

## ОЦЕНКА ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ КОМБИНИРОВАННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЦИКЛИЧЕСКОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПРЕ- И ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Демидова М. А., Новицкая А. Р., Малыгин А. С.

ГБОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия, Тверь, Россия (170000, г. Тверь, ул. Советская, 4). E-mail: [Novi707@yandex.ru](mailto:Novi707@yandex.ru)

Заместительная гормонотерапия должна быть эффективной не только с точки зрения клинических показателей, но и экономически оправданной для пациенток. Главная функция экономического анализа заключается в сопоставлении эффективности лечения и затрат на него. В ходе исследования была проведена оценка доступности применения комбинированных средств заместительной гормональной терапии при климактерическом состоянии у женщин в пре- и перименопаузе. Оказалось, что в пременопаузе и перименопаузе препаратами выбора являются комбинированные средства для циклической терапии двухфазные и трехфазные, наиболее доступным препаратом для циклической заместительной гормональной терапии является препарат трисеквенс, а наименее доступным – климен. Доступность комбинированных препаратов, содержащих антиандрогены и современные прогестагены, для женщин с доходами ниже средних является низкой.

Ключевые слова: заместительная гормональная терапия, экономическая доступность, менопауза.

## EVALUATION OF THE ECONOMIC AVAILABILITY FOR COMBINED CYCLIC HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN PRE-AND PERIMENOPAUSE

Demidova M. A., Novitskaya A. R., Malygin A. S.

Tver state medical academy, Tver (170000, Tver, Sovetskaya str. 4). E-mail: [Novi707@yandex.ru](mailto:Novi707@yandex.ru)

Hormone replacement therapy must be effective not only in terms of clinical indicators, but also economically justified for the patients. The main function of the economic analysis is to compare the effectiveness of treatment and its costs. The study assessed the availability of combined hormone replacement therapy for menopausal status of women in pre-and perimenopausal. It was found that in premenopausal and perimenopausal period the drugs of choice are the combined means for the treatment of cyclic two-phase and three phase, the most available drug for cyclic hormone replacement therapy is Trisequens, and the least available - climate. The availability of combined drugs containing anti-androgens and progestogens today, for women with incomes below the average is low.

Keywords: hormone replacement therapy, economic availability, menopause.

### Введение

Заместительная гормональная терапия является широко применяемым методом лечения климактерических расстройств и профилактики последствий эстрогенного дефицита [1]. Дефицит женских половых гормонов является главным пусковым механизмом в каскаде взаимосвязанных между собой нарушений, возникающих при изменении гормонального фона и гомеостаза в период наступления менопаузы. Менопауза у женщин европейской популяции приходится в среднем на возраст 45–55 лет. Период жизни женщины от 2 до 6 лет до менопаузы принято называть пременопаузой, период от начала менопаузы в течение 1–2 лет до и после менопаузы — перименопаузой, последующие годы жизни — постменопаузой [6]. На фоне дефицита эстрогенов в менопаузе, а иногда в пременопаузе могут развиваться различные клинические проявления этого дефицита в виде болезненных состояний. Довольно часто они носят ярко выраженный

характер, что послужило основанием для выделения их в отдельную нозологическую форму – климактерический синдром [5]. Климактерический синдром – это комплекс патологических симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов и прогестерона, который часто сопровождает женщину во время климактерия. По данным В. П. Сметник [4], частота климактерического синдрома колеблется от 40 до 60 % и по своим проявлениям может быть любой выраженности. Проблемы со здоровьем, связанные с менопаузой и климактерическим состоянием, имеют значительное влияние не только на качество, но и на продолжительность жизни женщин.

