

Клинико-экономический анализ Тимоглобулина для профилактики и лечения острой реакции отторжения трансплантата при пересадке почки

Колбин А.С., Курылёв А.А., Прасолов А.В.

Санкт-Петербургский государственный университет

Иммуносупрессивная терапия играет ключевую роль в трансплантации солидных органов. Её эффективность фактически определяет продолжительность и качество жизни реципиента, напрямую зависящую от выживания трансплантата, отсутствия инфекций и/или токсичности препарата [1]. Важную роль на начальном этапе иммуносупрессии играет индукционная терапия, которая с 1990-х годов проводится различными препаратами, причём в каждой стране имеются предпочтения трансплантологов к тому, чем её проводить. Так, в США наиболее часто (в 54% случаев) применяются биологические иммуносупрессоры, подавляющие функции лимфоцитов [2]. Динамика использования свидетельствует о том, что всё чаще стали применять антиtimoцитарный кроличий иммуноглобулин (Тимоглобулин®) в сравнении с лошадиным антиtimoцитарным иммуноглобулином (Атгам®) и базиликсимабом (Симулект®) (рис. 1).

Экономичность индукционной иммуносупрессии определяется не столько стоимостью применяющихся для её целей препаратов, сколько стоимостью лечения основных осложнений, непосредственно

связанных с трансплантацией (острой реакции отторжения трансплантата (ОРОТ), отсроченной функции трансплантата), и нежелательных побочных реакций, связанных с применением того или иного препарата. С учётом того, что трансплантация солидных органов относится к одной из высокозатратных областей медицины, данные аспекты приобретают особое значение для принятия решения о выборе препарата. Вполне объяснимо, что рациональное использование бюджетных средств подразумевает учёт непосредственных и отдалённых результатов трансплантации и возможностей их клинико-экономической оценки. Поэтому определение наиболее эффективной тактики индукционной иммуносупрессивной терапии важно не только с точки зрения её эффективности, но и для планирования комплексных расходов бюджета на трансплантацию почки.

Фармакоэкономические аспекты индукционной терапии в нашей стране практически не изучены. Поэтому целью нашего сравнительного анализа этой медицинской технологии было определение

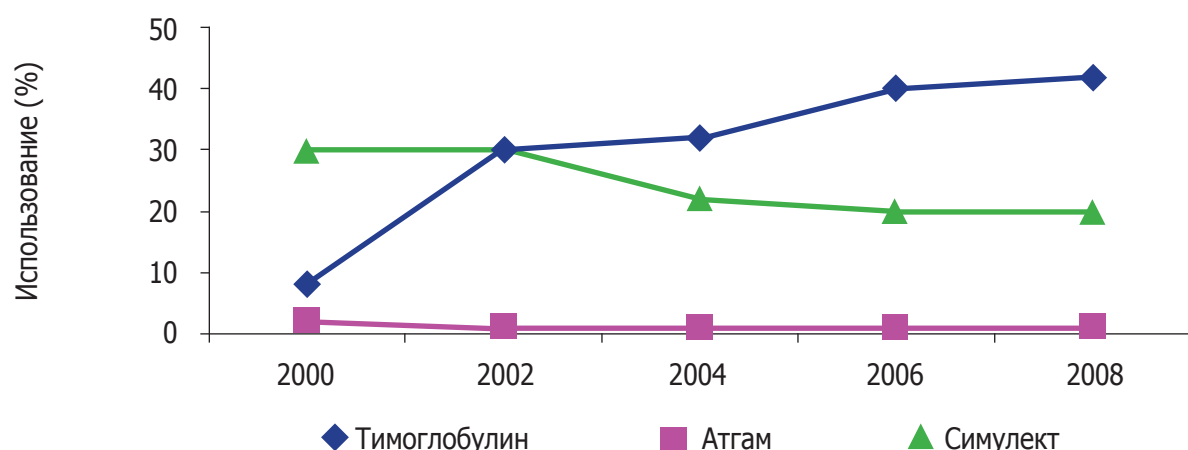


Рис. 1. Динамика применения иммуносупрессоров для индукционной терапии при пересадке почки (по данным Scientific Registry of Transplant Recipients (США))

клинико-экономических последствий применения кроличьего антиtimoцитарного иммуноглобулина (Тимоглобулин®), лошадиного антиtimoцитарного иммуноглобулина (Атгам®) и препарата из группы моноклональных антител базиликсимаба (Симулект®) для профилактики ОРОТ, а также первых двух препаратов для фармакотерапии стероид-резистентной ОРОТ после пересадки почки.

Методы

Для клинико-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования», применяемые в Российской Федерации [3]. Применяли следующую методологическую схему:

- выбор альтернатив лечения;
- выбор методов анализа;
- определение затрат (издержек);
- определение критериев эффективности, исходов;
- анализ основного и альтернативного сценариев;
- анализ чувствительности;
- формирование выводов и рекомендаций [4-7].

Собственно фармакоэкономический анализ включал «эффективность затрат» (cost-effectiveness analysis — CEA) с расчётом показателя коэффициента эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER) по формуле:

$$CER = DC/Ef$$

где DC — direct costs / прямые затраты;
Ef — effectiveness / эффективность.

