

Анализ медицинских технологий лечения остеоартроза коленных суставов гиалуроновой кислотой

Колбин А.С.^{1,3}, Вилум И.А.², Балыкина Ю.Е.³, Проскурин М.А.³

¹ — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

² — Санкт-Петербургский клинический комплекс «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова»

³ — Санкт-Петербургский государственный университет

Резюме. Осуществлена сравнительная оценка медицинских технологий лечения остеоартроза коленного сустава, включавшая анализ применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикостероидов (ГКС) и средств, содержащих гиалуроновую кислоту (ГНК) для внутрисуставного введения. Экспертиза базировалась на данных литературы и моделировании исходов, включавших необходимость эндопротезирования с горизонтом анализа в 2,5 года. В конечной точке моделирования только одна стратегия — применение внутрисуставно Синвиска® была эффективна. Были рассчитаны суммарные затраты при применении НПВП, ГКС, и Синвиска® при остеоартрозе 4 стадии и установлено, что использование Синвиска® наиболее предпочтительно с точки зрения «влияния на бюджет»: использование этой стратегии может сохранить значительные средства бюджета — до 81,008 млн. руб. (на 1000 больных), при этом сэкономленные средства позволяют пролечить Синвиском® дополнительное количество пациентов. Технология с применением Синвиска® позволяет существенно отдалить необходимость тотального эндопротезирования коленного сустава у больных с остеоартрозом 4 стадии, что приводит к экономии бюджета уже в течение 6-12 месяцев.

Ключевые слова: оценка технологий здравоохранения, остеоартроз, гиалуроновая кислота, фармакоэкономика, анализ влияния на бюджет, Синвиск

Health technology assessment of hyaluronans in osteoarthritis treatment

Kolbin A.S.^{1,3}, Vilium I.A.², Balikina U.E.³, Proskurin M.A.³

¹ — First Saint-Petersburg Pavlov State Medical University

² — Saint-Petersburg clinical National Pirogov Medical & Surgical Complex

³ — Saint-Petersburg University

Summary. Health technology assessment has been performed for osteoarthritis treatment. Several technologies were evaluated — NSAIDs, steroid therapy and hyaluronans viscosupplementation for inter joint injection. Expertise based on literature data and modeling evaluated outcomes during 2.5 years in the fourth stage of illness including knee replacement. Only one strategy — with Synvisk® injection has been effective in the endpoint of modeling. Expenditures for NSAIDs, steroids and Synvisk® were calculated. Synvisk® usage is more preferable based on budget impact analysis. This strategy can save no less than 81 million RUR (on 1000 pts.). Saved money can cover an additional quantity of patients for Synvisk® treatment. Synvisk® technology is delay a necessity of knee replacement surgeon in patients with fourth stage of osteoarthritis following to budget economy during 6-12 months treatment already.

Key words: health technology assessment, osteoarthritis, osteoarthritis, hyaluronans, pharmacoeconomics, budget impact analysis, Synvisk

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им И.П. Павлова; Санкт-Петербургский государственный университет; тел. +7 (921) 759-04-49; e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Введение

Наиболее часто встречающимся заболеванием суставов, представляющим большую медико-социальную проблему, является остеоартроз (ОА) (до 70% от числа всех ревматических заболеваний). Эпидемиологическая оценка в Европе показывает высокую распространённость ОА коленного сустава (14 100/100 тыс. у мужчин и 22 800/100 тыс. у женщин старше 45 лет) [1]. Одним из основных факторов риска ОА является возраст: в 50 лет этому заболеванию подвержены около 50% населения, 60 лет — 80%, 70 лет — около 90%, при этом более 25% пациентов не могут справляться с основными ежедневными двигательными функциями, у остальных ограничены адаптивные возможности в рамках функциональных обязанностей, особенно вне дома [2, 3]. По тяжести нарушения функций опорно-двигательного аппарата первое место занимают тазобедренный и коленные суставы [4].

Согласно статистическим данным, ежегодно в стационарах, например, Санкт-Петербурга больные ОА проводят 30,2 тыс. дней [5]. Исходя из средней стоимости койко-дня, определённого для системы обязательного медицинского страхования (ОМС) [6], стоимость собственно госпитализации этих больных может составить в 2014 г. около 61,5 млн. руб., что свидетельствует о высокой затратности этого заболевания. Наибольшей стоимостью обладают операции по протезированию суставов, стоимость одной более 150 тыс. руб. (профиль высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) 16.01.009) [7]. Отличительной особенностью ревматических заболеваний является высокая инвалидизация. По данным Института ревматологии РАМН, ОА принадлежит 5-е место среди всех причин инвалидности (21,3 на 10 000 жителей в Российской Федерации) [8].

Согласно современным представлениям, ОА рассматривают как гетерогенную группу заболеваний различной этиологии [9]. Поэтому современные рекомендации по ведению пациентов с ОА предусматривают различные методы лечения, среди которых есть как фармакологические, так и нефармакологические, направленные преимущественно на уменьшение клинических проявлений болезни, коррекции функциональной недостаточности суставов, ограничение прогрессирования заболевания и, в конечном счёте, улучшение качества жизни больных [10, 11]. Лечение больных с ОА проводится в основном в амбулаторных условиях, за исключением необходимости купирования выраженных болей в суставах при неэффективности проводимой амбулаторной терапии или необходимости хирургического вмешательства [9].

Для консервативного лечения ОА чаще всего применяют как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС)

(внутрисуставно), так и препараты глюкозамина, хондроитина и средства, содержащие гиалуроновую кислоту, для внутрисуставного введения.

НПВП — наиболее широко применяемые в клинической практике препараты вследствие высокой доступности, как по ассортименту, так и по цене. Они, обладая анальгетическим, жаропонижающим и противовоспалительным свойствами, широко используются для уменьшения боли, воспаления, скованности и улучшения функции суставов, но не влияют на исход заболевания. Вместе с тем, даже кратковременный приём НПВП у определённой группы больных может приводить к развитию серьёзных нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Наиболее частые из них — это поражение системы органов пищеварения, негативное влияние на систему кровообращения, снижение агрегации тромбоцитов. Потенциально важными осложнениями являются также нефро- и гепатотоксичность [12]. Приём НПВП может приводить к увеличению риска сердечно-сосудистых катастроф. Принимая во внимание возраст пациентов с ОА, наличие большого спектра сопутствующих заболеваний, при назначении НПВП необходимо учитывать также возможность сочетания их с другими средствами [13].

Разработка и внедрение в клиническую практику хондропротекторов существенно поменяло представления о технологиях лечения [14]. Среди этих средств заметное место занимает гиалуроновая кислота (ГНК) для внутрисуставного введения, представляющая собой крупные полисахаридные молекулы. Обладая высокими вязкоэластическими свойствами, ГНК в суставе играет роль лубриканта и вещества, поглощающего ударное воздействие при механической нагрузке. Известно, что воспаление снижает содержание собственной ГНК в синовиальной жидкости на 30-50% и нарушает биомеханику сустава.

Внутрисуставное введение ГНК направлено на восстановление её нормальной концентрации и стимуляцию её эндогенного синтеза [15]. Покрывая поверхность хряща, молекулы ГНК проникают и в более глубокие слои хрящевого матрикса, оказывая протективное и регулирующее влияние на различные процессы в хрящевой ткани. Помимо влияния на выработку эндогенной ГНК, введение экзогенной ГНК стимулирует синтез гликозаминогликана и хондроитин сульфата, а также предотвращает их потерю хрящевым матриксом [16]. Таким образом, помимо выраженного симптоматического действия, средства, содержащие ГНК, оказывают, по данным некоторых авторов [17-22], и структурно-модифицирующие. Последнее позволяет более эффективно воздействовать на прогрессирование ОА и потенциально снизить необходимость в эндопротезировании сустава (ЭПС) [23-26].

Основными показаниями для ЭПС служат выраженная боль и отсутствие эффекта от проводимой

консервативной терапии. Несмотря на отработанную методику выполнения, различные типы искусственных суставов и повсеместную профилактику послеоперационных осложнений, ЭПС может сопровождаться развитием инфекции [27, 28], лёгочной эмболии [29], тромбоза [30], гемартроза [31], повреждением нервов [32], сосудов [32, 33] и других осложнений. Из них следует выделить нестабильность компонентов сустава, переломы бедренной и большеберцовой костей проксимальнее и дистальнее компонентов эндопротезов, тугоподвижность после ЭПС коленного сустава, повреждение экстензорного механизма. При этом смертность, как в период операции, так и после неё в пределах 90 дней может составлять 0,17-0,46% [34-36]. Поэтому чем позже будет проведено ЭПС, тем меньше риск различного рода осложнений.

Таким образом, ОА является хроническим заболеванием с пожизненной симптоматической терапией и в случае неэффективности требует дорогостоящего лечения с достаточной вероятностью развития серьёзных осложнений. В этой связи актуальной становится оценка современных медицинских технологий использования ГНК для внутрисуставного введения, позволяющих не только эффективно справляться с основными симптомами ОА, но и, возможно, существенно замедлять прогрессирование болезни для максимальной отсрочки ЭПС.

Цель исследования

Провести оценку медицинских технологий лечения ОА коленных суставов средствами, содержащими ГНК, в сравнении с базовыми схемами терапии (с использованием НПВП и ГКС), принятыми в Российской Федерации.

Методы исследования

Для клинко-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты «Клинко-экономического исследования» [37]. Применяли следующую методологическую схему: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержки); определение критериев эффективности, исходов; анализ сценариев; анализ чувствительности полученных результатов; формирование выводов [38-41]. Для фармакоэкономической экспертизы был применён анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis / CEA) с расчётом коэффициента эффективности затрат (cost-effectiveness ratio / CER) по следующей формуле:

$$CER = DC/Ef,$$

где DC — прямые затраты;
Ef — эффективность.

При превышении Ef и DC одного из исследуемых режимов по сравнению с другим был проведён инкрементальный анализ (incremental cost-effectiveness ratios / ICERs) с использованием следующей формулы:

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

где DC₁ и DC₂ — прямые затраты на осуществление одного и другого методов соответственно;

Ef₁ и Ef₂ — эффективность одного и другого методов соответственно.

Данный анализ в этом контексте определяет дополнительные затраты для предотвращения 1 случая прогрессирования заболевания, устранения симптомов и пр.

Анализ «влияния на бюджет» был выполнен по общепринятой методике с использованием следующей формулы:

$$BIA = Ef_{ec1} - Ef_{ec2},$$

где BIA — результат анализа влияния на бюджет, в денежном выражении;

Ef_{ec1} — суммарный экономический эффект от применения медицинской технологии сравнения;

Ef_{ec2} — суммарный экономический эффект от применения исследуемой медицинской технологии.

$$Ef_{ec} = \sum_{Cost} - \sum_{CS},$$

где Ef_{ec} — суммарный экономический эффект от применения медицинской технологии, в денежном выражении;

Cost — затраты, связанные с медицинской технологией;

CS (cost saving) — экономия средств вследствие использования медицинской технологии.