Целью заместительной гормональной терапии является уменьшение выраженности климактерических нарушений, в том числе вазомоторных (приливы и ночная потливость, быстрая утомляемость, приступы ощутимого сердцебиения в покое, головная боль, бессонница, раздражительность, симпатоадреналовые кризы), урогенитальных (сухость и гиперемия слизистой оболочки, зуд, жжение, диспареуния, а также поллакиурия, никтурия и недержание мочи), метаболических и др. [2]. Поздними неблагоприятными последствиями эстрогенного дефицита в постменопаузе являются сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, деменция по типу болезни Альцгеймера. Применение средств заместительной гормонотерапии является актуальным и патогенетически обоснованным методом лечения, так как при восстановлении гормонального гомеостаза нормализуются функции органов и систем, деятельность которых связана с половыми гормонами, снижается риск возникновения заболеваний, ассоциированных с гормональным дефицитом [3].

Своевременное и правильное проведение заместительной гормональной терапии способствует улучшению физического и психического здоровья женщин в период климактерического состояния и менопаузы, а значит – повышению качества жизни [1]. Все остальные методы коррекции должны рассматриваться как вспомогательные, способствующие быстрейшему достижению цели – восстановлению метаболических нарушений как следствия дефицита эстрогенов и прогестерона.

Заместительная гормонотерапия должна быть эффективной не только с точки зрения клинических показателей, но и экономически оправданной. Экономическая оценка доступности лекарственных препаратов в системе здравоохранения представляет собой способ определения денежной стоимости различных технологий (лечебных, профилактических, диагностических) с учетом анализа возможных альтернатив. Для уменьшения затрат при назначении пациенткам гормональных препаратов, используемых в качестве заместительной терапии при эстрогенодефицитных состояниях в климактерическом периоде, необходимо владеть информацией о фармакоэкономической целесообразности использования различных схем терапии. Главная функция

экономического анализа заключается в сопоставлении эффективности лечения и затрат на него. В мировой практике эффективность лекарственного средства принято измерять в QALY (The quality-adjusted life year), под которым подразумевают качественные и количественные показатели жизни пациента. Более высокие показатели эффективности лекарственного средства по сравнению с его аналогом, а также меньшие затраты на его приобретение являются главными аргументами при принятии положительного решения о назначении лекарственного препарата. Предпочтение отдается лекарственному средству с тем же уровнем эффективности, что и у препарата-аналога, но меньшими затратами на его приобретение.

Целью настоящего исследования было оценить доступность применения комбинированных средств заместительной гормональной терапии при климактерическом состоянии у женщин в пре- и перименопаузе.

### **Материалы и методы**

В работе проводили сравнительный анализ состава, дозировок активных компонентов и особенностей клинического использования средств заместительной гормональной терапии, предназначенных для применения при климактерическом состоянии у женщин в пре- и перименопаузе. Экономическую доступность гормональных средств оценивали для жительниц тверского региона. С этой целью на базе женских консультаций Тверской области проводили анкетирование женщин в возрасте от 45 до 65 лет ( $51 \pm 4$ ;  $n=100$ ) по вопросам применения гормональных препаратов при климактерических состояниях. В работе определяли долю расходов на заместительную гормонотерапию в общей структуре доходов пациенток, осуществляли расчет экономической доступности гормональных препаратов для курсового лечения, кроме того, оценивали готовность женщин расходовать денежные средства на приобретение гормональных препаратов. Мониторинг розничных цен на средства заместительной гормональной терапии проводили в аптеках города Твери в 1 квартале 2012 г. Стоимость альтернативных схем заместительной гормональной терапии на месячный курс лечения определяли на основании средних розничных цен на лекарственные препараты. Доступность лекарственных препаратов для пациенток определяли, рассчитывая значения коэффициентов доступности:

$$\text{Кд1} = (\text{Средняя цена ЛС} / \text{Средняя заработная плата}) * 100;$$

$$\text{Кд2} = (\text{Средняя цена ЛС} / \text{Прожиточный минимум}) * 100;$$

$$\text{Кд3} = (\text{Стоимость месячного курса лечения} / \text{Средняя заработная плата}) * 100;$$

$$\text{Кд4} = (\text{Стоимость месячного курса лечения} / \text{Прожиточный минимум}) * 100.$$

В расчетах использовали статистические данные об экономическом благополучии населения Тверской области на момент исследования, в том числе о размере прожиточного

минимума и среднемесячной начисленной заработной плате. Результаты исследования обработаны статистически с применением стандартного пакета программ Microsoft Office Excel 2007.