При превышении Ef и DC одного из исследуемых режимов по сравнению с другим, был проведён инкрементальный анализ (incremental cost-effectiveness ratio's — ICER's) по следующей формуле:

$$ICER = DC_1 - DC_2 / Ef_1 - Ef_2$$

где DC₁ — прямые затраты на более дорогой метод фармакотерапии;
DC₂ — прямые затраты на менее дорогой метод фармакотерапии;
Ef₁ — эффективность более действенного, но более дорогого метода;
Ef₂ — эффективность 2 метода.

Этот анализ проводят для определения дополнительных затрат (стоимости) предотвращения 1 случая смерти и/или 1 года сохранённой жизни при использовании более дорогой технологии. Результаты оценены по показателю «порог готовности общества платить» (wtR — willingness to pay ratio), фармакоэкономической целесообразности, cost-effectiveness threshold), который рассчитан как 3-кратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения [8].

Анализ «затраты-выгода» (cost benefit analysis — CBA) — тип клинико-экономического анализа, при котором как затраты, так и результаты представлены в денежном выражении. Это даёт возможность сравнивать экономическую эффективность различных вмешательств с результатами, выраженными в различных единицах. При выражении чистой выгоды в монетарных единицах рассчитывали показатель NMB (net monetary benefit, чистая денежная выгода) для каждой из стратегий по следующей формуле [4-7]:

$$NMB = Ef \times (wtR - DC)$$

где Ef — эффективность метода;
DC — прямые затраты на осуществление метода.

Определения

Хроническая болезнь почек (ХБП) — повреждение почек, либо снижение их функции в течение 3-х месяцев [9].

Терминальная хроническая почечная недостаточность (ТХПН) — крайняя стадия заболевания, характеризующаяся снижением скорости клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин [9].

Трансплантация почки — хирургическая операция по пересадке почки от донора реципиенту [10-12].

Острая реакция отторжения трансплантата (ОРОТ) — реакция иммунной системы реципиента на трансплантат [10]. Диагноз ОРОТ устанавливается морфологически по результатам биопсии аллотрансплантата. Следует отметить, что при трансплантации почки иммуносупрессивная медицинская технология показана всем без исключения реципиентам с целью профилактики ОРОТ [10, 13].

Из перечня прямых затрат были исключены затраты на терапию отсроченной функции трансплантата, поскольку статистические данные противоречивы в различных исследованиях [14]. Затраты на лечение были оценены на основании данных «Фарминдекс» [15], Государственного реестра предельных отпускных цен [16] и других источников.

За эффективность при лечении была взята действительность — эффект полученный в условиях рандомизированных клинических исследований. Для этого осуществлён анализ литературных данных по применению Тимоглобулина®, Атгама® и Симулекта® в качестве средств индукционной терапии для профилактики и/или лечения стероид-резистентной ОРОТ. На основании этих исследований был определён критерий эффективности — количество пациентов без ОРОТ в течение 1 года после трансплантации почки.

Использовали модель «дерево решений» для клинико-экономической оценки Тимоглобулина® в сравнении с Атгамом® или Симулектом®, согласно рекомендациям международного общества фарма-

коэкономических исследований (ISPOR, 2002) [17]. Модель «дерево решений» основана на клинических исследованиях различных схем индукционной терапии для профилактики или лечения ОРОТ.

Критерии включения исследований в анализ. В анализ вошли клинические исследования по применению иммуноглобулина антитимоцитарного кроличьего (Тимоглобулин®, Джензайм Поликлоналс С.А.С. [группа компаний Санофи], Франция) иммуноглобулина антитимоцитарного лошадиного (Атгам®, Фармация и Апджон Кампани, США), и базиликсимаба (Симулект®, Новартис Фарма АГ, Швей-

цария) для профилактики ОРОТ, а также исследования по применению первых двух препаратов для лечения стероид-резистентной ОРОТ.

Критерии исключения из анализа. В анализ не вошли клинические исследования с периодом наблюдения за больными менее 1 года.

Фармакоэкономическая модель «дерево решений» построена таким образом, что в каждой из ветвей модели были проанализированы затраты и эффективность в группах по 100 пациентов (табл. 1). Затем для каждой из групп рассчитана стоимость лечения для одного пациента.

Таблица 1

Базовые характеристики пациентов, включённых в модель (по данным РКИ)

Параметр	Тимоглобулин® (n=141) [18]	Атгам® (n=24) [19]	Симулект® (n=137) [18]
<i>Реципиент</i>			
Возраст, лет	51,3±13,1	52	49,7±13,0
Пол, %, мужчин	56	63	59,9
<i>Донор</i>			
Возраст, лет	46,8±17,5	40	46,9±17,3
Время холодовой ишемии, ч (донор мёртв) (CP±CO)	25,4±8,6	14	27,1±8,4
<i>Серологическое определение цитомегаловирусной инфекции, %</i>			
Донор(+*)/Реципиент(+)	46,8	46	38
Донор(+)/Реципиент(-**)	14,9	21	22,6
Донор(-)/Реципиент(+)	23,4	21	21,2
Донор(-)/Реципиент(-)	5,7	12	10,2
Неизвестно	9,2	0	8
Количество случаев, требующих проведения профилактики ЦМВ-инфекции	85	88	81

Примечания. * – положительная серологическая реакция на цитомегаловирусную инфекцию;

** – отрицательная серологическая реакция на цитомегаловирусную инфекцию.

Модель. Оценка эффективности стратегий профилактики и лечения ОРОТ

Средствами, используемыми в модели, были:

- Тимоглобулин® в дозе 1,5 мг/кг массы тела интраоперационно и затем в течение 4 дней, так что суммарная курсовая доза составляла 7,5 мг/кг;
- Атгам® в дозе 15 мг/кг/сут в течение 7 дней, суммарная курсовая доза при массе тела 70 кг = 7350 мг (следует отметить, что согласно инструкции по применению рекомендуемая суммарная доза препарата больше и составляет 10 500 мг);
- Симулект® в курсовой дозе 40 мг.