Предпочтительной (доминирующей) с позиции анализа «влияния на бюджет» считают технологию, суммарный экономический эффект которой ниже. На основе анализа «влияния на бюджет» проводится расчёт упущенных возможностей, определяющий число пациентов, которых можно пролечить доминирующей медицинской технологией на сэкономленную сумму [42]:

$$MFA = |BIA| / Cost,$$

где MFA — упущенные возможности;

|BIA| — модуль результата анализа влияния на бюджет;

Cost — затраты на предпочтительную с позиции анализа «влияния на бюджет» медицинскую технологию.

Результаты были оценены по показателю «порог готовности общества платить» (порог фармакоэкономической целесообразности, cost-effectiveness threshold), рассчитанный как трёхкратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения [40].

В перечень ДС были включены:

- стоимость лечения с помощью НПВП;
- стоимость лечения с помощью внутрисуставных ГКС;
- стоимость лечения с помощью ГНК;
- затраты на госпитализацию для продолжения лечения в случае неэффективности терапии на амбулаторном этапе;
- стоимость операции — тотального ЭПС коленного сустава;
- стоимость сопутствующего восстановительного лечения;
- стоимость сопутствующей медикаментозной терапии.

Затраты на лечение оценены на основании данных «Медлюкс — наличие ЛС в аптеках Москвы» [43], Государственного реестра предельных отпускных цен [44], Постановления Правительства РФ от 22 октября 2012 г. №1074 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов» [6], Генерального тарифного соглашения на 2014 г. (ГТС) [45].

Для определения критериев эффективности проведён систематический анализ литературы по применению ГНК для внутрисуставного введения в сравнении с НПВП и ГКС для внутрисуставного введения при идиопатическом остеоартрозе у взрослых. В качестве критерия эффективности использована «действенность» (efficacy) из рандомизированных клинических исследований (РКИ) и мета-анализов по изменению визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и динамике индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis Index) [46-47].

Критерии включения в анализ. В анализ вошли клинические исследования по применению средств, содержащих ГНК, при ОА:

- Синвиск®, Genzyme Biosurgery, США, компания группы Sanofi, Франция;
- Остенил®, TRB Chemedica, Германия-Швейцария;
- Дьюролан®, Smith & Nephew, Великобритания;
- Гиалган Фидия®, Fidia Pharmaceutici S.p.A, Италия.

В качестве сравнения — методика лечения НПВП и ГКС для внутрисуставного введения и тотальное ЭПС коленных суставов. В исследование вошла только одна форма ОА — гонартроз (ГА), т.к. все оцениваемые препараты и средства зарегистрированы для применения только при данной патологии.

Критерии исключения из анализа. В анализ не вошли клинические исследования, в которых указанные препараты и методы терапии использовались в иных целях, нежели лечение ОА коленных суставов.

Ключевые слова поиска: hylan, hyaluronans, knee, osteoarthritis, viscosupplementation, cost-effectiveness, randomized placebo-controlled trial, meta-analysis.

Учитывались следующие состояния и показатели:

- сохранение болевого синдрома и функциональной недостаточности после курса лечения (неэффективная терапия);
- длительность сохранения эффекта от лечения (период без необходимости применения одного из способов терапии ОА);
- периодичность использования повторных курсов лечения (количество в год).

Была использована «модель анализа принятия решений» для клинко-экономической оценки на основе рекомендации международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002 г.) [48]. Для оценки отдалённых результатов было применено Марковское моделирование.

Для определения демографических показателей когорты и соотношения между стратегиями оказания медицинской помощи были взяты исследования [25, 49-55]. Базовые характеристики пациентов приведены в табл. 1.

Таблица 1

Базовые характеристики для модели

Характеристики	Больные с гонартрозом (ГА), n = 1669
Средний возраст, лет	63,0±13,3
Количество больных по стадиям ГА, n	2-3 ст. — 482 4 ст. — 1187
Распределение пациентов с ГА 2-3 ст. по стратегиям применения препаратов и средств, n (%)	НПВП — 32 (6,6%) ГКС — 103 (21,3%) Синвиск® — 113 (23,4%) Дьюролан® — 50 (10,4%) Гиалган Фидия® — 164 (34%) Остенил® — 20 (4,3%)

Модель анализа «принятия решений» была построена таким образом, что в каждой из её ветвей были проанализированы затраты и эффективность для 100 пациентов с последующим расчётом стоимости лечения для одного пациента группы. Оценивали три медицинских технологии лечения ГА, в зависимости от выбранного метода:

- применение НПВП;
- внутрисуставное введение ГКС (триамцинолона ацетата);
- лечение с использованием производных ГНК для внутрисуставного введения.

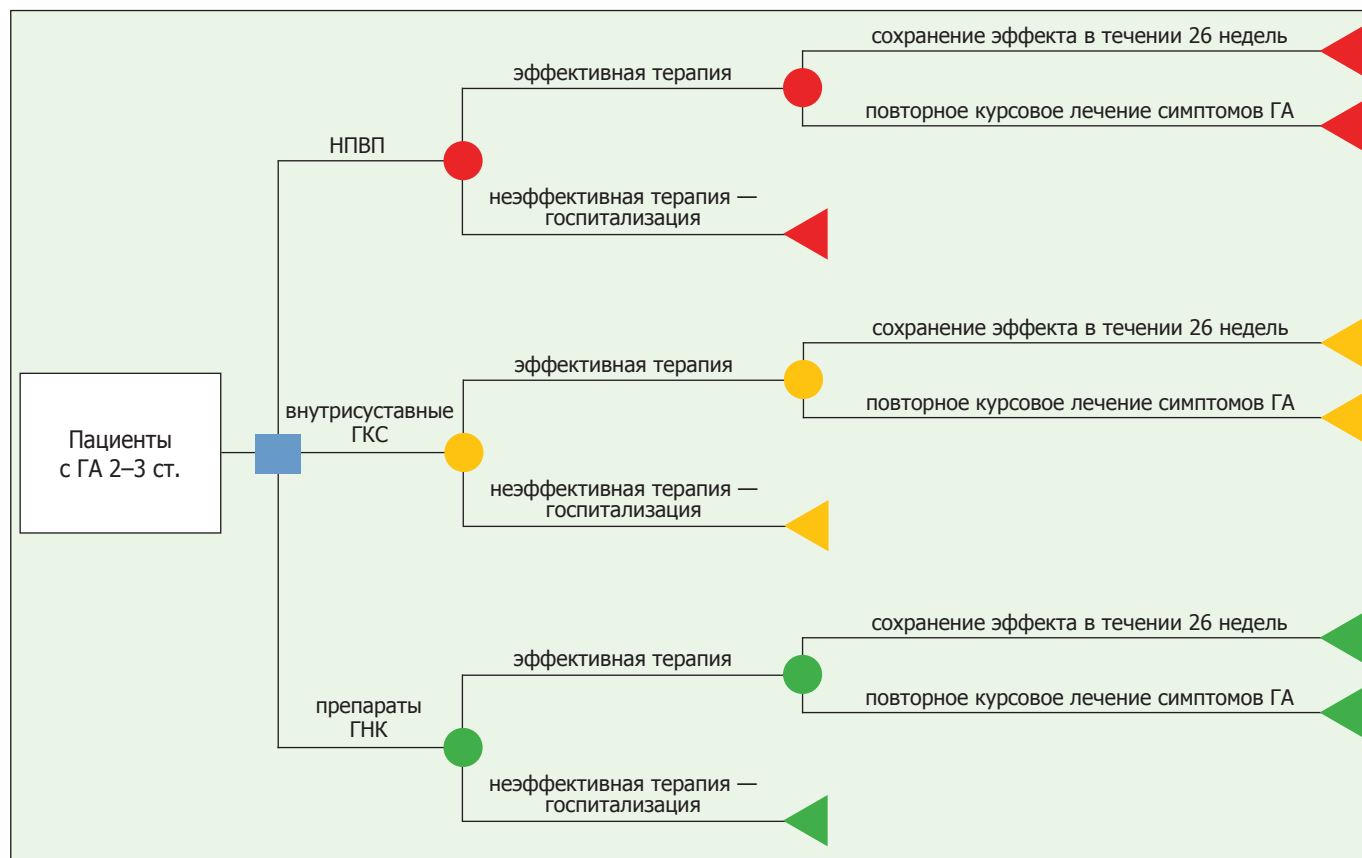


Рис. 1. Модель анализа решений для оценки фармакоэкономической эффективности препаратов и средств для лечения гонартроза у пациентов со 2-3 ст.

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты;

ГКС — триамцинолона ацетат;

ГНК — гиалуроновая кислота.

По стандарту медицинской помощи для амбулаторного этапа каждому пациенту показаны диагностические процедуры и восстановительное лечение, а также медикаментозная терапия [56]. На основе стандарта и данных литературы [57-59] смоделирована последовательность оказания медицинской помощи с целью формирования структуры затрат (отдельно для ГА 2-3 ст. и для ГА 4 ст.).

Модель «дерево решений» для пациентов с ГА 2-3 ст. (рис. 1). Стратегия с применением НПВП подразумевала что все пациенты принимали в профилактических дозировках ингибиторы протонной помпы для предотвращения развития НПВП-гастропатии. Стратегия с применением ГКС для внутрисуставного введения предполагает однократное внутрисуставное введение триамцинолона ацетата в дозе 40 мг. Стратегия с использованием ГНК подразумевала, что они применяются в соответствии с инструкцией. Терапия считалась эффективной, если происходило купирование симптомов, и не требовались иные медицинские вмешательства в течение 3-х месяцев. Этот период для оценки эффективности выбран на основании данных исследований как оптимальный для анализа длительности сохранения эффекта [49-50, 53, 60].

Повторно эффективность проведенного лечения оценивалась через 6 мес. (26 недель). В случае неэффективности проведенного лечения через 3 мес. считалось, что пациент госпитализировался. Стоимость неэффективной терапии — госпитализация пациента с сохраняющимися болями и ограниченной функциональностью сустава — включала затраты на пребывание пациента в стационаре, последующий курс сопутствующей медикаментозной терапии и восстановительного лечения, а также затраты на диагностические мероприятия. В случае отсутствия эффекта к 26 неделе, считалось, что пациент нуждается в возобновлении курсового лечения ГА одной из стратегий оказания медицинской помощи.

