терапии / Т.О. Перцева, Т.В. Киреева, Н.К. Кравченко // Ліки України. – 2013. – №6 (172). – С. 50–55.
15. Ахмад Али М.М. Обоснование применения комбинированных отхаркивающих средств при острых респираторных заболеваниях у детей // Магистрантская работа. – Киев. – 2014. – 87 с.
16. The assessment of quality of life in acute cough with the Leicester Cough Questionnaire (LCQ-acute) / Yousafi N., Let K., Jayaraman B. et al. // Cough. – 2011. – Vol. 7. – P. 4–7.
17. Куликов А.Ю., Ломакин А.В. Фармакоэкономический анализ комбинированных ингаляционных средств для лечения бронхиальной астмы // Качественная клин. практика. – 2006. – №2. – С. 55–59.
18. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial / B. Kemmerich, R. Eberhardt, H. Stammer // Arzneimittelforschung. – 2006. – Vol. 56, №9. – P. 652–660.
19. Effectiveness of Inhaled Combined Corticosteroid/Long-Acting Bronchodilator Treatment in Reducing COPD Exacerbations and Short-Acting Bronchodilator Use / Mapel D., Roberts M., Blanchette C. et al. // J. Clin. Outcomes Manage. – 2013. – Vol. 20. – №2. – P. 60–68.

## Резюме

### Клініко-економічний аналіз симптоматичної терапії хворих на гострий бронхіт різними мукоактивними препаратами

Н.В. Бездітко

Національний фармацевтичний університет, Харків

У статті наведено результати фармакоекономічної оцінки різних мукоактивних препаратів для обґрунтування раціонального вибору засобу симптоматичної терапії кашлю при гострих респіраторних інфекціях з ураженням трахеобронхіального дерева. Об'єктом порівняльної оцінки були монопрепарати амброксолу і комплексний мукоактивний препарат Аскорил. Показано клініко-економічні переваги застосування комбінованих препаратів для лікування бронхолегочних захворювань. Відмічено, що комбіновані препарати дозволяють підвищити комплаентність пацієнтів до лікування.

**Ключові слова:** фармакоекономічна оцінка, бронхолегочні захворювання, комбіновані мукоактивні препарати

## Summary

### Clinical and Economic Analysis of Symptomatic Treatment of Patients with an acute Bronchitis by Different Mucoactive Drugs

N.V. Bezdetko

National University of Pharmacy, Kharkiv

The article adduces the results of pharmacoeconomic evaluation of different mucoactive drugs to substantiate the rational choice of the drug of symptomatic treatment of cough while acute respiratory infections with lesions of tracheobronchial tree. The object of comparative evaluation was ambroxol monopreparations and complex mucoactive drug «Ascoril». There are shown the clinical and economic benefits of administration of the combined drugs for treatment of bronchopulmonary diseases. It is noted that the combined drugs allow the improving the treatment compliance of patients.

**Keywords:** pharmacoeconomic evaluation, bronchopulmonary diseases, combined mucoactive drugs

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.