Профилактика считалась начатой интраоперационно и продолжавшейся в течение одного курса. Оценка результата была проведена в течение одного года, в случае эффективности профилактики дополнительно оценивали частоту неблагоприятных

побочных реакций (НПР). При неэффективности профилактики используется терапия стероид-резистентной ОРОТ, в этом случае переходили к выбору препарата для лечения реакции отторжения:

- Тимоглобулин® в дозе 1,5 мг/кг массы тела и затем в течение 10 дней;
- Атгам® в дозе 15 мг/кг/сут в течение 10 дней.

Терапия считалась начатой от момента стероид-резистентной ОРОТ и продолжавшейся в течение одного курса. Неэффективность терапии ОРОТ означала потерю трансплантата. Также оценивалась частота НПР.

Схематическое представление модели приведено на рис. 2.

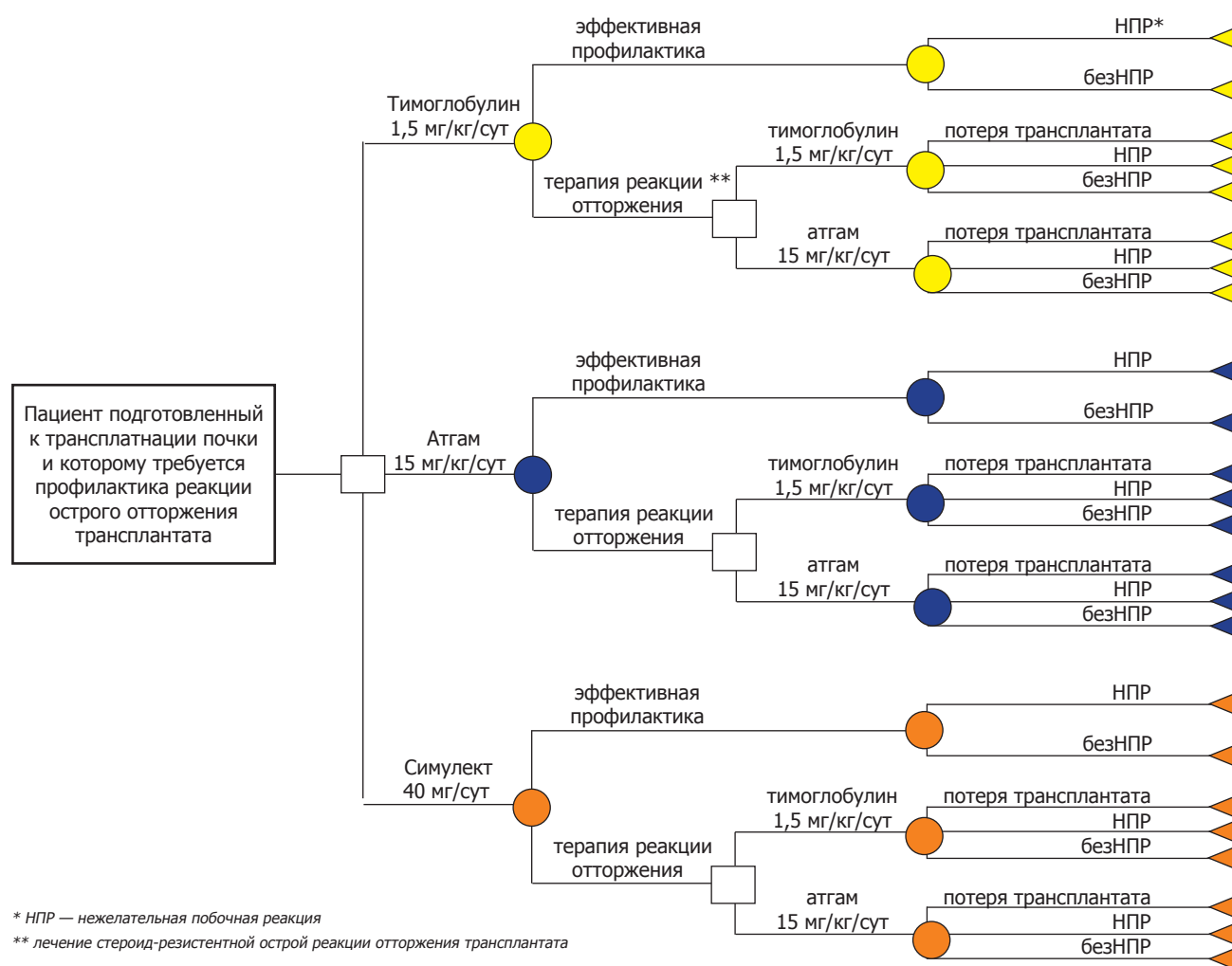


Рис. 2. Модель «дерево решений» для клинко-экономической оценки профилактики реакции острого отторжения трансплантата и лечения стероид-резистентной реакции отторжения трансплантата

Результаты

Согласно данным клинических исследований [18-20] большую эффективность для профилактики и лечения ОРОТ демонстрировал Тимоглобулин® (табл. 2). Во всех включённых в анализ исследовани-

ях группы больных, получавших разные препараты, не различались по режиму назначения поддерживающей иммуносупрессивной терапии, поэтому её стоимость не учитывали.