Модель «дерево решений» и цикл Маркова для пациентов с ГА 4 ст. (рис. 2-3). Моделирование также выполнено с учётом стандарта. Лечение считалось неэффективным при выраженном болевом синдроме и функциональной недостаточности коленного сустава, требующими тотального ЭПС. Отдельно оценивались осложнения, развившиеся вследствие оперативного вмешательства. В случае эффекта терапии при использовании рассматриваемых технологий преодоления симптомов ГА 4 ст. пациенты

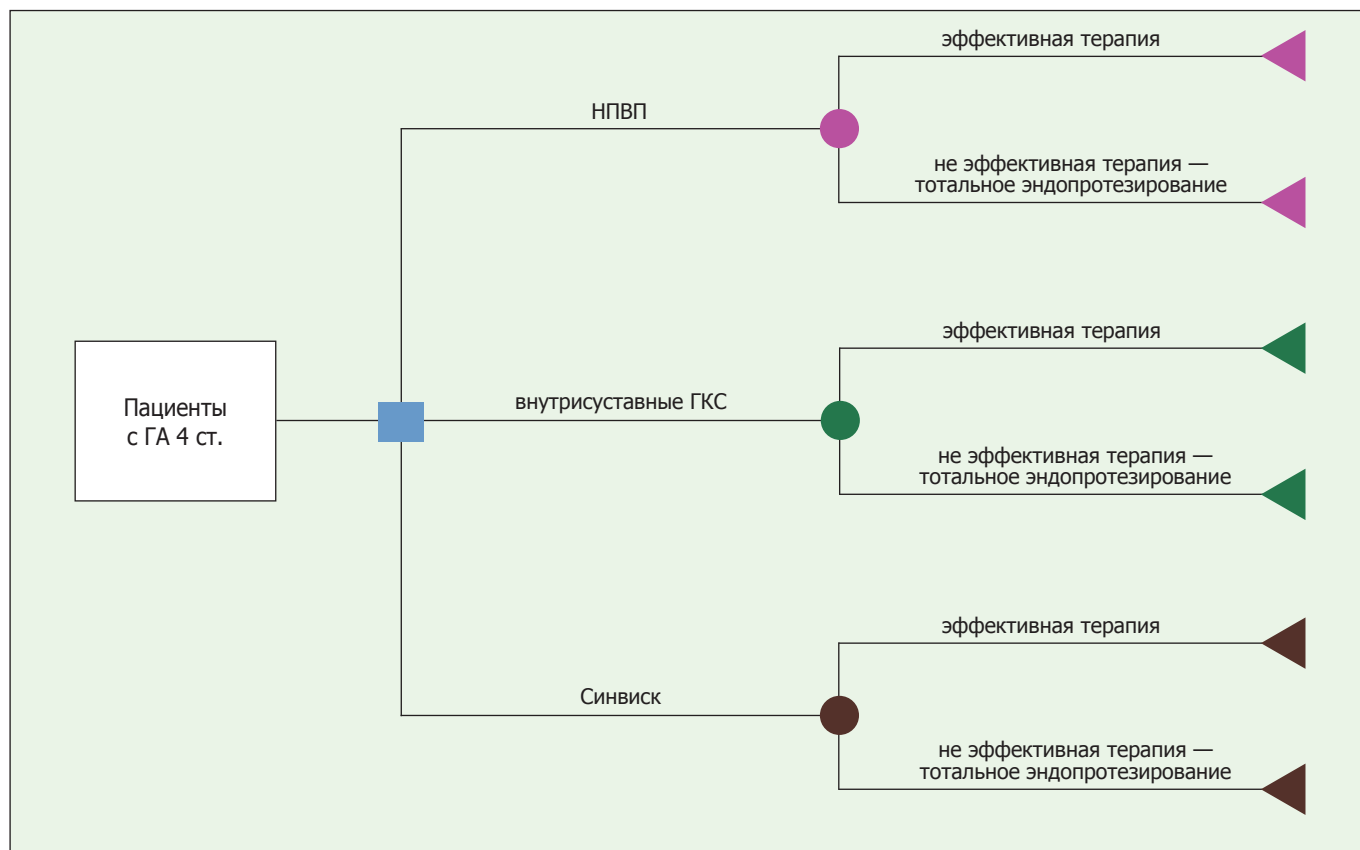


Рис. 2. Модель анализа решений для оценки фармакоэкономической эффективности препаратов и средств для лечения гонартроза у пациентов с 4 ст.

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты;

ГКС — триамцинолона ацетат;

ГНК — гиалуроновая кислота — Синвиск®.

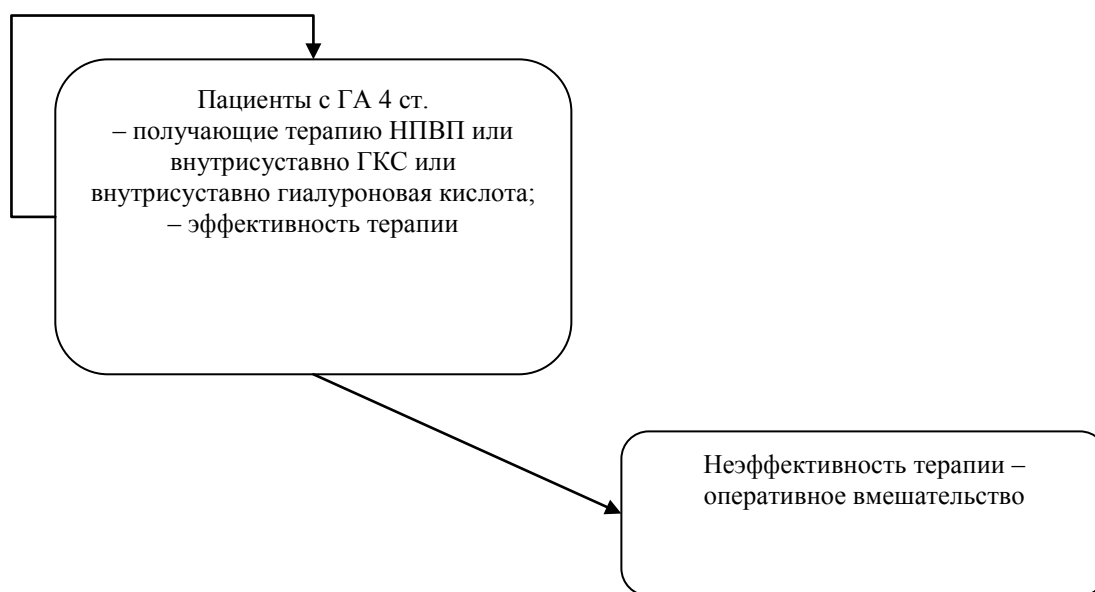


Рис. 3. Схематическое представление последовательностей переходов в цикле Маркова при использовании НПВП или ГКС или гиалуроновой кислоты при гонартрозе (ГА)

включались в цикл Маркова, описывающий регулярное применение определённой стратегии с учётом эффективности её применения. Конечным состоянием цикла Маркова считали выполнение оперативного вмешательства. Длительность цикла — 6 месяцев, горизонт моделирования — 2,5 года.

В виду хорошей переносимости ГНК [61] затраты на побочные эффекты исключены из расчёта прямых медицинских затрат. Подобные затраты для других стратегий также не оценивались из-за противоречивых литературных данных.

Результаты оценки медицинских технологий

Оценочная модель определяла стоимость болезни, на основе вероятности эффективного и неэффективного лечения. В табл. 2 приведены показатели эффективности терапии ГА 2-3 ст. [49-54, 60, 62].

Таблица 2

Эффективность терапии гонартроза 2-3 ст.

Стратегия	Эффективность, вероятность, %	
	Через 3 мес.	Через 6 мес.
НПВП	56	31
ГКС	47	37
Синвиск®	66	56
Дьюролан®	59	48
Гиалган Фидия®	56	52
Остенил®	51	37

Поиск данных для Марковского моделирования включал оценку терапии пациентов с ГА 4 ст., анализ литературных данных по использованию ГНК с долгосрочной перспективой. В процессе отбора данных, выяснилось, что соответствующие данные по показателями эффективности ГНК есть только для одного средства из всех анализируемых — Синвиска® [24-25, 63]. Для остальных были обнаружены долгосрочные исследования, оценивающие либо динамику изменения ширины суставной щели [26], либо посвящённые лечению ОА иного сустава [64]. Показатели эффективности для НПВП и внутрисуставных ГКС представляют собой сводные показатели [9, 13, 25, 63, 65] (табл. 3).

Таблица 3

Показатели эффективности терапии для модели Маркова при гонартрозе 4 ст.

Стратегия	Эффективное лечение (согласно критериям эффективности), %	Неэффективное лечение (необходимость оперативного лечения), %
НПВП	15	85
ГКС	15	85
Синвиск®	81	19

Синвиск® обладает значительно большей эффективностью, чем НПВП и внутрисуставные ГКС и значительно задерживает необходимость в тотальном протезировании коленного сустава (табл. 4). Как показывает анализ полученных данных (рис. 4), терапия ГА 2-3 стадии Синвиском® была наиболее эффективной, как в случае рассмотрения эффекта лечения через три месяца (вероятность эффекта терапии 0,66), так и по истечении шести месяцев (эффективность составляла 37% против, в частности, 17,4% у стратегии ГКС и 29,1% у стратегии Гиалгана®). При оценке эффективности лечения по истечении шести месяцев наименьшей эффективностью обладали стратегии НПВП и ГКС (вероятность эффекта 0,17, что более чем на 60% ниже соответствующего показателя при использовании Гиалгана® и более чем в два раза ниже соответствующей эффективности в случае стратегии с применением Синвиска®).

В основе фармакоэкономических расчётов — нормативы финансовых затрат на единицу объёма медицинской помощи [6] и Генерального тарифного соглашения на 2014 г., действующие в соответствии с Правилами обязательного медицинского страхования [45], а также данные прайс-листа СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница» [66]. Затраты на диагностические мероприятия, осмотры специалистов и реабилитационные методы лечения составили 14 607,63 руб. (детальные расчёты имеются у авторов), а затраты на лекарственные препараты, включая НПВП, по стандарту составляют, исходя из средневзвешенных цен на лекарства, 321,75 руб. Для стратегии с НПВП необходимо добавить стоимость профилактики НПВП-гастропатии — омепразол 0,02 один раз в день, в течение 15 дней (согласно длительности амбулаторного лечения по стандарту). Форма выпуска: таблетки, покрытые плёночной оболочкой 20 мг, 14 шт., цена — 716,66 руб. Стоимость курса: 767,85 руб.

Итоговые затраты на стратегию с применением НПВП — 15 697,23 руб. (14 607,63 руб. [стоимость диагностических и реабилитационных мероприятий] + 321,75 руб. [стоимость лекарственных препаратов] + 767,85 руб. [профилактика НПВП-гастропатии]).

Для стратегии с применением внутрисуставных ГКС был выбран триамциналон, использованный в РКИ для сравнения с эффектами ГНК [50, 65]. Лечение по стандарту предусматривает однократное введение 40 мг препарата. Стоимость — 84,91 (форма выпуска — амп. 40 мг 1 мл №5, стоимость — 424,54 руб. [68]) + стоимость процедуры внутрисуставного введения — 670,00 руб. Итоговые затраты на стратегию с применением ГКС для внутрисуставного введения должны составить не менее 15 362,54 руб. (14 607,63 руб. [стоимость диагностических и реабилитационных мероприятий] + 84,91 руб. [стоимость лекарственных препаратов] + 670,00 руб. [стоимость процедуры внутрисуставного введения]).