### **Результаты и обсуждение**

В настоящее время оптимальным считают ранее начало заместительной гормональной терапии в начале переходного периода к менопаузе, в перименопаузе и ранней постменопаузе. Отдельные исследователи считают, что начинать заместительную гормонотерапию необходимо уже в пременопаузе при первых проявлениях дефицита эстрогенов. Подбор препаратов для заместительной гормональной терапии необходимо проводить индивидуально для каждой женщины, учитывая многие параметры (противопоказания, возраст, сопутствующую патологию, массу тела и т.д.), в том числе текущее состояние пациентки – пременопауза, перименопауза, постменопауза и ее длительность. Известно [2], что в пре- и перименопаузе препаратами выбора являются гормональные средства для циклической терапии, тогда как в постменопаузе основным является непрерывный режим гормональной терапии.

Для циклической терапии используют либо готовые комбинированные препараты (эстроген + прогестаген или антиандроген), либо комбинируют монопрепараты эстрогенов и прогестагенов. Монотерапию эстрогенами проводят пациенткам только после тотальной гистерэктомии (ампутации матки), если только эта операция не была связана с эндометриозом. В остальных случаях применяют комбинированную терапию. Гестагенный компонент при заместительной гормонотерапии прежде всего необходим для предупреждения развития гиперплазии эндометрия и/или канцерогенеза. При использовании циклического режима заместительной гормонотерапии эстрогены применяют в непрерывном режиме, а прогестагены используют в течение 12–14 дней в каждом цикле.

Результаты проведенного исследования показали, что на российском фармацевтическом рынке представлен широкий ассортимент комбинированных препаратов для циклической заместительной гормонотерапии, отличающихся составом, производителем и ценой (таблица 1).

Таблица 1

#### **СОСТАВ И РОЗНИЧНАЯ ЦЕНА КОМБИНИРОВАННЫХ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЦИКЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

<b>Торговое название, производитель</b>	<b>Состав</b>	<b>Розничная цена (руб.)</b>
Комбинированные двухфазные (эстроген + прогестаген)		

Климонорм, Schering	эстрадиола валерат 2 мг левоноргестрел 0,15 мг	535±42
Фемостон 2/10, Abbott	17β – эстрадиол 2 мг дидрогестерон 10 мг	627±49
Фемостон 1/10, Abbott	17β – эстрадиол 1 мг дидрогестерон 10 мг	631±47
Дивина, Orion	эстрадиола валерат 2 мг медроксипрогестерон 10 мг	361±35
Цикло-прогинова, Schering	эстрадиола валерат 2 мг норгестрел 0,5 мг	587±48
Комбинированные двухфазные (эстроген + антиандроген)		
Климен, Schering	эстрадиола валерат 2 мг ципротерона ацетат 2 мг	802±77
Комбинированные трехфазные (эстроген + прогестаген)		
Трисеквенс, Novo-Nordisk	17β – эстрадиол 2 мг и 1 мг норэтистерона ацетат 1 мг	261±14

Комбинированные препараты для циклической терапии включают 2-х фазные средства, содержащие эстроген с прогестагеном (*климонорм, фемостон 1/10 и 2/10, дивина, цикло-прогинова*) или антиандрогеном (*климен*) и 3-х фазные препараты эстрогена с прогестагеном (*например, трисеквенс*).

Наличие альтернатив делает актуальной проблему выбора наиболее оптимального препарата. Комбинированные средства для циклической терапии отличаются дозами активных компонентов и видом прогестагена.