Таблица 2

Эффективность профилактики и лечения острой реакции отторжения трансплантата

Стратегии фармакотерапии	Количество пациентов в исследовании [18, 19]	Количество пациентов без ОРОТ в течение 1 года	Количество пациентов в исследовании [20]	Количество пациентов с сохранённой функцией трансплантата через 1 год
Профилактика ОРОТ			Лечение ОРОТ	
Тимоглобулин®	141 [18]	119 (84,4%)	82	68 (83%)
Атгам®	24 [19]	18 (75%)	81	61 (75%)
Симуллект®	137 [18]	102 (74,4%)	—	—

Прямые затраты включали:

- стоимость индукционной терапии профилактики ОРОТ (Тимоглобулин®, Атгам®, Симулкт®) (табл. 3) [21];
- стоимость профилактики ЦМВ-инфекции, в случае если у донора или реципиента была обнаружена положительная серологическая реакция на ЦМВ-инфекцию;
- стоимости терапии НПР, развившихся на фоне иммуносупрессивной профилактической терапии;
- затраты на повторную трансплантацию;
- стоимость терапии ОРОТ (Тимоглобулин®, Атгам®);
- стоимости терапии НПР, развившихся на фоне терапии ОРОТ;
- количество пациентов через 1 год после трансплантации с ненарушенной функцией трансплантата.

Таблица 3

Стоимость индукционной терапии для профилактики острой реакции отторжения трансплантата

Лекарственные средства	Курсовая доза (масса тела 70 кг)	Форма выпуска	Стоимость*, руб. [21]	Курсовая стоимость, руб./больной
Тимоглобулин®	525 мг	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 25 мг — флаконы (1)	12 148,00	255 108,00
Атгам®	7 350 мг**	концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл, 5 мл — ампулы (5)	56 879,76	341 278,56
Симулект®	40 мг	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 20 мг — флаконы /с р-лем — вода д/инъ. (амп.) 5мл	51 874,12	103 748,24

Примечания. * — максимальная отпускная цена производителя согласно Госреестру цен с учётом предельной торговой надбавки в оптовом канале (по г. Москва) и НДС 10%;

** — курсовая доза в исследовании (по инструкции к применению рекомендуемая доза 10 500 мг).

Таблица 4

Нежелательные побочные реакции после применения режимов профилактики острой реакции отторжения трансплантата

Нежелательная побочная реакция	Тимоглобулин® (n=141) [18] n (%)	Атгам® (n=24) [18] n (%)	Симулект® (n=137) [20] n (%)
<i>Гематологические</i>			
Лейкопения	47 (33,3)	1 (4,0)	20 (14,6)
<i>Инфекционные осложнения</i>			
Бактериальные инфекции	74 (52,5)	18 (75,0)	51 (37,2)
Микозы	20 (14,2)	4 (16,0)	20 (14,6)
Цитомегаловирусная инфекция	11 (7,8)	8 (33,0)	24 (17,5)

При расчёте стоимости коррекции НПР использовали следующий алгоритм:

- рассчитывали стоимость курсовой дозы для каждого препарата;
- рассчитывали стоимость коррекции одного случая НПР по формуле:

$$\text{Стоимость НПР} = 20 \text{ дней} \times 1380,60 \text{ руб} + \sum_{i=1}^n \text{курс. стоимость ЛС}_i \times \text{частота назн. ЛС}_i$$

где

Курс. стоимость ЛС — стоимость коррекции НПР соответствующим препаратом (табл. 5);

Частота назн. ЛС — частота назначения соответствующего препарата при развитии НПР.

Расчёт стоимости одного случая профилактики ЦМВ-инфекции проводили по следующей формуле:

$$\text{Стоимость проф.ЦМВ} = \sum_{i=1}^n \text{курс. стоимость ЛС}_i \times \text{частота назн. ЛС}_i$$

где

Курс. стоимость ЛС — стоимость применения препарата для профилактики ЦМВ-инфекции (табл. 5);

Частота назн. ЛС — частота назначения соответствующего препарата при развитии НПР.

Таблица 5

Стоимость коррекции нежелательных побочных реакций при применении препаратов для профилактики острой реакции отторжения трансплантата