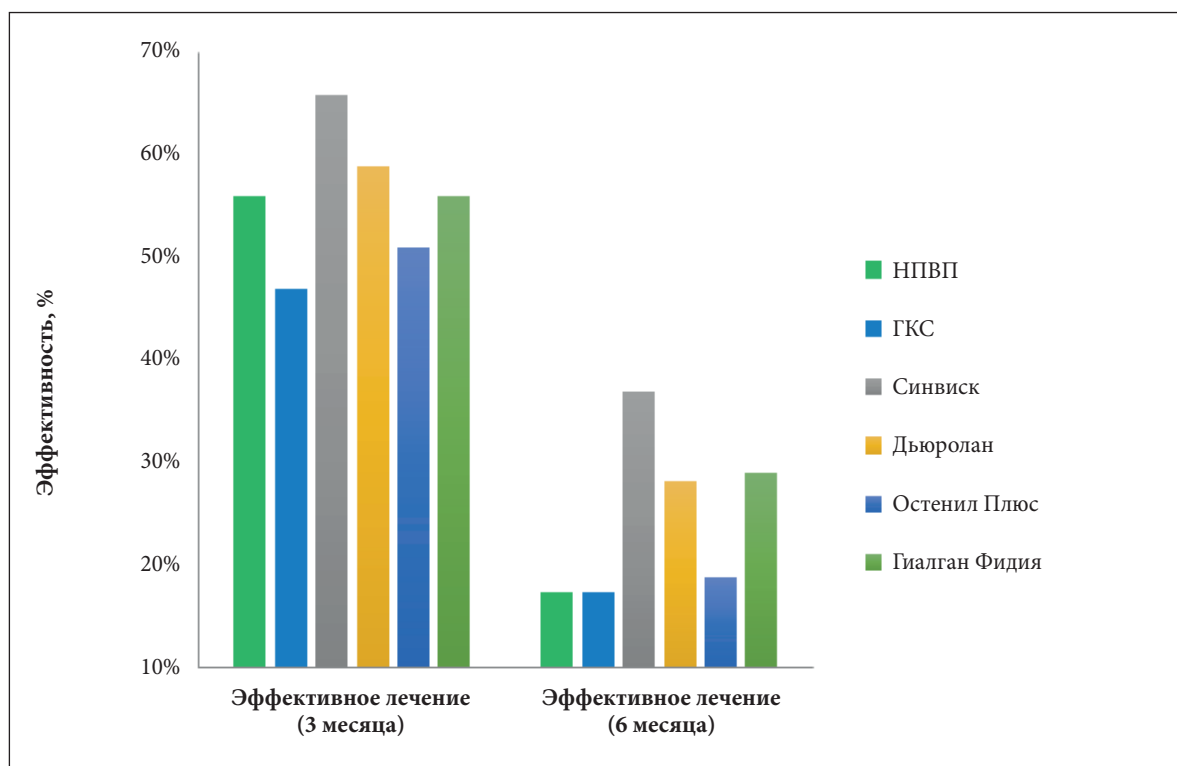


Рис. 4. Эффективность стратегий терапии (вероятностные характеристики)

Таблица 4

Вероятности состояний модели в зависимости от времени

Цикл	Месяц	Состояние модели для НПВП и ГКС		Состояние модели для Синвиска®	
		Эффективная терапия	Неэффективная терапия — оперативное вмешательство	Эффективная терапия	Неэффективная терапия — оперативное вмешательство
0	0	1	0	1	0
1	6	0,15	0,85	0,8104	0,1896
2	12	0,0225	0,9775	0,6567	0,3433
3	18	0,0034	0,0066	0,5322	0,4678
4	24	0,0005	0,9995	0,4313	0,5687
5	30	0	1	0,3495	0,6505

Таблица 5

Курсовая стоимость средств, содержащих гиалуроновую кислоту

Средство	Разовая доза	Курсовая доза	Стоимость упаковки, руб.	Курсовая стоимость, руб.	Кратность введения	Затраты на введение, руб.	Затраты на применение, руб.	Итого*, руб.
Синвиск***	6 мл	6 мл	11 372,41	11 372,41	1	670	12 042,41	26 650,04
Дьюралан®	60 мг/3 мл	60 мг/3мл	14 142,88	14 142,88	1	670	14 812,88	29 420,51
Остенил Плюс®	40 мг/2 мл	40 мг/6 мл	10 093,02	10 093,02	1	670	10 763,02	25 370,65
Гиалган Фидия®	20 мг/2 мл	100 мг/10 мл	3 567,17	17 835,85	5	3 350	21 185,85	35 793,48

Примечание. * — с учётом стоимости диагностических и реабилитационных мероприятий 14 607,63 руб.; ** — Синвиск-I

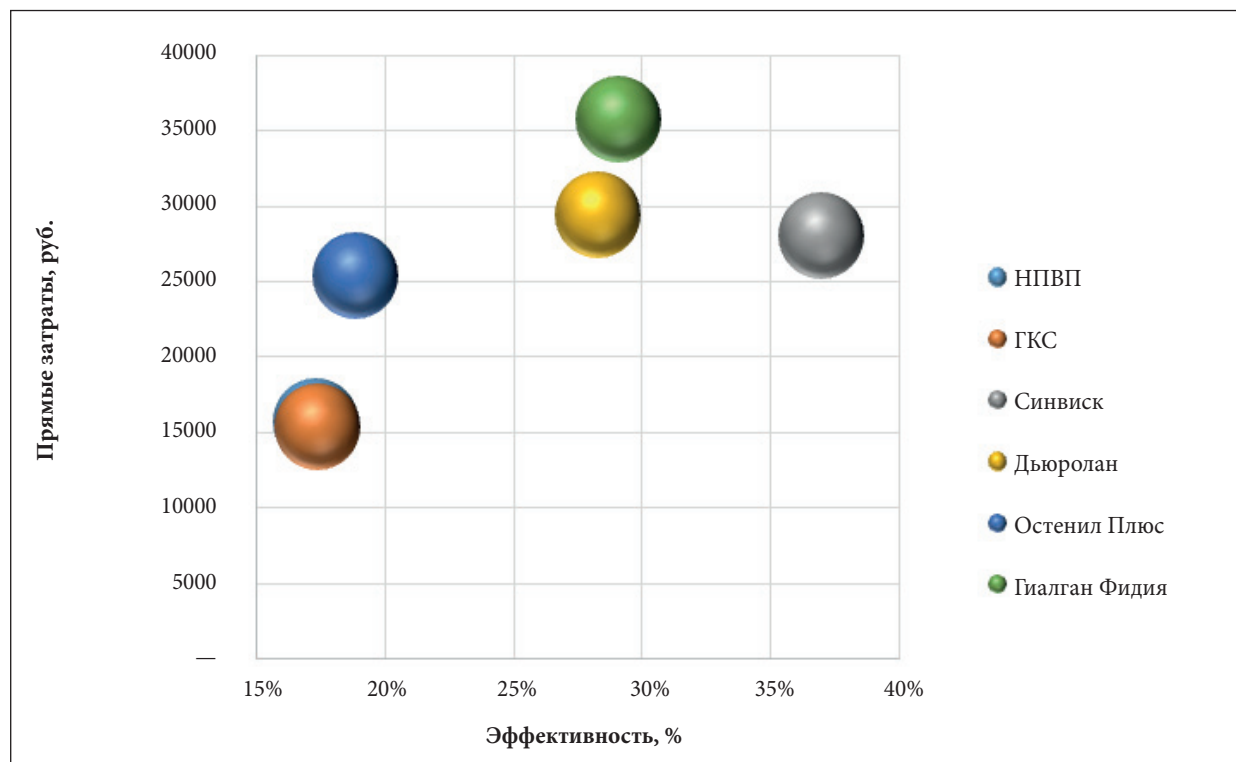


Рис. 5. Соотношение прямых затрат и эффективности через 6 месяцев.

Примечание: параметры НПВП и ГКС практически совпадают

В случае неэффективности терапии, предполагалась необходимость в госпитализации пациента для продолжения терапии в условиях стационара. За стоимость госпитализации взяты затраты, предусмотренные в ГТС по клинко-статистической группе (КСГ) «Остеоартроз периферический и другие энтезопатии», в течение 17 дней — 19 463,30 руб.

Для стратегии с применением ГНК сделаны расчёты стоимости, представленные в табл. 5 и на рис. 5.

Таким образом, наименьшие прямые затраты ожидаются при применении Синвиска® и Остенила Плюс®, в то время как для Дьюралана® и Гиалгана Фидия® они наибольшие.

Ввиду отсутствия данных о переходе с одной стратегии на другую при отсутствии эффекта терапии для пациентов со 2–3 ст., стоимость повторного курса терапии основных симптомов ГА рассчитана как средняя среди всех стратегий. Прогнозные прямые средние затраты на повторное курсовое лечение ГА 2–3 ст.: 24 715,74 руб. [(15 697,23 руб. <НПВП> + 15 362,54 руб. <внутрисуставные ГКС> + 26 650,04 руб. <Синвиск®> + 29 420,51 руб. <Дьюролан®> + 25 370,65 руб. <Остенил Плюс®> + 35 793,48 руб. <Гиалган Фидия®>) / 6]. Стоимость госпитализации для тотального ЭПС коленного сустава включала:

- стандартное обследование перед оперативным вмешательством;
- лечение по профилю высокотехнологичной медицинской помощи 16.01.009;
- реабилитационное лечение после операции ЭПС;

- лечения осложнений, которые могут развиваться после ЭПС.

Стоимость предоперационного амбулаторного обслуживания оценена в 2 575,70 руб. [45, 69], стоимость лечения по профилю высокотехнологичной медицинской помощи 16.01.009 — 152 400,00 руб., реабилитации после ЭПС — 37 430,40 руб. (Государственное Тарифное Соглашение по клинко-статистической группе (КСГ) «Состояние после эндопротезирования и металлоостеосинтеза трубчатых костей» в течение 24 дней (все расчёты имеются у авторов статьи). Итоговая стоимость протезирования составит не менее 192 406,10 руб. Однако эти данные неполные, поскольку не учитывают стоимость возможных тяжёлых осложнений вследствие операции.

Оценивались следующие осложнения, которые могут развиваться после ЭПС [9, 73]:

- развитие глубокой инфекции сустава — частота 2%;
- перелом бедренной и большеберцовой костей проксимальнее и дистальнее компонентов эндопротезов — 0,5%;
- тугоподвижность после эндопротезирования коленного сустава — 6,3%;
- развитие внутрисосудистых тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) даже в условиях профилактики среди групп риска ВТЭО: тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА — 0,55%), тромбоз глубоких вен (ТГВ — 0,62%).

