

А. С. Колбин<sup>2</sup>,  
доктор медицинских наук

Н. Н. Клишко<sup>3</sup>,  
доктор медицинских наук

О. А. Королева<sup>2</sup>

Л. Ю. Молодцова<sup>1</sup>,  
кандидат медицинских наук

<sup>1</sup> Дальневосточный государственный медицинский университет;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет;

<sup>3</sup> Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

# Клинико-экономический анализ эффективности использования Вобэнзима в комбинации с противoinфекционными средствами при инфекционно-воспалительных заболеваниях в гинекологической практике с позиции эффективности и переносимости терапии

Авторами при помощи методов математического моделирования впервые в российских экономических условиях было произведено клинико-экономическое исследование использования Вобэнзима в комбинации с противoinфекционными средствами при инфекционно-воспалительных заболеваниях в гинекологической практике. Исследуемая в моделях популяция, методы лечения, частота исходов и эффективность лечения были сопоставимы с данными из клинических исследований. При анализе полученных результатов, помимо основного анализа, применяли альтернативный сценарий и односторонний анализ чувствительности. В результате было показано, что лечение бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных комбинацией Тержинана и Вобэнзима является более эффективным и менее затратным методом лечения по сравнению с монотерапией Тержиномом или Полижинаксом, что говорит о целесообразности применения именно этой стратегии лечения. Комбинация Тержинана и Вобэнзима обладает высоким профилем безопасности.

## Актуальность

Несмотря на значительные успехи в организации лечебного процесса и медицинского наблюдения женщин репродуктивного возраста, до сих пор остается актуальной проблема лечения вагинитов у беременных [1]. С развитием дисбиотических изменений микробиоценоза влагалища связано возникновение ряда осложнений во время беременности, родах и послеродового периода. Эти состояния в 2–6 раз увеличивают риск развития таких осложнений, как преждевременное прерывание беременности, преждевременное излитие околоплодных вод, хориоамнионит, внутриутробное инфицирование плода, рождение детей с малой массой тела, послеродовые гнойно-септические заболевания [2]. Особенно трудны в лечении сочетанные формы влагалищных

дисбиозов — вагинальный кандидоз и бактериальный вагиноз. Одним из методов лечения данных инфекционных осложнений считают применение системной энзимотерапии в комбинации с противoinфекционными агентами [1, 3–5]. В российской клинической практике наиболее часто применяемым для данных целей энзимным средством является вобэнзим.

Согласно современным рекомендациям по рациональной фармакотерапии, максимальная эффективность и минимальная токсичность лекарственных средств должны сочетаться с наименьшей стоимостью лечения [6]. Перечисленные выше аспекты позволяют оценить такие направления в клинической фармакологии, как фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования.

Основной задачей настоящего клинико-экономического анализа была оценка клинико-экономической целесообразности лечения бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных женщин комбинацией Вобэнзима с противoinфекционными средствами в сравнении с монотерапией противoinфекционными средствами.

## Методы

При методологии клинико-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования», применяемые в Российской Федерации (Общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002) [7]. При проведении экономической оценки целесообразности применения Вобэнзима в комбинации с противoinфекционными средствами при инфекционно-воспалительных заболеваниях в гинекологической практике была использована методология «анализ решения» для построения модели (дерево решений) на основе клинического исследования эффективности Вобэнзима в лечении бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных жен-

щин [1]. Исходя из вариантов лечения, в модели прогнозировали вероятность купирования клинических и микробиологических проявлений бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных, рецидивов инфекции, а также угрозы прерывания беременности. Единицами оценки эффективности были:

1) частота купирования клинических проявлений бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных (в виде исчезновения обильных белей, зуда, дискомфорта, гиперемии и отежности слизистой влагалища);

2) частота купирования микробиологических проявлений бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных (основные критерии — рН вагинального отделяемого более 4,5; положительный аминный тест; выявление «ключевых» клеток при микроскопии влажных неокрашенных препаратов вагинального отделяемого и мазков, окрашенных по Граму);

3) частота рецидивов инфекций;

4) частота случаев угрозы прерывания беременности. Исследуемая популяция в моделях была сопоставима с популяцией пациентов из клинических исследований [1].