НПР	Торговое название	Частота назначения [23]	Курсовая доза, мг	Форма выпуска	Цена*, руб.	Стоимость коррекции одного случая НПР, руб.
Гематологические						
Лейкопения	Филграстим (Нейпоген)	1	490 млн. ЕД.	30 млн. ЕД., 0,5 мл — шприц	4097,82	86 594,76
	Декстроза 5%	1	2 800 мл	Р-р 10% 200 мл	23,95	
Негематологические						
Бактериальные инфекции	Доксициклин	0,2	1 400	капс. 100 мг, 10 шт.	13,00	13 800,48
	Линезолид	0,3	6 000	раствор для инфузий 2 мг/мл, 100 мл — пакеты инфузионные одноразовые (10)	7612,5	
	Имипенем + циластатин	0,6	15 000	порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 500 мг+500 мг, 20 мл — флаконы (100)	943,8	
	Ванкомицин	0,2	10 000	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 0,5 г — флаконы (10)	341,55	
	Левовфлоксацин	0,2	2 500	таб. 250 мг, 10 шт.	608,19	
	Цефотаксим	0,5	20 000	порошок — 1 г	11,43	
	Цефоперазон+сульбактам	0,5	20 000	порошок 1 г+1 г	319,3	
	Цефтриаксон	0,6	10 000	порошок — 1 г	284,5	
	Цефепим	0,3	21 000	порошок — 1 г	505,49	
Инвазивные микозы	Амфотерицин В	0,05	500 000 ЕД.	лиофилизат 50 тыс. ЕД.	18,97	420,82
	Флуконазол	0,4	1 000 мг	капс. 150 мг, 1 шт.	154,25	
Цитомегаловирусная инфекция [22]						
Лечение ЦМВ-инфекции	Ганцикловир	1	5 000	лиофилизат 500 мг	1450,30	14 500,30
Профилактика	Валганцикловир	0,5	9000 мг	таб. п/о 450 мг, 60 шт. – фл.	51 832,97	19 516,08
	Ганцикловир	0,5	7350 мг	лиофилизат 500 мг	1450,30	

Примечание. НПР – неблагоприятная побочная реакция;

* – с учётом предельной торговой надбавки в оптовом канале (по г. Москва) и НДС 10%.

Стоимость одного дня стационарного лечения по программе государственных гарантий оказания гражданам медицинской помощи составляет – 1 380,60 руб. [22]. В виду высокой вероятности развития у одного пациента нескольких НПР средняя длительность

госпитализации была принята равной 20 дням [23]. Госпитализации не учитывали при расчёте стоимости одного случая профилактики ЦМВ-инфекции.

Стоимость терапии стероид-резистентной ОРОТ представлена в табл. 6.

Таблица 6

Стоимость терапии стероид-резистентной реакции отторжения трансплантата

Препарат	Курсовая доза (масса тела 70 кг)	Форма выпуска	Цена*, руб. [21]	Курсовая стоимость, руб./больной	Курсовая доза метилпреднизолона, мг [20]	Курсовая стоимость метилпреднизолона, руб.	Количество случаев эффективной трансплантации, % [20]
Тимоглобулин®	1 050 мг	лиофилизат 25 мг — фл	12 148,00	510 216,00	617	607,20	83
Атгам®	10 500 мг	концентрат 50 мг/мл, 5 мл — ампулы (5)	56 869,76	477 705,98	772	809,60	75

Примечание. * – с учётом предельной торговой надбавки и НДС 10%.

Таким образом, стоимость курса терапии реакции острого отторжения трансплантата составила (стоимость препарата + стоимость метилпреднизолона):

- при применении Тимоглобулина® — 510 823,20 руб.;

$$\text{Стоимость терапии Тимоглобулином} = \frac{1050(\text{мг})}{25 (\text{мг})} \times 12\,148 (\text{руб.}) + 607,20 (\text{руб.})$$

- при применении Атгама® — 478 515,58 руб.

$$\text{Стоимость терапии Атгамом} = \frac{10\,500(\text{мг})}{50 (\frac{\text{мг}}{\text{мл}}) \times 5 \text{ мл}} \times \frac{56\,869,76 (\text{руб.})}{5 \text{ амп.}} + 809,60 (\text{руб.})$$

Результаты расчётов стоимости профилактики и лечения ОРОТ приведены в табл. 7 и на рис. 3.

Таблица 7

Фармакоэкономические результаты профилактики и лечения реакции отторжения трансплантата для разных стратегий применения препаратов

Стратегия, №	Препарат		Суммарные DC*	Вероятность сохранения функции трансплантата	CER**, руб.
	профилактика	лечение			
1	Тимоглобулин®	Тимоглобулин®	488 774,37	0,95	515 549,43
2		Атгам®	495 451,08	0,93	532 522,64
3	Атгам®	Тимоглобулин®	609 716,93	0,92	666 357,30
4		Атгам®	617 269,77	0,90	689 686,89
5	Симулект®	Тимоглобулин®	489 727,42	0,89	547 695,52
6		Атгам®	420 171,03	0,81	521 443,75

Примечания. * DC – прямые затраты;