Стоимость лечения глубокой инфекции эндопротезированного сустава и перелома бедренной и большеберцовой костей проксимальнее и дистальнее компонентов эндопротезов. Предполагаемым исходом развития глубокой инфекции и переломов после эндопротезирования сустава является необходимость ревизионного эндопротезирования [9, 27-28]. Стоимость лечения по профилю высокотехнологичной медицинской помощи 16.01.003 (реэндопротезирование) — 200 200,00 руб. Таким образом, стоимость лечения глубокой инфекции эндопротезированного сустава включает затраты на реэндопротезирование и реабилитационное лечение (КСГ «Состояние после эндопротезирования и металлоостеосинтеза трубчатых костей»).

Итоговая стоимость лечения, как глубокой инфекции сустава, так и переломов, составляет 237 630,40 руб. (200 200,00 руб. + 37 430,40 руб.).

Стоимость лечения терапии тугоподвижности после ЭПС. В случае тугоподвижности сустава после ЭПС, предполагалось, что проводилась реабилитационная программа, за стоимость которой приняты затраты на госпитализацию, предусмотренную в ГТС по клинко-статистической группе (КСГ) «Состояние после эндопротезирования и металлоостеосинтеза трубчатых костей с применением роботизированной механотерапии у тяжёлых и среднетяжёлых пациентов», в течение 28 дней — 118 311,2 руб.

Расчёт стоимости лечения ВТЭО (ТЭЛА или ТГВ) как осложнений после ЭПС. Расчёт стоимости произведён на основании существующего стандарта оказания специализированной медицинской помощи при соответствующем осложнении [70-71]. По нормативам финансовых затрат на единицу объёма медицинской помощи [6], 1 койко-день в больничных учреждениях и других медицинских организациях или их соответствующих структурных подразделениях финансируется из расчёта 2 034,2 руб.

В стоимость лечения осложнений включали:

1. затраты на госпитализацию в соответствии с койко-днями;
2. затраты на лекарственные препараты в соответствии с указанным стандартом;
3. затраты на лечение пациента в условиях ОРИТ.

Стандарт рассчитан на 24 дня пребывания больного с ТЭЛА в условиях стационара. Затраты на пребывание больного с ТЭЛА: 2 034,2 руб. x 24 дня = 48 820,80 руб. Затраты на лекарственные препараты по стандарту составляют 227 924,25 руб. (расчёты имеются у авторов). Средняя длительность пребывания больного в ОРИТ составляет по стандарту 4 дня с усреднённым показателем частоты предоставления 0,6. По ГТС, стоимость реанимации 3-ей категории сложности (от 4-х до 5 суток включительно) — 41 819,90 руб. Таким образом, на одного больного стоимость лечения в ОРИТ составит 25 091,94 руб. (41 819,90 руб. x 0,6).

Таким образом, расчётная стоимость лечения ТЭЛА равна 301 836,99 руб./случай (48 820,80 руб. + 227 924,25 руб. + 25 091,94 руб. соответственно).

Стандарт рассчитан на 24 дня пребывания больного с ТГВ в стационаре 16 дней. Затраты на стационарное лечение 1 больного с ТГВ: 2 034,2 x 16 дней = 32 547,20 руб. Затраты на медикаментозное лечение в соответствии со стандартом — 90 677,32 руб. (расчёты имеются у авторов). Средняя длительность пребывания больного, в соответствии со стандартом, в ОРИТ для 1 дня с усреднённым показателем частоты предоставления 0,1 составит 1 143,52 руб. (11 435,2 руб. x 0,1), а общая расчётная стоимость лечения ТГВ равна 124 368,04 руб. на одного пациента (32 547,20 руб. + 90 677,32 руб. + 1 143,52 руб. соответственно).

Модель для пациентов с ГА 2-3 ст.

С точки зрения соотношения затрат и эффективности, стратегия с применением Синвиска® обладала наибольшей эффективностью по сравнению с другими оцениваемыми медицинскими технологиями, при этом она являлась также и более дешёвой альтернативой по сравнению со стратегиями использования Дьюролана®, Остенила® и Гиалгана Фидия®. Таким образом, стратегия с Синвиском® являлась доминирующей. Данный результат наблюдался как при оценке эффективности через три месяца после начала лечения, так и при оценке сохранения эффекта через шесть месяцев (рис. 5). При сравнении методики применения Синвиска® и стратегий НПВП и ГКС, последние меньше стоят, но значительно менее эффективны, чем Синвиск®.

Коэффициент эффективности затрат (CER) на терапию одного пациента был наилучшим (меньшие прогнозные расходы) для стратегии с применением Синвиска® (рис. 6).

Таким образом, применение в качестве терапии ГА 2-3 стадии Синвиска® является, бесспорно, экономически целесообразным. Данная стратегия доминировала над стратегиями использования других средств группы ГНК для лечения ГА 2-3 стадии.

Стратегия применения при ГА 2-3 стадии Синвиска® была более эффективной, но и более затратной (табл. 6). Прирост затрат по сравнению со стратегией НПВП составил 3 897 руб. в расчёте на 1 пациента, при этом прирост эффективности составил 20% в пользу Синвиска®. Соответствующие коэффициенты ICER составили 19 880 руб. и 38 139,39 руб., что намного ниже порога готовности общества платить.

Таким образом, применение в качестве терапии ГА 2-3 стадии Синвиска® является экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности.

Для подтверждения этого вывода выполнен вероятностный анализ чувствительности путём многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность и стоимость анализируемых препаратов и средств (рис. 7) (данные имеются у авторов).

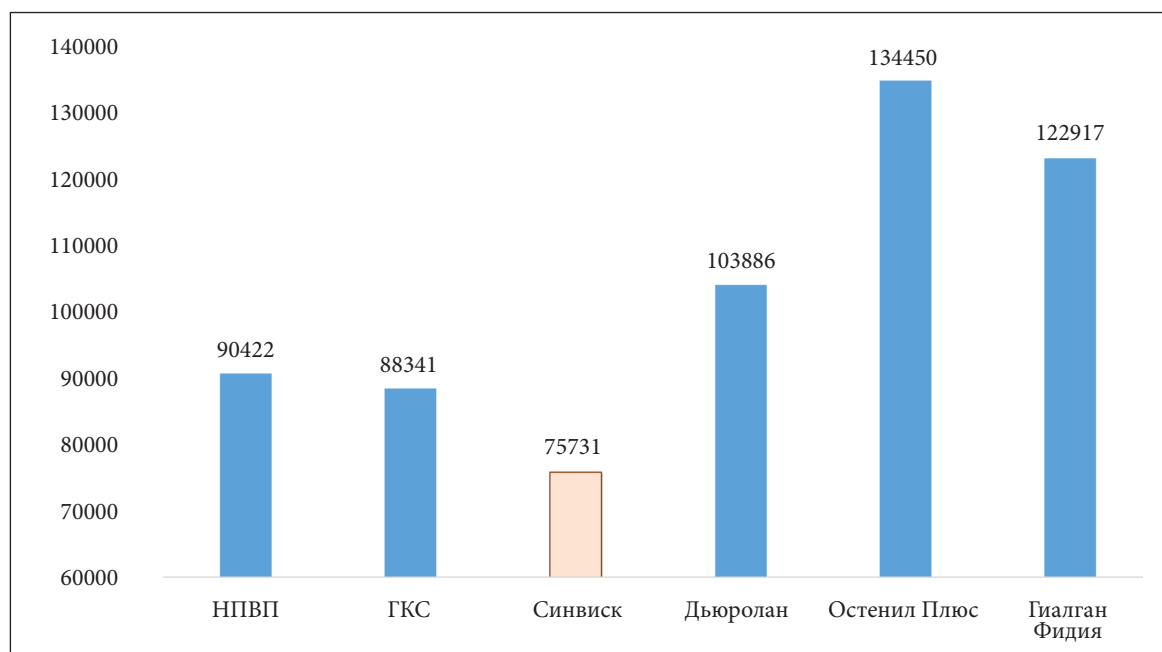


Рис. 6. Коэффициенты стоимость-эффективность (руб.) для стратегий лечения через 6 месяцев от его начала

Таблица 6

Расчёт коэффициента ICER для сравниваемых стратегий

Стратегия	Эффект, 6 мес.	Прямые затраты, руб.	Прирост эффективности	Прирост затрат, руб.	ICER, руб.
Синвиск®	0,37	37 794	0,20	3 897	19 880,79
НПВП	0,17	33 898			
Синвиск®	0,37	37 794	0,20	7 464	38 139,39
ГКС	0,17	30 330			

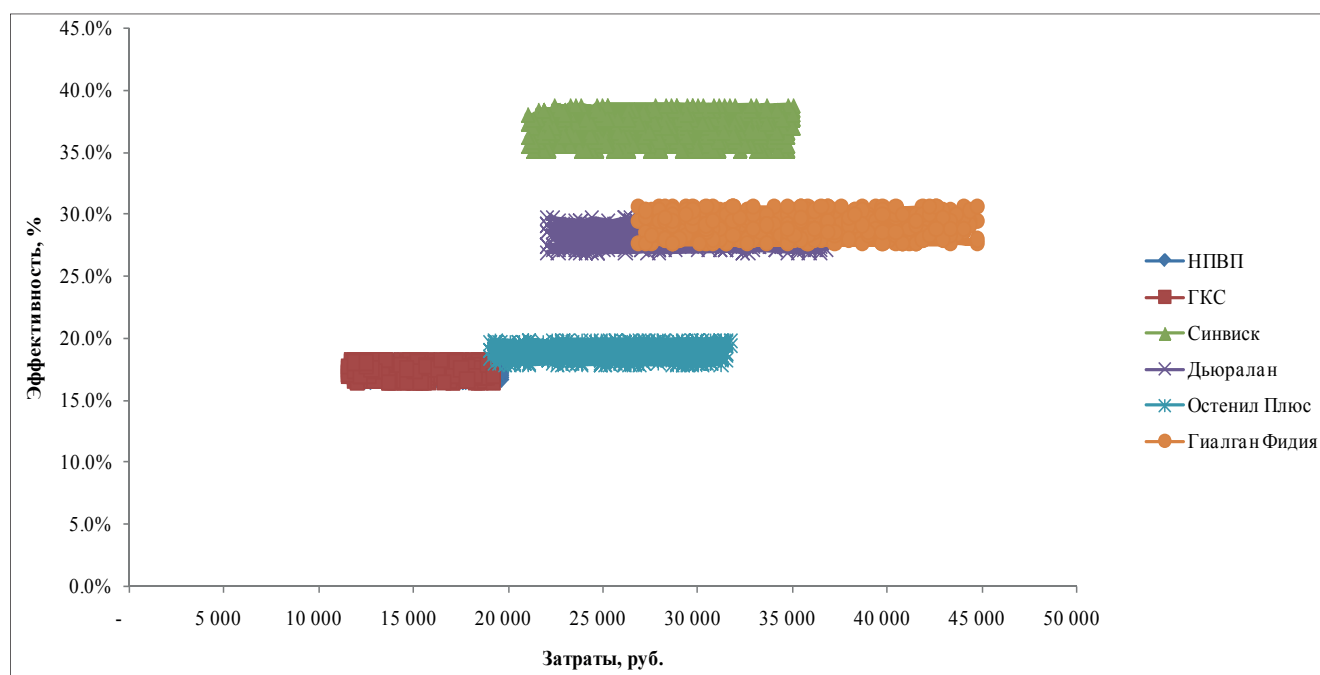


Рис. 7. Соотношение эффективности и суммарных затрат (анализ чувствительности)