В отличие от большинства гормональных контрацептивных препаратов в состав средств заместительной гормональной терапии в качестве эстрогена входит 17 β-эстрадиол (или эстрадиола валерат), который по химической структуре идентичен гормону, синтезируемому в организме женщин. В соответствии с современными требованиями лечение начинают с использования препаратов, содержащих минимальные дозы эстрогена (например, пероральные лекарственные формы, в состав которых входит 0,5 мг или 1 мг 17 β-эстрадиола, а для трансдермальной терапевтической системы начальная доза эстрадиола составляет 25 или 50 мкг). При сохранении клинических проявлений климактерического состояния переходят на средства, содержащие более высокие дозы эстрогена (2 мг 17 β-эстрадиола). К низкодозированным комбинированным двухфазным препаратам для

циклической терапии относится фемостон 1/10, остальные препараты содержат в каждой таблетке (или драже) 2 мг эстрадиола.

В качестве прогестагена в составе комбинированных препаратов для циклической терапии может быть левоноргестрел (климонорм), дидростерон (фемостон), медроксипрогестерон (дивина), норгестрел (цикло-прогинова), норэтистерон (трисеквенс). Отдельные препараты содержат антиандрогены. Например, в состав препарата климен входит антиандроген ципротерона ацетат.

Все входящие в состав комбинированных гормональных средств прогестагены обладают выраженной антипролиферативной активностью (препятствуют гиперплазии эндометрия), поэтому выбор прогестагена определяется в основном его дополнительными фармакологическими свойствами. Основным требованием к прогестагену является его метаболическая нейтральность. Левоноргестрел является синтетическим прогестагеном, фармакологически активным изомером норгестрела (в 2 раза активнее норгестрела). Его используют не только для заместительной гормонотерапии, но и для гормональной контрацепции (как в виде монопрепаратов, так и в составе комбинированных противозачаточных средств). Левоноргестрел обладает выраженной прогестагенной и антиэстрогенной активностью, тормозит пролиферацию эндометрия, уменьшает выработку гипофизом лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Медроксипрогестерон также является синтетическим прогестагеном, обладающим выраженной антипролиферативной активностью. Недостатками левоноргестрела, норгестрела, медроксипрогестерона и в меньшей степени норэтистерона является их недостаточная метаболическая нейтральность. При длительном применении они могут снижать толерантность к глюкозе и способствовать развитию инсулинорезистентности, что имеет существенное значение для женщин с сахарным диабетом и метаболическим синдромом. При использовании этих прогестагенов сложным является также контроль над массой тела, особенно у женщин с ожирением. Кроме того, прогестагены с андрогенными свойствами (в т.ч. медроксипрогестерон) могут уменьшать благоприятные эффекты эстрогенов в отношении сердечно-сосудистой системы. В связи с этим в настоящее время предпочтение отдается прогестагенам без андрогенного эффекта, которые не препятствуют вазодилатирующему действию эстрадиола и не ухудшают липидный профиль крови. Одним из таких прогестагенов является дидрогестерон. Дидрогестерон представляет собой синтетический прогестаген, который надежно защищает эндометрий, обеспечивая наступление фазы секреции в эндометрии, не обладает эстрогенной, андрогенной, анаболической активностью, не снижает кардиопротективное действие эстрогенов. Для

женщин с гиперандрогенией могут иметь значение антиандрогенные свойства ципротерона ацетата.

Наряду с клинической эффективностью при назначении средств заместительной гормональной терапии необходимо оценивать доступность и готовность женщин оплачивать необходимое лечение. Известно, что чем меньшую долю составляют расходы на приобретение лекарственного препарата в доходах потребителей, тем выше их доступность. Доступными считают препараты, расходы на которые не превышают 5–10 % от доходов пациентов. В связи с этим сопоставляли стоимость месячного курса заместительной гормональной терапии с величинами прожиточного минимума и средней заработной платы. Было отмечено, что на период исследования прожиточный минимум в Тверской области составил 5837 руб., а среднемесячная начисленная заработная плата – 16832 руб. Цена на гормональные лекарственные препараты для циклической терапии варьировала от  $261 \pm 14$  до  $802 \pm 77$  рублей.