** CER – коэффициент эффективности затрат (cost-effectiveness ratio).

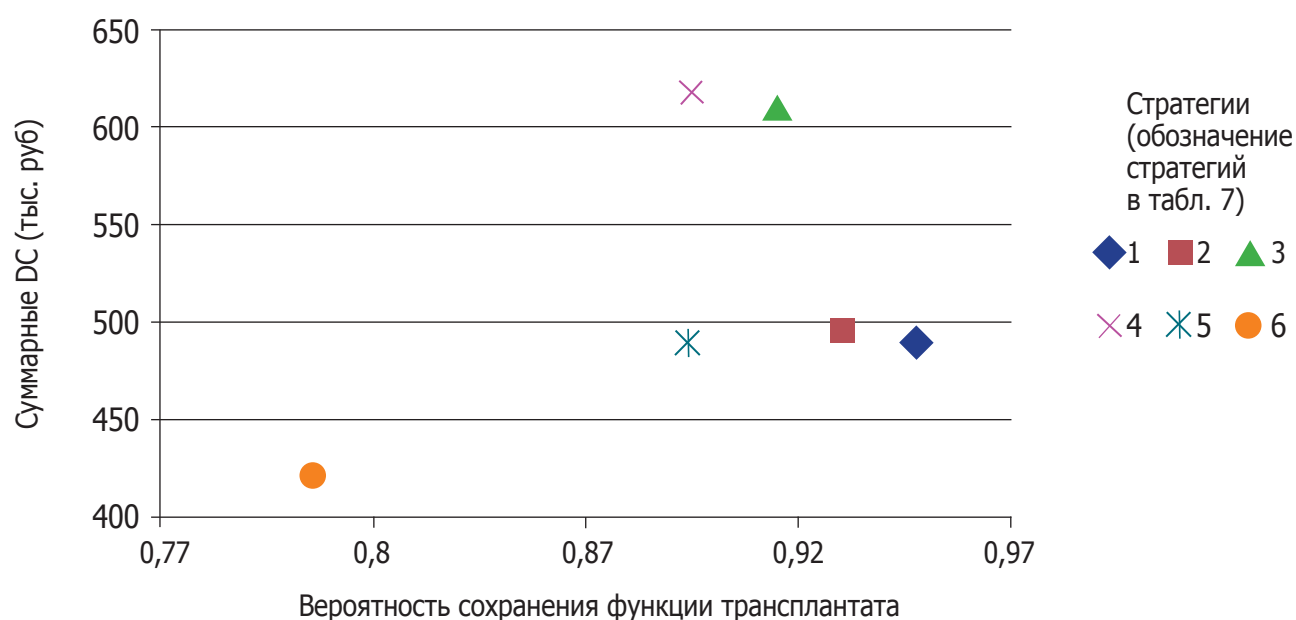


Рис. 3. Суммарные затраты (на 1 больного) и эффективность стратегий профилактики и лечения реакции острого отторжения трансплантата

Минимальный коэффициент CER (предпочтительно с экономической точки зрения) был у стратегий с применением Тимоглобулина® (табл. 7). Стратегии 2-6 обладают большей стоимостью и менее эффективны по сравнению со стратегией 1 (профилактика ОРОТ Тимоглобулином®).

Поскольку стратегии 1 (ТИМО-ТИМО) и 6 (БАЗ- АТГАМ) были близки по экономическим ре-

зультатам, было проведено сравнение по получению чистой денежной выгоды от каждой из них (рис. 4). Тимоглобулин® в качестве профилактики ОРОТ оказался стратегией с наибольшей чистой денежной выгодой: при пороге готовности платить, равном 1 065 510 руб., коэффициент NMB составил 523 460 руб., что на 15% выше в сравнении с базиликсимабом (Симулектом®).

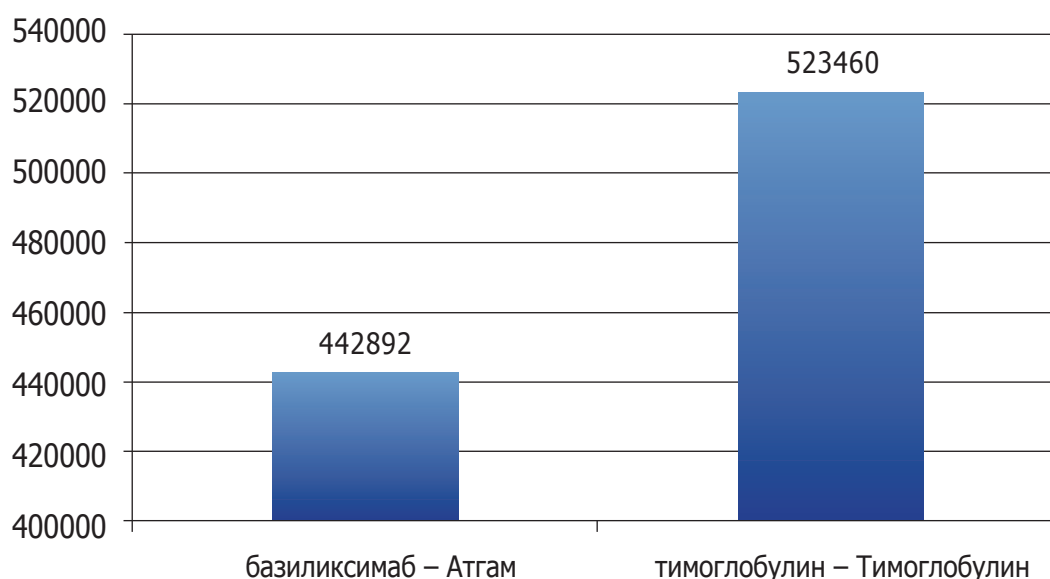


Рис. 4. Коэффициент NMB для стратегий профилактики острой реакции отторжения трансплантата, руб.