Таблица 7

Сравнение суммарных затрат (руб.) и количество дополнительно пролеченных пациентов при лечении ГА 2-3 стадии

Медицинская технология	100% пациентов получают терапию	60% пациентов получают терапию	30% пациентов получают терапию
Синвиск®	37 794 178	22 676 507	11 338 253
Дьюролан®	41 379 144	24 827 486	12 413 743
Экономия при применении Синвиска®	3 584 966	2 150 980	1 075 490
Кол-во дополнительно пролеченных пациентов Синвиском® на сэкономленные средства (на 1000 больных)	95	57	28
Синвиск	37 794 178	22 676 507	11 338 253
Гиалган Фидия®	49 785 343	29 871 206	14 935 603
Экономия при применении Синвиска®	11 991 165	7 194 699	3 597 350
Кол-во дополнительно пролеченных пациентов Синвиском® на сэкономленные средства (на 1000 больных)	108	65	32
Синвиск®	37 794 178	22 676 507	11 338 253
Остенил®	39 955 811	23 973 486	11 986 743
Экономия при применении Синвиска®	2 161 633	1 296 980	648 490
Кол-во дополнительно пролеченных пациентов Синвиском® на сэкономленные средства (на 1000 больных)	19	12	6

При одновременном многократном изменении таких параметров как эффективность и стоимость стратегия Синвиска® показала большую эффективность относительно других средств ГНК. Гиалган Фидия® оставался наиболее дорогостоящей стратегией лечения ГА 2-3 стадии. *Результаты вероятностного анализа чувствительности подтвердили вывод, что Синвиск® обладает среди всех альтернатив сравнения при ГА 2-3 ст. наибольшей экономической целесообразностью в использовании.*

Были рассчитаны суммарные затраты бюджета при применении наиболее эффективных средств для лечения ГА 2-3 ст. В расчёт принимались прямые затраты с учётом эффективности, не прямые затраты в анализ не включались. Разница в суммарных прямых затратах определялась как экономия при применении той или иной стратегии. Так же было рассчитано число пациентов, на которых можно было потратить сэкономленные средства. Были рассчитаны затраты при лечении 1000 пациентов разными стратегиями и рассмотрено три случая: 100% пациентов получают рассматриваемые средства, 60% и 30%.

При сравнении с другими ГНК Синвиск® является наиболее предпочтительной стратегией с точки зрения анализа «влияние на бюджет»: использование стратегии Синвиск® позволяет сохранить значительные средства бюджета, при этом сэкономленные средства позволяют пролечить стратегией

Синвиска® дополнительно значительное количество пациентов (табл. 7).

Модель для пациентов с ГА 4 ст.

Как уже было отмечено выше, прямые затраты на стратегию с Синвиском® были на 43% выше, чем для НПВП и внутрисуставных ГКС (26 650,04 руб., 15 697 руб. и 15 363 руб. соответственно). Терапия ГА 4 ст. Синвиском® являлась наиболее эффективной как через 3 мес. (вероятность эффекта 0,66), так и по истечении 6 месяцев (эффективность 60%, против 15% у стратегии НПВП и ГКС). При этом вероятность тотального ЭПС уже в течение 3 мес. от начала терапии была значительно выше в случае применения НПВП и ГКС, но не Синвиска®.

С учётом возможной неэффективности лечения, необходимости в последующей госпитализации и оперативного вмешательства стоимостные сравнительные характеристики стратегий принципиально изменились (рис. 8). Стратегия Синвиска® требовала в этом случае наименьших затрат, учитывающих и стоимость возможных постоперационных осложнений, — 111 222 руб. (стратегии НПВП и ГКС были дороже на 73% и 72,8% соответственно) (рис. 9).

С точки зрения соотношения затрат и эффективности, стратегия применения Синвиска® была наиболее эффективна по сравнению с другими оцениваемыми медицинскими технологиями, при этом она являлась также и более дешёвой альтернативой.

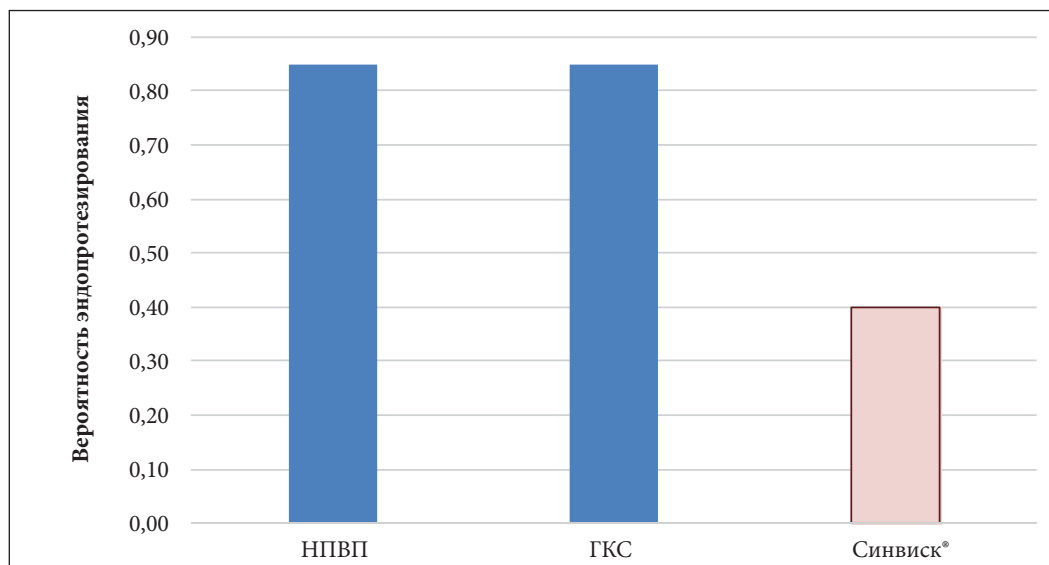


Рис. 8. Вероятность оперативного вмешательства в оцениваемых стратегиях сравнения в течение трёх месяцев