Параллельно с оценкой эффективности лечения инфекций определяли общие затраты в каждой группе для дальнейшего вычисления коэффициента «стоимость-эффективность» (cost-effectiveness ratio – CER). Использовали формулу  $CER = ПЗ/ЭФ$  (отношение прямых затрат) (ПЗ) к эффективности профилактики (ЭФ) [6, 7]. При превышении эффективности и стоимости одного из исследуемых режимов по сравнению с другим режимом был проведен инкрементальный анализ (по формуле: ПЗ1 метода лечения — ПЗ2 метода лечения / ЭФ1 метода лечения — ЭФ2 метода лечения — определение дополнительных затрат для предотвращения 1 случая бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных. Для моделей так же были использованы данные из вторичных (дополнительных) источников [2–5, 8].

**Структура модели.** Модель начиналась с выбора лечения бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных, а затем рецидивов инфекции или угрозы прерывания беременности [1]. Пациенты получали лечение бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных комбинацией Тержинана

Таблица 1. Показатели и источники данных для оценки клинико-экономической целесообразности лечения бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных комбинацией вобэнзима с противомикробными средствами в сравнении с другими стратегиями

Параметры модели (единицы измерения)	Значение (диапазон)	Источник
Клиническая эффективность лечения на 3–5 день, %		
комбинация Тержинан и Вобэнзим	0,84 (0,84±0,07)	1
Тержинан	0,69 (0,68±0,08)	1
Полижинакс	0,52 (0,52±0,08)	1
Микробиологическая эффективность лечения на 3–5 день, %		
комбинация Тержинан и Вобэнзим	1,0	1
Тержинан	0,8 (0,80±0,07)	1
Полижинакс	0,7 (0,74±0,08)	1
Частота возникновения рецидивов, %		
комбинация Тержинан и Вобэнзим	0	1
Тержинан	0,13	1
Полижинакс	0,19	1
Частота угрозы прерывания беременности, %		
комбинация Тержинан и Вобэнзим	0	1
Тержинан	0,29	1
Полижинакс	0,22	1
Стоимость, руб. в день		
Вобэнзим <sup>1</sup>	49	9
Тержинан <sup>2</sup>	25	9
Полижинакс <sup>3</sup>	27	9
комбинация Вобэнзима и Тержинана	74,5	9
Длительность, дни		
применение Вобэнзима	10	1
Тержинана	10	1
Полижинакса	10	1
Коэффициент дисконтирования, %	5	7

<sup>1</sup> Вобэнзим \ таб. п/о кишечнораств. бл. \ №200 \ Германия (Мукос Фарма)

<sup>2</sup> Тержинан \ таб. вагин. бл. \ №10 \ Франция (Лаб. Бушара-Рек)

<sup>3</sup> Полижинакс \ капс. вагин. бл. \ №12 \ Франция (Иннотек/Шузи)

Таблица 2. Лечебно-диагностические процедуры при лечении воспалительных заболеваний женских половых органов комбинацией Вобэнзима с противомикробными средствами, а также затраты на лечение угрозы прерывания беременности

Показатель	Значение (диапазон) <sup>1</sup> , руб.	Средняя частота	Источник
Осмотр врача-гинеколога	100 (90-150)	10	1;2;8
Взятие мазков	50	5	1;2;8
pH вагинального отделяемого	50	5	1;2;8
Бактериоскопическое исследование мазка из влагалища и цервикального канала (окраска по Граму, метиленовой синькой или влажный препарат)	120	3	1;2;8
Аминный тест	100	3	1;2;8
Лечение угрозы прерывания беременности I триместра	30 000		1;2;8
Лечение угрозы прерывания беременности II триместра	20 000		1;2;8
Лечение угрозы прерывания беременности II–III триместра	25 000		1;2;8