Наиболее доступным препаратом для циклической заместительной гормональной терапии для женщин Тверского региона оказался трехфазный препарат трисеквенс (коэффициент доступности по отношению к прожиточному минимуму – 4,5 %, а к средней заработной плате – 1,6 %), а наименее доступным – климен (коэффициент доступности по отношению к прожиточному минимуму – 14,4 %, а к средней заработной плате – 5 %). Коэффициенты доступности фемостон 1/10 и 2/10 для жительниц Тверского региона составили по отношению к прожиточному минимуму 12,3 % и 11,8 % соответственно, а к средней заработной плате – 4,3 % и 4,1 %.

Анкетирование пациенток женских консультаций тверского региона в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст 51; n=100) показало, что только для 6 % опрошенных женщин стоимость лекарственного препарата для заместительной гормональной терапии не имеет значения, 11 % женщин указали, что имеют возможность покупки препарата стоимостью более 1000 рублей. Вместе с тем 36 % респондентов ответили, что могут израсходовать на покупку лекарственного препарата не более 500 рублей в месяц. Приведенные данные свидетельствуют, что из всего ассортимента препаратов для циклической заместительной гормональной терапии всем жительницам тверского региона доступным является только трисеквенс, розничная цена которого менее 500 рублей. Несколько дороже обходятся климонорм и дивина.

Доступность комбинированных препаратов, содержащих антиандрогены (ципротерон) и современные метаболически нейтральные прогестагены (дидростерон), для женщин с доходами ниже средних является низкой.

Таким образом, наличие большого числа современных комбинированных средств для циклической заместительной гормональной терапии позволяет эффективно осуществлять коррекцию климактерических нарушений. Результаты фармакоэкономической оценки эффективности и доступности заместительной гормональной терапии являются не только критериями более рационального использования ограниченных финансовых ресурсов, но и в каждой конкретной клинической ситуации помогают выбрать тот препарат, который обеспечит пациентке наиболее приемлемое качество жизни при менопаузе и климактерическом состоянии с учетом ее реальных финансовых возможностей.

### **Выводы**

1. В пременопаузе и перименопаузе препаратами выбора являются комбинированные средства для циклической терапии двухфазные (климонорм, фемостон, дивина, циклопрогинова, климен) и трехфазные (трисеквенс).
2. Наиболее доступным препаратом для циклической заместительной гормональной терапии для женщин Тверского региона является препарат трисеквенс, а наименее доступным – климен.
3. Доступность комбинированных препаратов, содержащих антиандрогены (ципротерон) и современные прогестагены (дидростерон), для женщин с доходами ниже средних является низкой.
4. При циклической заместительной гормональной терапии наиболее рациональным является использование наряду с эстрогеном в качестве гестагена метаболически нейтрального прогестагена – дидрогестерона (фемостон 1/10 и 2/10).

### **Список литературы**

1. Подзолкова Н. М., Глазкова О. Л. Планирование заместительной гормональной терапии у женщин с естественной менопаузой: от принятия решения – к выбору препарата // РМЖ, Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. – 2003. – Т. 11. – № 14. – С. 3-4.
2. Сметник В. П., Ильина Л. М. Практические рекомендации ведения женщин в пери- и постменопаузе. – Ярославль: ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова Росмедтехнологий» Российская Ассоциация по менопаузе, 2010. – С.19-21; 92 с.
3. Тихомиров А. Л., Олейник Ч. Г. Климактерий, общие вопросы. Патопфизиология климактерия и новые возможности заместительной гормонотерапии у женщин в постменопаузе // Русский Медицинский Журнал. – 2003. – Т. 11. – № 16. – С. 23–25.

4. Сметник В. П., Кулаков В. И. Руководство по климактерию. – М., 2001.
5. Amelsvoort T., Murphy D. // Gynecology Forum. – 1999. – V.4, N 2. – P.25–29.
6. McKinlay S.M. et.al. // Maturitas. – 1992. – V. 14. – P.103.

**Рецензенты:**

Раскуратов Ю. В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Тверской государственной медицинской академии, г. Тверь.

Марасанов С. Б., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Тверской государственной медицинской академии, г. Тверь.