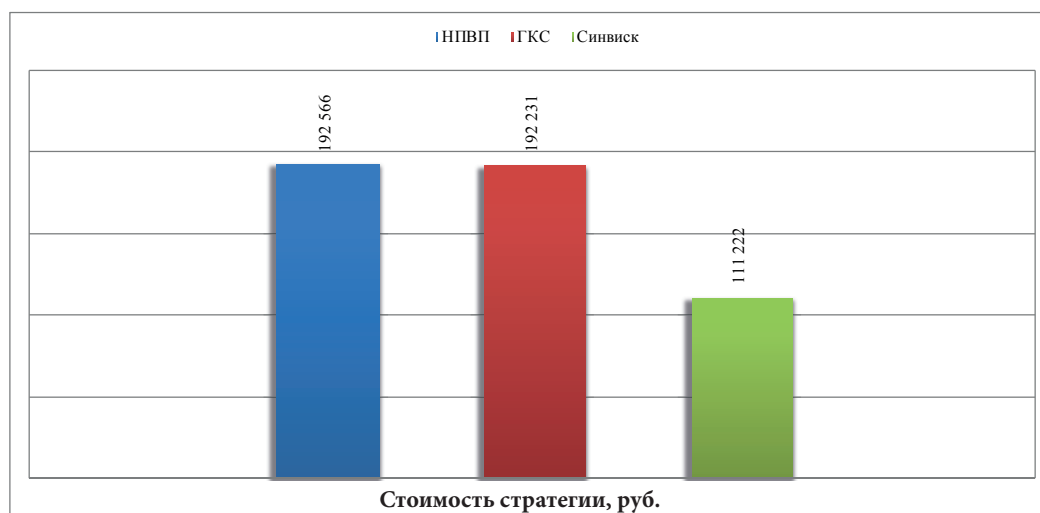


Рис. 9. Общие затраты стратегий сравнения в расчёте на одного пациента

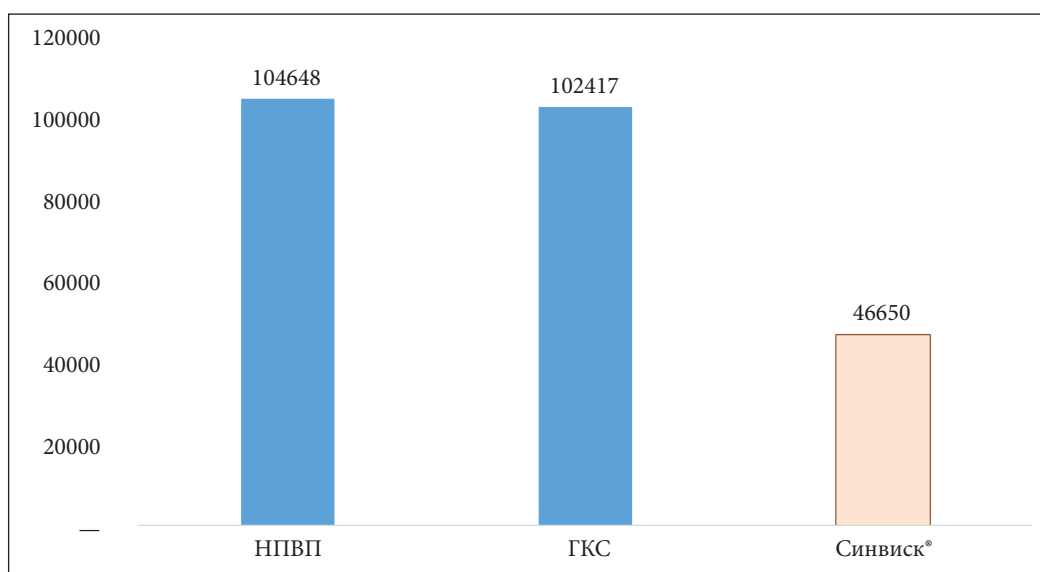


Рис. 10. Коэффициенты CER (руб.) для стратегий сравнения

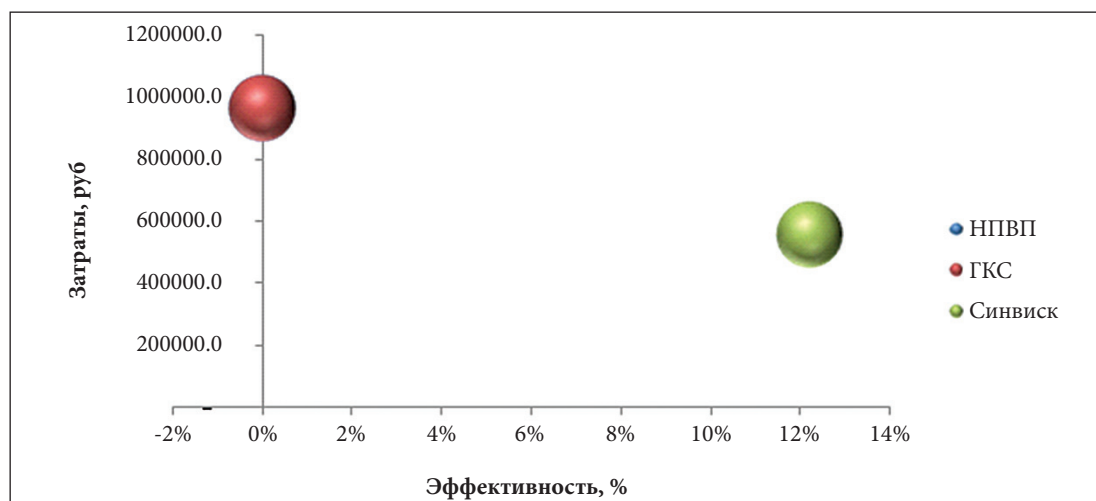


Рис. 11. Соотношение затрат и эффективности стратегий лечения в модели Маркова (горизонт моделирования 2,5 года) (НПВП и ГКС наложены друг на друга вследствие близких результатов)

Таблица 8

Сравнение суммарных затрат и количество дополнительно пролеченных пациентов при лечении ГА 4 стадии

Медицинская технология	100% пациентов получают терапию	60% пациентов получают терапию	30% пациентов получают терапию
Синвиск®			
Синвиск®	111 222 333	66 733 400	33 366 700
НПВП	192 565 853	115 539 512	57 769 756
Экономия при применении Синвиска®	81 343 520	48 806 112	24 403 056
Кол-во дополнительно пролеченных пациентов Синвиском® на сэкономленные средства (на 1000 больных)	731	439	219
ГКС			
Синвиск®	111 222 333	66 733 400	33 366 700
ГКС	192 231 163	115 338 698	57 669 349
Экономия при применении Синвиска®	81 008 830	48 605 298	24 302 649
Кол-во дополнительно пролеченных пациентов Синвиском® на сэкономленные средства (на 1000 больных)	728	437	219

Коэффициенты CER, характеризующие эффективность затрат на терапию одного пациента для стратегий Синвиска®, ГКС и НПВП составили (по возрастающей): 46 731 руб., 102 417 руб. и 104 648 руб. соответственно (рис. 10).

В случае эффективной терапии при использовании различных медицинских технологий лечения ГА 4 ст. пациенты «входили» в цикл Маркова, описывающий регулярное применение определённой стратегии с учётом эффективности её применения. Конечным состоянием цикла Маркова считали выполнение оперативного вмешательства. Длительность цикла — 6 месяцев, горизонт моделирования — 2,5 года. Стратегия применения Синвиска® характеризовалась наибольшей эффективностью, в том числе, и в конечной точке моделирования (рис. 11).

В ней стоимость стратегии с применением Синвиска® была на 40% ниже, чем при использовании НПВП или ГКС.

Вероятностный анализ чувствительности (результаты имеются у авторов) полностью подтвердил, что Синвиск® задерживает необходимость в тотальном ЭПС в сравнении с НПВП или ГКС, при этом суммарная стоимость медицинской технологии с его использованием к конечной точке в 2,5 года существенно ниже (за счёт большего количества необходимых операций в группах с применением НПВП и ГКС).

Проведённый анализ «влияния на бюджет» продемонстрировал существенные экономические преимущества технологии с Синвиском®, при том, что утилитарная стоимость его выше, чем НПВП или ГКС.

Обсуждение

В результате анализа модели «дерево принятия решений» для пациентов с ГА 2-3 ст. показано, что терапия с помощью Синвиска® наиболее эффективна, как через 3 месяца (вероятность эффекта терапии 0,66), так и по истечении 6 месяцев (эффективность составляла 37%, против, в частности, 17,4% у стратегии ГКС и 29,1% у стратегии Гиалгана®). При оценке эффективности лечения по истечении шести месяцев наименьшей эффективностью обладали стратегии НПВП и ГКС (вероятность эффекта 0,17, что более чем на 60% ниже соответствующего показателя при использовании Гиалгана Фидия® и более чем в два раза ниже соответствующей эффективности в случае стратегии с применением Синвиска®). С точки зрения соотношения затрат и эффективности, стратегия применения Синвиска® обладала наибольшей эффективностью по сравнению с другими оцениваемыми медицинскими технологиями, при этом она являлась также и более дешёвой альтернативой по сравнению со стратегиями использования Дьюролана®, Остенила® и Гиалгана Фидия®.

При сравнении применения Синвиска® и стратегий НПВП и ГКС, последние обладают меньшей эффективностью, также при этом утилитарные расходы на их применение так же ниже по сравнению со стратегией использования Синвиска®. Прирост затрат по сравнению со стратегией НПВП составил 3 897 руб. в расчёте на 1 пациента. При этом прирост эффективности составил 20% в пользу Синвиска®. Соответствующий коэффициент ICER составил 19 880 руб. на одного пациента, что намного ниже порога «готовности общества платить». Таким образом, применение в качестве терапии ГА 2-3 ст. Синвиска® является экономически более целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности. Кроме того, при сравнении с другими средствами ГНХ, Синвиск® является наиболее предпочтительным по анализу «влияние на бюджет»: использование стратегии Синвиск® позволяет сохранить значительные средства бюджета — до 2 161 633 руб., при этом сэкономленные средства позволяют пролечить стратегией Синвиска® дополнительно значительное количество пациентов. Клинико-экономический профиль Синвиска-Г® (1 введение) может быть лучше в сравнении с классическим Синвиском® (3 введения на курс) за счет уменьшения количества процедур введения.

В результате анализа модели «дерево принятия решений» для ГА 4 ст., показано, что стратегия использования Синвиска® наиболее выгодна. При оценке общих затрат, с учётом вероятности неэффективности рассмотренных стратегий и последующих госпитализации и ЭПС, установлено, что использование Синвиска® наименее затратно — 111 222 руб. Стратегии НПВП и ГКС были более дорогостоящими — соответственно на 73% и 72,8%. При этом суммарные общие затраты на стратегию с Синвиском® были более чем в девять раз

ниже порога «готовности общества платить». Таким образом, применение в качестве терапии ГА 4 стадии Синвиска® является абсолютно экономически целесообразным.

В результате анализа цикла Маркова для больных ГА 4 ст., стратегия применения Синвиска® отличалась большей эффективностью при горизонте моделирования 2,5 года. В конечной точке моделирования данная стратегия имела эффективность 12% (против 0% у стратегий НПВП и ГКС). Были рассчитаны суммарные затраты бюджета при применении НПВП, ГКС, и Синвиска®, после подсчётов установлено, что использование Синвиска® наиболее предпочтительно с точки зрения «влияния на бюджет»: использование этой стратегии может сохранить значительные средства бюджета — до 81 млн. руб. (на 1000 больных), при этом сэкономленные средства позволяют пролечить Синвиском® дополнительно значительное количество пациентов.

Имеющиеся данные о том, что Синвиск® может отсрочить необходимость ЭПС у больных с ОА 4 ст. [26], дополненные нашими расчётами его экономической эффективности, позволяют считать методику его применения наиболее оправданной с клинической и экономических точек зрения по сравнению с рассмотренными иными стратегиями лечения. Особое значение консервативное лечение имеет у больных пожилого возраста, поскольку именно у этой категории пациентов чаще встречается риск послеоперационных осложнений, прежде всего тромбоэмболических [74].

Выводы

1. Медицинская технология лечения гонартроза 2-3 ст. с использованием Синвиска® является наиболее экономически целесообразной по соотношению стоимости и эффективности применения. При этом, по сравнению со стратегиями использованием НПВП, внутрисуставных ГКС и других средств, содержащих гиалуроновую кислоту, технология с применением Синвиска® может сохранить значительные средства бюджета — 2,1-11,9 млн. руб. (в зависимости от сравниваемой стратегии на каждую 1000 больных), при этом сэкономленные средства позволяют использовать технологию с применением Синвиска® дополнительно у значительного количества пациентов.
2. Использование Синвиска® для коррекции основных симптомов гонартроза 4 ст. экономически выгодно, в том числе и на долгосрочную перспективу. Широкое использование данной стратегии позволяет сохранить значительные средства бюджета — до 81 млн. руб. (на 1000 больных), при этом сэкономленные средства позволяют пролечить дополнительно значительное количество пациентов.

3. Технология с применением Синвиска® за счёт возможности существенно отдалить необходимость тотального эндопротезирования коленного сустава при гонартрозе 4 ст. экономит бюджет уже в течение 6-12 месяцев.

Ограничения анализа

Расчёт прямых затрат базировался на российских стандартах оказания медицинской помощи,

при этом показатели эффективности использованы из литературных источников, главным образом, зарубежных РКИ, что может отличаться от реальной клинической практики. Некоторые исследования не соответствовали уровню РКИ. Не учитывались затраты на купирование побочных эффектов НПВП, например, гастро-интестинального кровотечения, что в известной степени влияет на стоимость технологий, которая может быть выше в реальных условиях из-за необходимости их коррекции.