<sup>1</sup> Прайс-лист. Городская клиническая больница им. С. П. Боткина, (Москва) или средняя стоимость по поисковым системам в интернете

(по 1 свече на ночь вагинально 10 дней) и Вобэнзима (по 3–4 таблетки 3 раза в день 10 дней), монотерапией Тержианом (по 1 свече на ночь вагинально, курс лечения — 10 дней) или Полижинаксом (по 1 свече на ночь вагинально, курс 10 дней).

При развитии рецидива инфекции повторно проводили лечение Тержианом (по 1 свече на ночь вагинально 10 дней) или полижинаксом (по 1 свече на ночь вагинально, курс 10 дней). При угрозе прерывания беременности из дополнительных источников моделировали, что в I триместре (13 недель) проводится следующее лечение: лечебно-охранительный (постельный) режим, Утрожестан (100–200 мг 2 раза в сутки ежедневно в среднем), проведение психотерапии, применение седативных средств: отвара пустырника, валерианы. Во II–III триместре (14 по 27 недели и 28–32 недели соответственно) назначали Тазепам по 0,01 г 2 раза в сутки, Седуксен по 0,005 г 1–2 раза в сутки. Применяли спазмолитическую терапию — Магния сульфат (5–20 мл 20–25% раствора ежедневно 1–2 раза в сутки), а также Гинипрал (в течение 2 суток таблетки 0,5 мг каждые 3 часа, затем — каждые 4–6 ч).

**Источники данных.** Модель включала данные по затратам при каждом из возможных исходов и вероятность каждого исхода. Результаты модели выражали в общей стоимости, частоте бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных, рецидивах инфекции и частоте угрозы прерывания беременности. Все параметры для моделей и источники данных приведены в табл. 1 и 2.

**Эффективность.** Данные по эффективности лечения бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных были экстраполированы из соответствующих клинических исследований [1]. На рис. 1 отражены клиничко-микробиологические показатели эффективности каждой из трех стратегий лечения бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных: Тержиан (ТЕР); Полижинакс (ПОЛ); комбинация Тержианана и Вобэнзима (ТЕР + ВОБ).

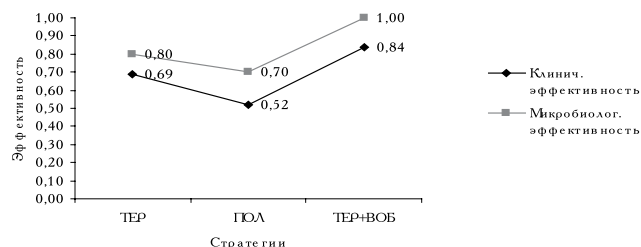


Рис. 1. Показатели эффективности лечения бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных женщин в зависимости от применяемой стратегии.

Как видно из представленных на рис. 1 данных, по всем показателям эффективности доминирует стратегия лечения комбинацией Тержианана и Вобэнзима (ТЕР+ВОБ).

**Стоимость лечения.** Для определения стоимости лечения бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных был использован метод определения стоимости болезни (cost of illness — СБ). Формула для расчета СБ = сумма прямых затрат (ПЗ) [6, 7]. Был составлен перечень ПЗ: клиничко-лабораторные процедуры, проведенные при постановке диагноза бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных; затраты на антибиотик и Вобэнзим при лечении бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных; затраты на диагностику нежелательных явлений; затраты на консультации специалистов, посеvy различных биосубстратов на среды. Затраты на приобретение Вобэнзима и противомикробных средств были оценены на основании данных «Фарминдекс» [9].