При сравнении стратегий лечения стероид-резистентной ОРОТ Тимоглобулином® или Атгамом® выявлено доминирование (большая экономичность) применения Тимоглобулина® (рис. 5). *Стратегия терапии Тимоглобулином® была более эффективной и менее затратной.* При применении Тимоглобулина® вероятность эффективной терапии была выше на 8%. Другими словами, при лечении Тимоглобулином® количество пациентов в группе из 100 с сохранённой функцией трансплантата, т.е. те, кому не потребовалась бы повторная трансплантация почки, было на 8 человек выше по сравнению с Атгамом®. При этом стоимость лечения одного пациента при применении Тимоглобулина® по сравнению с Атгамом® была ниже на 4% (745 680,55 руб. и 775 891,90 руб., соответственно).

Для проверки устойчивости полученных результатов к изменениям значений входных параметров проводили многосторонний анализ чувствительности (рис. 6).

Диапазоны суммарных прямых затрат стратегий ТИМО+ТИМО, ТИМО+АТГАМ, БА3+ТИМО и БА3+АТГАМ значительно перекрывались, что свидетельствует о сходных прогнозных расходах при планировании пересадки почки в части, касающейся профилактики ОРОТ. Однако стратегии ТИМО+ТИМО и ТИМО+АТГАМ имеют самую высокую эффективность среди рассматриваемых и наименьшие сходные затраты, при этом наибольшая эффективность отмечена у стратегии ТИМО+ТИМО. Следовательно, с экономической точки зрения она и является наиболее предпочтительной.

Аналогично проведённый расчёт для анализа чувствительности полученных результатов по стоимости терапии стероид-резистентной ОРОТ (рис. 7) показывает перекрытие диапазонов стоимостей лечения при большей эффективности Тимоглобулина®.

Таким образом, результаты проведённого анализа чувствительности подтверждают большую экономичность Тимоглобулина® перед остальными стратегиями профилактики и лечения ОРОТ.

В итоге, при анализе основного сценария были получены следующие результаты. Минимальный коэффициент CER был характерен для стратегии профилактики и последующего лечения ОРОТ Тимоглобулином®. По сравнению со стратегией применения Симулекта® вероятность сохранения функции трансплантата в течение года увеличивалась на 14% (или в группе из 100 пациентов число пациентов с сохранённой функцией трансплантата прирост на 14 человек). При этом ICER составил 490 023,86 руб./пациента в год. Обычно коэффициент ICER сравнивают со значением порога готовности общества платить [4], который определяет какие средства целесообразно потратить для получения дополнительной эффективности медицинского вмешательства. По некоторым оценкам порог готовности общества платить в РФ составляет 1 062 510 руб. [8]. Таким образом, необходимые дополнительные затраты связанные с использованием Тимоглобулина®, составляют менее половины порога готовности общества платить. Поэтому применение Тимоглобулина® для указанных целей экономически целесообразно.

При лечении стероид-резистентной ОРОТ стратегия с Тимоглобулином® доминировала стратегией с Атгамом®, так как она была более эффективна и менее затратна (на 4%). При лечении Тимоглобулином® количество пациентов в группе из 100 человек с сохранённой функцией трансплантата, т.е. те, кому не потребовалась бы повторная трансплантация почки, была на 8 человек больше по сравнению с применением Атгама®.

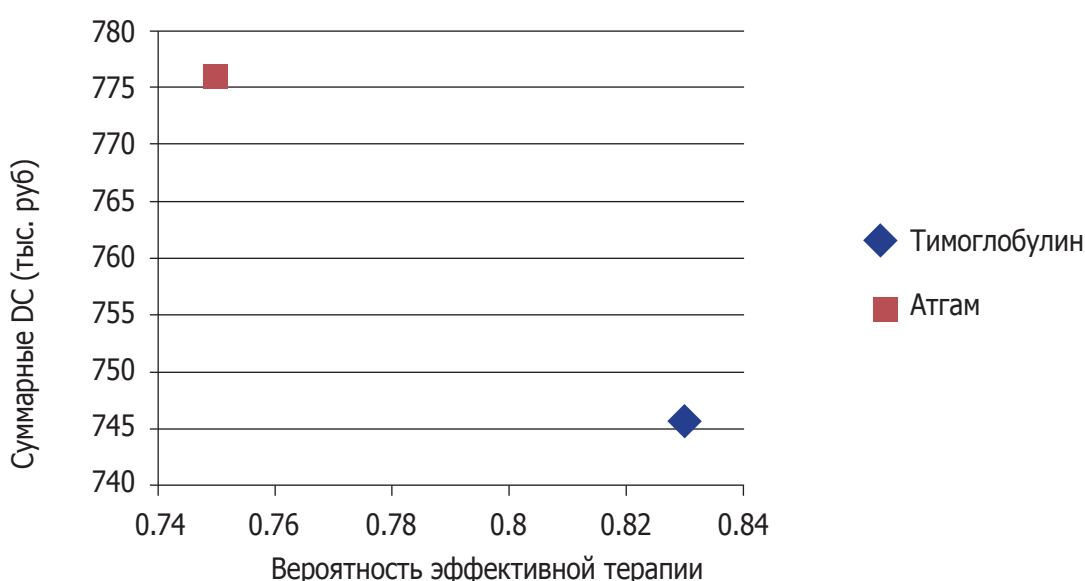


Рис. 5. Суммарные прямые затраты (на 1 больного) и эффективность стратегий терапии острой реакции отторжения трансплантата с применением Тимоглобулина® и Атгама®.