Литература

1. EULAR Compendium on Rheumatic Disease. Ed. J.W.J. Bijl. 2009. // BMJ. 824 p.
2. Fautrel B., Hilliquin P., Rozenberg S., et al. Impact of osteoarthritis: results of nationwide survey of 10000 patients consulting for OA. // Joint Bone Spine. 2005;72(3):235—240.
3. Felson D.T. Osteoarthritis of the knee. // N. Engl. J. Med. 2006; 354 (8):841—848.
4. Алексеева Л.И. Основные достижения в лечении остеоартроза. Качество жизни. // Медицина. 2003. — №3. — С.34—38.
5. Лида А.М., Карпов О.И. Остеоартроз: социально-экономическое значение и фармакоэкономические аспекты патогенетической терапии. // РМЖ / Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. 2003. — №28. — С.1558—1562.
6. Постановление Правительства РФ от 22 октября 2012 г. №1074 "О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов".
7. Приказ Минздрава РФ №63н от 07.02.2014 г. «О мерах по реализации постановления правительства РФ от 26 декабря 2013 г. №1278 «Об утверждении Правил финансового обеспечения оказания высокотехнологичной медицинской помощи гражданам РФ в федеральных государственных бюджетных и автономных учреждениях за счет бюджетных ассигнований, предусмотренных в федеральном бюджете Минздрава РФ в 2014 г.».
8. Амирджанова В.Н., Фоломеева О.М., Цветкова Е.С., Логинов Е.Ю. Оценка и прогнозирование трудоспособности при ревматоидном артрите. // Ревматология. 1990. — №2. — С.41—46.
9. Ревматология: национальное руководство / Ред. Е.Л.Насонов, В.А.Насонова. — М.: ГЭОТАР — Медиа. — 2008. — 720с.
10. Dawson J., Linsell L., Zondervan K., et al. Epidemiology of hip and knee pain and its impact on overall health status in older adults. // Rheumatology (Oxford) 2004;43:497—504.
11. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III. Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. // Osteoarthritis Cartilage 2010;18: 476—499.
12. Boureau F., Schneid H., Zeghari N. et al. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomized comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip. // Ann Rheum Dis. 2004;63(9):1028—35.
13. Карамеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС. — 2009. — 168 с.
14. Аникин С.Г., Алексеева Л.И. Применение препаратов гиалуроновой кислоты при остеоартрозе коленных суставов. // Научно-практ. ревматол. — 2013. — 51(4). — С.439—445.
15. Watterson J.R., Esdaile J.M. Viscosupplementation: therapeutic mechanisms and clinical potential in osteoarthritis of the knee. // J Am Acad Orthop Surg 2000;8:277—284.
16. Balazs E. The physical properties of synovial fluid and the specific role of hyaluronic acid. / In: Helfet A.J., ed. Disorders of the Knee. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1982;61—74.
17. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. // N Engl J Med 2006;354:795—808.
18. Frizziero L., Govoni E., Bacchini P. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: clinical and morphological study. // Clin Exp Rheumatol 1998;16:441—449.
19. Pasquali R., Guerra D., Taparelli F. et al. Morphological analysis of knee synovial membrane biopsies from a randomized controlled clinical study comparing the effects of sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate (Depomedrol) in osteoarthritis. // Rheumatology (Oxford) 2001;40:158—169.
20. Listrat V., Ayral X., Patarnello F. et al. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. // Osteoarthritis Cartilage 1997;5:153—160.
21. Wang Y., Hall S., Hanna F. et al. Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. // BMC Musculoskelet Disord 2011;12:195.
22. Goldberg V.M., Buckwalter J.A. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. // Osteoarthritis Cartilage 2005;13:216—224.
23. Bell M., Fallaha M., Lenczner E. et al. Viscosupplementation with hylan G-F 20 in total knee replacement candidates: an effective pain management therapy that may delay surgery. // Osteoarthritis Cartilage 1999;7(Suppl A):30.
24. Waddell D.D., Bricker D. Hylan G-F 20 reduces the probability of progression to total knee replacement in knee osteoarthritis. // Arthritis Rheum 2001;44:49.
25. Waddell D.D., Bricker C. Total knee replacement delayed with hylan G-F 20 use in patients with grade IV osteoarthritis. // JGIM 2007;13:113—121.
26. Turajane T., Amphansap T., Labpiboonpong V. et al. Total knee replacement following repeated cycles of intra-articular sodium hyaluronate (500—730 Kda) in failed conservative treatment of knee osteoarthritis: a 54-month follow-up. // J Med Assoc Thai 2009;92(Suppl 6):S63—S68.
27. Buechel F.F. The infected total knee arthroplasty: just when you thought it was over. // J Arthroplasty 2004;19(Suppl 1):51—5.
28. Segawa H., Tsukayama D.T., Kyle R.F. et al. Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. // J Bone Joint Surg Am 1999;81-A:1434—1445.
29. Weaver F., Hynes D., Hopkinson W. et al. Preoperative risks and outcomes of hip and knee arthroplasty in the Veterans Health Administration. // J Arthroplasty 2003;18:693—708.
30. Ginsberg J.S., Turkstra F., Buller H.R. et al. Postthrombotic syndrome after hip or knee arthroplasty: a cross-sectional study. // Arch Intern Med 2000;160:669—672.
31. Ohdera T., Tokunaga M., Hiroshima S. Recurrent hemarthrosis after knee joint arthroplasty: etiology and treatment. // J Arthroplasty 2004;19:157—161.
32. Lombardi A.V., Mallory T.H., Fada R.A. et al. Simultaneous bilateral total knee arthroplasties: who decides? // Clin Orthop Rel Res 2001;392:319—329.
33. Langkamer V.G. Local vascular complications after knee replacement: a review with illustrative case reports. // Knee 2001;8:259—264.
34. Bhattacharyya T., Iorio R., Healy W.L. Rate of and risk factors for acute inpatient mortality after orthopedic surgery. // J Bone Joint Surg 2002;84-A:562—572.

35. Gill G.S., Mills D., Joshi A.B. Mortality following primary total knee arthroplasty. // J Bone Joint Surg Am 2003;85-A:432—435.
36. Parvizi J., Sullivan T.A., Trousdale R.T. et al. Thirty-day mortality after total knee arthroplasty. // J Bone Joint Surg Am 2001;83-A:1157—1161.
37. Об утверждении отраслевого стандарта «клинико-экономические исследования. Общие положения»: приказ №163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011 г.
38. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. / Ред. В.Б.Герасимов, А.Л.Хохлов, О.И.Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352 с.
39. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. — М.: Общество клинических исследователей, 2000. — 579 с.
40. Ягудина 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.
41. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoeconomics. Elsevier Health Sciences, 2004. — 216 p.
42. Brosa M., Gisbert R., Rodríguez Barrios J.M. et al. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en sanidad. // Pharmacoeconomics Spanish Research Articles 2005;2:65—79.
43. Информационно-справочный портал о наличии препаратов в аптеках г. Москвы – Медлюкс www.medlux.ru (обращение 10 апреля 2014 г.).
44. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru> (обращение 10 апреля 2014 г.).
45. http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338 (обращение 10 апреля 2014 г.).
46. Bellamy N. WOMAC Osteoarthritis Index User Guide. Version V. Brisbane, Australia 2002.
47. Pham T., van der Heijde D., Altman R.D. et al. OMERACTOARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. // Osteoarthritis Cartilage 2004;12:389—399.
48. 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.
49. Adams M.E., Atkinson M.H., Lussier A.J. et al. The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: A Canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. // Osteoarthritis Cartilage. 1995;3(4):213-225.
50. Caborn D., Rush S., Lanzer W. et al. A Randomized, Single-Blind Comparison of the Efficacy and Tolerability of Hylan G-F 20 and Triamcinolone Hexacetonide in Patients with Osteoarthritis of the Knee. // The Journal of Rheumatology 2004; 31:2.
51. Vaquerizo V. Comparison of Intra-Articular Injections of Plasma Rich in Growth Factors (PRGF-Endoret) Versus Durolane Hyaluronic Acid in the Treatment of Patients With Symptomatic Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. Arthroscopy. // J Arthroscop Related Surgery 2013;29(10):1635-1643.
52. Krockner D., Matziolis G., Tuischer J. et al. Reduction of arthrosis associated knee pain through a single intra-articular injection of synthetic hyaluronic acid. // Zeitschrift für Rheumatologie. 2006;65 (4):327-331.
53. Kotz R., Kolarz G. Intraarticular hyaluronic acid: duration of effect and results of repeated treatment cycles. // American J Orthoped. 1999;28:5-7.
54. Skwara S. Changes of gait patterns and muscle activity after intraarticular treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A prospective, randomised, double blind study. // Knee. 2009;16 (6):466-472.
55. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiographic assessment of osteoarthritis. // Ann Rheum Dis 1957;16:494-501.
56. Приказ Минздрава РФ от 24.12.2012 г., №1498н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при гонартрозе и сходных с ним клинических состояниях».
57. Watson M., Brookes S.T., Faulkner A. et al. WITHDRAWN: Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for treating osteoarthritis of the knee. // The Cochrane database of systematic reviews. 2007; (1): CD000142.
58. Caborn D., Rush S., Lanzer W. et al. A Randomized, Single-Blind Comparison of the Efficacy and Tolerability of Hylan G-F 20 and Triamcinolone Hexacetonide in Patients with Osteoarthritis of the Knee. // J Rheumat. 2004; 31:2-16.
59. Caldwell J.R. Intra-articular corticosteroids. Guide to selection and indications for use. // Drugs 1996; 52:507-514.
60. Wobig M. Viscosupplementation with Hylan G-F 20: A 26-Week Controlled Trial of Efficacy and Safety in the Osteoarthritic Knee. // Clin Ther. 1998;20(3): 410-423.
61. Waddell D.D. The tolerability of viscosupplementation: low incidence and clinical management of local adverse events. // Curr Med Res Opin 2003;19(7):235-240.
62. Bjordal J.M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomized placebo controlled trials. // BMJ 2004;329:1317.
63. Bell M., Fallaha M., Lenczner E. et al. Viscosupplementation with hylan G-F 20 in total knee replacement candidates: an effective pain management therapy that may delay surgery. // Osteoarthritis Cartilage 1999;7(Suppl A):30-31.
64. Van den Bekerom M.P.J. What is the evidence for viscosupplementation in the treatment of patients with hip osteoarthritis? Systematic review of the literature. // Arch Orthop Trauma Surg. 2008;128:815—823.
65. Caldwell J.R. Intra-articular corticosteroids. Guide to selection and indications for use. // Drugs 1996; 52:507-514.
66. <http://www.pokrov.spb.ru/stoimostq-uslug.html> (обращение 10 апреля 2014 г.).
67. Постановление Правительства г. Санкт-Петербурга от 26.02.2010 №176 «Об установлении торговых надбавок к ценам на лекарственные средства и изделия медицинского назначения».
68. Профессиональный фармацевтический портал «ФАРМиндекс», <http://www.pharmindex.ru/> (обращение 10 апреля 2014 г.).
69. Официальный сайт СПКК ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова», <http://www.gosmed.ru/> (обращение 10 апреля 2014 г.).
70. Стандарт специализированной медицинской помощи при тромбоэмболии легочных артерий от 9.11.2012 г., №873н. <http://minjust.consultant.ru/> (обращение 10 апреля 2014 г.).
71. Стандарт специализированной медицинской помощи при остром тромбозе в системе верхней и нижней полых вен от 9.11.2012 г., №835н. <http://minjust.consultant.ru/> (обращение 10 апреля 2014 г.).
72. Degli Esposti L. Analysis of disease patterns and cost of treatments for prevention of deep venous thrombosis after total knee or hip replacement: results from the Practice Analysis of Thromboprophylaxis after Orthopaedic Surgery (PATHOS) study. // Clinicoecon Outcomes Res. 2013;5:1-7.
73. Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В. Фармакоэпидемиологическая и клинико-экономическая оценка профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (реальная практика назначений). // Качественная клиническая практика. — 2013;2:2-17.