Для определения стоимости лечения рецидива бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных был составлен перечень ПЗ: клиничко-лабораторные процедуры, проведенные при постановке диагноза бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных; затраты на антибиотик и вобэнзим при лечении бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных; затраты на

Таблица 3. Эффективность затрат, связанных с лечением бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных комбинацией Тержинана с Вобэнзином, в сравнении с монотерапией Тержиномом или Полижинаксом

Стратегия лечения <sup>1</sup>	Суммарные затраты	Прирост издержек*	Клин. эфф.	Улучшение показателя клин. эфф.	Микр. эфф.	Улучшение показателя микр. эфф.	ICER (клин. эфф.) <sup>2</sup>	ICER (микр. эфф.) <sup>2</sup>
ТЕР+ВОБ	2 905	-2 646	0,84	0,15	1,00	0,20	д	д
ТЕР	5 551		0,69		0,80			
ТЕР+ВОБ	2 905	-3 122	0,84	0,32	1,00	0,30	д	д
ПОЛ	6 027		0,52		0,70			

<sup>1</sup> Тержинан (ТЕР); Полижинакс (ПОЛ); комбинация Тержинана и Вобэнзима (ТЕР + ВОБ).

<sup>2</sup> Доминирует.

диагностику нежелательных явлений; затраты на консультации специалистов, посевы различных биосубстратов на среды.

Для определения стоимости лечения угрозы прерывания беременности был использован метод определения стоимости болезни. Характеристика затрат следующая. В I триместре (13 недель) в стоимость лечения включали лечебно-охранительный режим, Утрожестан, проведение психотерапии, применение седативных средств. Во II (14 по 27 недель) и в III триместре (28–32 недель) включали Тазепам, Магния сульфат, Гинипрал. Стоимость лечения прерывания беременности определяли для каждого триместра отдельно и суммарно.

## Анализ

Данные были обработаны методом математической статистики в среде MS Windows (пакет программы MS Excel).

**Основной сценарий.** Общее количество бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных и рецидивов бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных было определено для каждой из исследуемых групп и включало: стоимость лечения бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных, рецидива бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных и стоимость лечения угрозы прерывания беременности. Инкрементальные коэффициенты стоимость — эффективность (ICERs) оценивали первичным упорядочиванием стратегий лечения по возрастающей величине стоимости. Если менее дорогостоящая стратегия была более эффективная, то она являлась доминирующей, и инкрементальный коэффициент стоимость — эффективность (ICER) не вычислялся. Если более дорогостоящая стратегия была также более эффективной, ICER определяли как отношение инкрементальной стоимости (разница в стоимости двух стратегий) к инкрементальной эффективности (разница в эффективности двух стратегий). Все затраты и результаты здоровья были дисконтированы в размере 5% за каждый год [7].

**Альтернативный сценарий.** Был проведен анализ альтернативного сценария, в котором частота развития бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных и рецидивов была равноценной в обеих группах лечения.

**Анализ чувствительности.** Односторонний анализ чувствительности: были проведены многократные односторонние исследования чувствительности, чтобы проверить устойчивость полученных результатов модели к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность препарата, частота развития бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных по основному сценарию, затраты. Это было сделано путем изменения параметров по одному от 75 % до 125 % от их абсолютных значений в основном сценарии и последующего определения влияния на соотношение стоимость-эффективность.

## Результаты

**Основной сценарий. Затраты на лечение.** На рис. 2 отражены предполагаемые прямые затраты на лекарственные средства при лечении бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных в расчете на одного пациента.

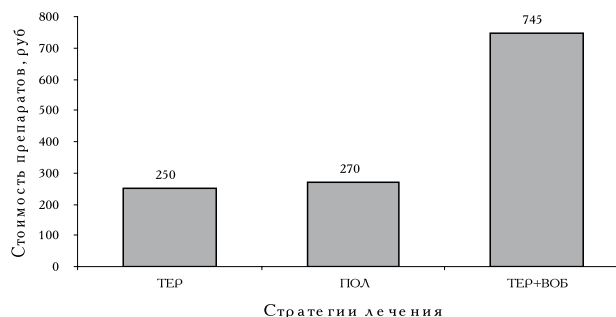


Рис. 2. Прямые затраты на препараты.