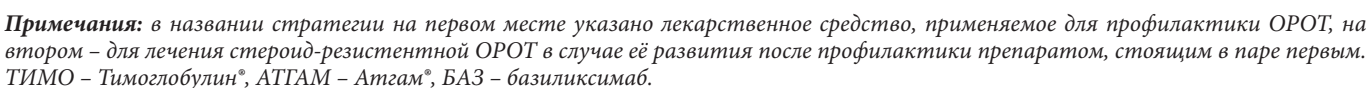


Рис. 6. Результаты анализа чувствительности стратегий профилактики острой реакции отторжения трансплантата



Выводы

1. Среди рассматриваемых стратегий профилактики острой реакции отторжения трансплантата наиболее целесообразной с клинко-экономических позиций является стратегия профилактики Тимоглобулином®, при этом в случае неуспеха профилактики лечение с клинко-экономических позиций следует продолжать также Тимоглобулином®.
2. Тимоглобулин® для профилактики реакции острого отторжения трансплантата является стратегией с наибольшей денежной выгодой в сравнении с режимами применения Атгама® или Симулекта®.
3. Для терапии стероид-резистентной острой реакции отторжения трансплантата независимо от того, что использовалось для профилактики, наиболее предпочтительной с клинко-экономических позиций является использование Тимоглобулина®, т.к. при отсутствии разницы в суммарных прямых затратах с другими стратегиями он показывает лучшую эффективность.

4. В случае неэффективности профилактики Симулектом® назначение Тимоглобулина® для лечения острой реакции отторжения трансплантата в сравнении с Атгамом® более эффективно (дополнительно сохраняется функция трансплантата у 8 больных на каждые 100 человек с развившейся реакцией), что в стоимостном выражении ниже порога готовности общества платить, а потому экономически оправданно.

Ограничения исследования

Данные об эффективности терапии взяты из клинических исследований, некоторые из которых проведены с интервалом более чем 10 лет. За это время рекомендации и протоколы иммуносупрессивной терапии претерпели изменения. Не все медицинские стратегии иммуносупрессии с целью профилактики реакций острого отторжения трансплантата были взяты в анализ.

Дозы Атгама®, использованные для анализа, взяты из исследований, в инструкции по применению препарата рекомендуемые дозы выше, что должно учитываться при определении прогнозных затрат на профилактику ОРОТ этим препаратом (расходы должны быть выше).

Литература

1. Hardinger K.L., Brennan D.C., Klein C.L. Selection of induction therapy in kidney transplantation *Transpl Int.* 2012 Dec 31. doi: 10.1111/tri.12043.
2. Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). 2009 <http://www.srtr.org> дата обращения 18 февраля 2013 г.
3. Об утверждении отраслевого стандарта «Клинко-экономические исследования. Общие положения»: приказ №163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011 г.
4. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. Ред. В.Б.Герасимов, А.Л.Хохлов, О.И.Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352с.
5. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. — М.: Общество клинических исследователей, 2000. — 579с.
6. Gold M.R., Siegel J.E., Russell L.B. et al. Cost-effectiveness in Health and Medicine. — New York: Oxford University Press, 1996. — 425 с.
7. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoeconomics. Elsevier Health Sciences, 2004. — 216 с.
8. Язудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. — 2011. — Т. 4. — № 1. — С. 7-13.
9. Сигитова О.Н. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность: современные подходы к терминологии, классификации и диагностике // Вестник современной клинической медицины — 2008. — № 1. — С.87-90.
10. Kalble T., Lucan M., Nicita G. et al. EAU guidelines on renal transplantation. *Eur Urol.* 2005; 47 (2):156-66.
11. Wolfe R.A., Ashby V.B., Milford E.L., et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999; 341 (23):1725-1730.
12. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation.* 2009;9:S1-S155.
13. Cecka J.M., Cho Y.W., Terasaki P.I. Analyses of the UNOS Scientific Renal Transplant Registry at three years-early events affecting transplant success. *Transplantation.* 1992;53 (1):59-64.
14. Malinow L., Walker J., Klassen D. et al. Antilymphocyte induction immunosuppression in the post-Minnesota anti-lymphocyte globulin era: incidence of renal dysfunction and delayed graft function. A single center experience. *Clin Transplant.* 1996;10 (3):237-242.
15. Справочная система о наличии лекарств в аптеках г.Москвы — Медлюкс. [Электронный ресурс]. URL: www.medlux.ru дата обращения 12 января 2013.
16. Цены на медицинские услуги СПб ГУЗ «Городская покровская больница». 2012 г. (<http://www.pokrov.spb.ru/stoimostq-uslug.html> дата обращения 12 января 2013).

17. Weinstein M.C., O'Brien B., Hornberger J. *et al.* Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices — Modeling Studies. *Value Health*. 2003; 6 (1): 9-17.
18. Brennan D.C., Daller J.A., Lake K.D. *et al.* Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2006; 355(9):1967-1977.
19. Brennan D.C., Flavin K., Lowell J.A. *et al.* A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 1999; 67 (7): 1011-1018.
20. Gaber A.O., First M.R., Tesi R.J. *et al.* Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation*. 1998; 66 (1):29-37.
21. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения: 12.12.2012).
22. Программа государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2013 г: Постановление №1074 Правительства Российской Федерации от 22.10.2012.
23. Министерство Здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Приказ №447 от 08.07.2005. Стандарт медицинской помощи больным с хронической почечной недостаточностью.