Как видно из представленных на рис. 2 данных, прямые затраты на приобретение лекарственных препаратов при лечении бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных комбинацией Тержинана (ТЕР) и Вобэнзима (ВОБ) (745 руб.) оценены как более высокие (в 2,7 раза) по сравнению с группами, получавшими Тержинан (ТЕР) (250 руб.) или Полижинакс (ПОЛ) (270 руб.).

На рис. 3 отражены суммарные прямые затраты (включая непосредственно лечение бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных, лечение рецидива бактериального вагиноза и вагиналь-



ного кандидоза у беременных и угрозы прерывания беременности) в каждой из исследуемых групп в расчете на одного пациента.

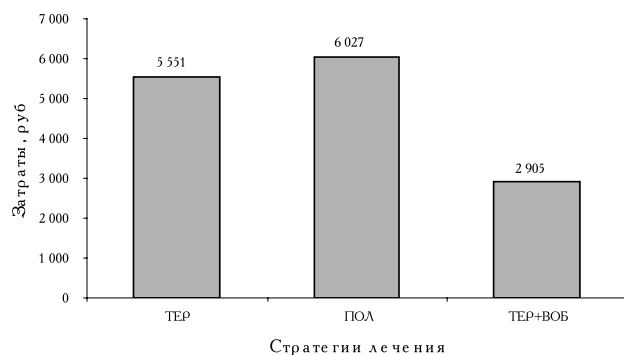


Рис 3. Суммарные прямые затраты при лечении бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных.

Как видно из представленных на рис. 3 данных, суммарные прямые затраты в группе, получавшей комбинацию Тержинана и Вобэнзима, оценены как значительно более низкие по сравнению с группами, принимавшими Тержинан (ТЕР) или Полижинакс (ПОЛ) (2 905 руб. против 5 551 руб. или 6 027 руб.). Разница в стоимости лечения составила 2 646 руб и 3 122 руб (в 1,9 и 2,1 раза соответственно).

Такая значительная разница связана с тем, что при применении Тержинана или Полижинакса остается вероятность рецидивов и последующей угрозы прерывания беременности, что ведет к большим затратам.

**Возрастающая эффективность затрат.** Для оценки эффективности затрат были использованы следующие показатели: прямые затраты, клиническая и микробиологическая эффективность лечения бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных. Результаты представлены в табл. 3.

Как видно из представленных в табл. 3 данных, преимущественно лечение бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных комбинацией Тержинана и Вобэнзима в сравнении с монотерапией Тержинаном с точки зрения клинической эффективности состоит в улучшении показателя на 0,15, а микробиологической эффективности — на 0,20. Большее преимущество лечения бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных комбинацией Тержинана и Вобэнзима наблюдается при сравнении с монотерапией полижинаксом. Так, клиническая эффективность выше на 0,32, а микробиологическая эффективность — на 0,30. Стратегия лечения бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных комбинацией тержинана и вобэнзима доминирует, так как оказывается более эффективной и менее затратной.

## Обсуждение полученных данных

В настоящем исследовании при помощи методов математического моделирования впервые в рос-

сийских экономических условиях было произведено клиничко-экономическое исследование использования Вобэнзима в комбинации с противомикробными средствами при инфекционно-воспалительных заболеваниях в гинекологической практике.

При клиничко-экономическом анализе оценивали фармакоэкономическую целесообразность лечения бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных женщин комбинацией Вобэнзима с противомикробными средствами в сравнении с монотерапией противомикробными средствами. Чтобы оценить степень неточности результатов, помимо основного сценария были проведены альтернативный сценарий и детерминированный односторонний анализ чувствительности [6, 7]. Настоящие выводы основываются на некоторых сделанных предположениях и на результатах анализа чувствительности.

При анализе стоимости лечения бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных в расчете на одного пациентку было установлено, что прямые затраты на приобретение лекарственных препаратов для комбинации Тержинана и Вобэнзима были в 2,7 раза выше по сравнению с группами больных, получавшими Тержинан или Полижинакс, вследствие более высокой цены комбинации Тержинана и Вобэнзима. Однако при расчете суммарных прямых затрат (включая непосредственно лечение бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных, лечение рецидива бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных и угрозы прерывания беременности) в группе, получавшей комбинацию Тержинана и Вобэнзима, затраты были в 1,9 и 2,1 раз ниже по сравнению с группами, принимавшими Тержинан или Полижинакс соответственно. Такая значительная разница связана с тем, что при применении Тержинана или Полижинакса остается вероятность рецидивов и последующей угрозы прерывания беременности, что ведет к большим затратам. При этом показатели эффективности были значительно выше у группы, получавшей Тержинан и Вобэнзим.

Анализ основного сценария дает возможность предположить, что лечение бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных комбинацией Тержинана и Вобэнзима является одновременно более эффективной и менее затратной стратегией по сравнению с монотерапией Тержинаном или Полижинаксом.

Анализ альтернативного сценария, при котором вероятность развития рецидивов бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных была одинаковой (16%, медиана) во всех трех группах, показал, что стратегия лечения комбинацией Тержинана и Вобэнзима доминирует, так как оказывается более эффективной и менее затратной.

Таким образом, как при проведении основного анализа, так и при проведении альтернативного, было показано, что лечение бактериального вагиноза и ва-

гинального кандидоза у беременных комбинацией Тержинана и Вобэнзима является более эффективным и менее затратным по сравнению с монотерапией Тержинаном или Полижинаксом.

Односторонний анализ чувствительности показывает, что отклонения всех применяемых параметров (клиническая и микробиологическая эффективность, стоимость лекарственных средств) не оказывают значительного влияния на результаты. Стратегия лечения бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных комбинацией Тержинана и Вобэнзима остается доминирующей.

## Выводы и рекомендации

Результаты данного анализа позволяют сделать вывод о том, что в России:

1) лечение бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных комбинацией Тержинана и Вобэнзима является более эффективным и менее затратным методом лечения по сравнению с монотерапией Тержинаном или Полижинаксом, что говорит о целесообразности применения именно этой стратегии лечения.

2) комбинация Тержинана и Вобэнзима обладает высоким профилем безопасности.

## Литература

1. Пестрикова Т. Ю., Молодцова Л. Ю. Принципы терапии бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2006. — Т.5-6. — С. 81–84.
2. Аюрян Т. Э. Бактериальный вагиноз и вагинальный кандидоз у беременных. — М., 1996. — 58 с.
3. Антибиотики и системная энзимотерапия: новые возможности повышения эффективности лечения: Сб. реф. науч. статей. — СПб.: Изд. Дом СПбМАПО, 2006.
4. Системная энзимотерапия. Опыт и перспективы / Под ред. В. И. Кулакова, В. А. Насоновой, В. С. Савельева. — СПб.: Интер-Медика, 2004. — 264 с.
5. Системная энзимотерапия в гинекологии: Пособие для врачей / Под ред. В. И. Кулакова. — М., 2002. — 24 с.
6. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / Ю.Б. Белоусов [и др.]. — М.: Общество клинических исследователей, 2000. — 579 с.
7. Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001-2002. — Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 27 мая 2002 года №163.
8. Репина М. А. Место системной энзимотерапии в лечении гинекологических заболеваний и осложнений беременности // *Системная энзимотерапия в гинекологии.* — СПб., 2002. — С.5–12.
9. Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс». — 2008. — 263. — 319. ([www.pharmindex.ru](http://www.pharmindex.ru)).