

# Фармакоэкономический анализ применения препарата Кокарнит<sup>®</sup> при лечении диабетической полинейропатии

Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

**Резюме.** Диабетическая полинейропатия (ДПН) занимает 3-е место среди наиболее часто встречаемых неврологических расстройств, поражая значительную часть больных диабетом и характеризуется прогрессирующим поражением нервных волокон. Ключевым для лечения ДПН является достижение компенсации углеводного обмена, но высокую актуальность имеют и препараты, включающиеся в метаболизм нервной ткани. Несмотря на их привлекательность и распространение в клинической практике, объём данных, позволяющих судить о сравнительных фармакоэкономических характеристиках препаратов, остаётся недостаточным. В свете важности данной проблемы и ввиду накопления новой клинической информации о сравнительной эффективности двух таких препаратов, было выполнено исследование, посвящённое оценке фармакоэкономических свойств Кокарнита в сравнении с препаратом Мильгамма, а также с компонентами Кокарнита, закупленными отдельно. *Цель.* Оценить сравнительные фармакоэкономические характеристики терапии препаратом Кокарнит, компонентами препарата Кокарнит закупленными и введёнными раздельно, и препаратом Мильгамма в условиях здравоохранения РФ. *Методология.* Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции российской государственной системы здравоохранения в рамках системы обязательного медицинского страхования (ОМС). Горизонт моделирования составил 3 года. В качестве источника данных о безопасности и клинической эффективности использованы результаты рандомизированных клинических исследований, в которых изучалась эффективность, безопасность и переносимость сравниваемых препаратов Кокарнит и Мильгамма, а также рандомизированные клинические исследования других метаболических препаратов для терапии ДПН, обладавшие более длительным сроком наблюдения и позволившие оценить общую динамику сохранения и утраты результатов лечения после отмены метаболической терапии. Численность симулируемых групп составила 1 000 человек. Разработана Марковская модель, позволявшая оценить затраты на терапию ДПН на основании существующих стандартов и имеющихся данных о долгосрочной динамике рецидивов в рамках данной патологии. Моделирование лечения основной патологии (СД I и II типа), а, следовательно, и окончательных клинических исходов (включая смертность) не проводилось. Длительность цикла в модели Маркова составила 1 неделю. В качестве «суррогатных» точек были использованы улучшения показателя QALY, так как имеющиеся исследования указывают на то, что сравниваемые препараты не обладают статистически значимыми отличиями в отношении динамики по шкале TSS и клинических конечных точек, но различаются в отношении влияния на подшкалы SF-36. Конверсия данных SF-36 в EQ-5D для оценки QALY осуществлялась на основании опубликованного в рецензированной литературе, многократно зарекомендовавшего себя мэппинга. По результатам моделирования проведены следующие виды фармакоэкономического анализа: анализ минимизации затрат (CMA) для пары «Кокарнит / компоненты Кокарнита, закупленные и введённые раздельно», анализ «влияния на бюджет» (BIA) для пары «Кокарнит / компоненты Кокарнита, закупленные и введённые раздельно», анализ «затраты-полезность» (CUA) для пары «Кокарнит / Мильгамма», анализ фармакоэкономической целесообразности. Устойчивость результатов была верифицирована путём анализа чувствительности. Дисконтирование осуществлялось на основании ставки, равной 5% в год. *Результат.* Кокарнит показал многообещающие результаты, демонстрируя уверенное превосходство над отдельными компонентами Кокарнита, закупленными раздельно, в рамках анализа минимизации затрат (при показателе CMA равном -2 752 082 руб. в пользу Кокарнита) и влияния на бюджет, в рамках которого применение Кокарнита было связано со снижением бюджетного бремени за 3 года на 1 458 603 руб. на 100 000 населения РФ с учетом превалентности ДПН. При анализе полезности затрат по сравнению с препаратом Мильгамма Кокарнит демонстрировал большую абсолютную полезность и благоприятный показатель CUR (для Кокарнита он составил 552,34 руб., а для препарата Мильгамма — 555,41 руб. в расчёте на 1 пациента в год). При этом был получен показатель ICUR, равный 208,88 руб.

на 1 пациента, что позволяет говорить о крайне небольшой стоимости добавленного года качественной жизни при применении Кокарнит и высокой привлекательности препарата в рамках анализа фармакоэкономической целесообразности. Анализ чувствительности показал устойчивость результата к повышению цены на Кокарнит вплоть до 25%. *Вывод.* Полученные результаты демонстрируют, что препарат Кокарнит обладает благоприятными фармакоэкономическими характеристиками, что указывает на высокую целесообразность его применения и позволяет рекомендовать дальнейшее изучение его клинических свойств и фармакоэкономической эффективности.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, Кокарнит, Мильгамма, фармакоэкономика, нейропатия, полинейропатия, анализ полезности затрат, анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет

### Pharmacoeconomic analysis of Cocarnit® complex as treatment for diabetic polyneuropathy

Belousov D.U., Cheberda A.E.

LLC «Center for pharmacoeconomics research», Moscow

**Abstract.** Diabetic polyneuropathy (DP) occupies the third place among the most common neurological disorders, affecting a significant portion of diabetes patients, and is characterized by progressive lesions of nervous fibers. While normalizing carbohydrate metabolism is crucial for treating DP, metabolic compounds that integrate into nervous tissue metabolism have received considerable attention. Despite their therapeutic attractiveness and significant spread in clinical practice, the amount of data pertaining to pharmacoeconomic properties of these compounds remains limited. Given significance of this problem and due to availability of new clinical data on comparative effectiveness of two of such drugs, a research effort was undertaken to evaluate the pharmacoeconomic properties of Cocarnit combination drug compared to Milgamma drug, as well as with components of Cocarnit purchased separately. *Aim.* To evaluate comparative pharmacoeconomic performance of therapy using Cocarnit combination drug, Milgamma, and Cocarnit components purchased and administered separately in the context of Russian healthcare. *Methodology.* Current analysis was performed from perspective of Russian state healthcare system within context of mandatory medical insurance system. Modelling horizon was 3 years. Randomized clinical trial directly comparing the safety and efficacy of investigated drugs (Cocarnit and Milgamma) as well as long-term randomized clinical trials of other metabolic drugs for treatment of diabetic neuropath and general dynamic of diabetic neuropathy response to metabolic treatment were used as data sources for this PHe. The number of patients in each simulated group was 1000 people. A Markov model was constructed to assess the costs and utility effects of treating diabetic neuropathy with comparator compounds, with simulated treatment protocols being based on existing Russian standards of diabetic neuropathy treatment. The model accounted for existing data regarding long-term outcomes and recurrence rates of diabetic neuropathy undergoing metabolic treatment. Model did not account for mortality resulting from diabetes proper and treatment costs associated with addressing the underlying primary condition (Type I and Type II diabetes). The cycle length was 1 week. QALY improvements were used as surrogate endpoints, since the existing clinical trial data indicates that the only significant difference between the drugs being compared is their quality of life effects. Since clinical trial data contained only SF-36 quality of life data, a widely used mapping algorithm found in peer-reviewed literature was utilized to convert from SF-36 to EQ-5D in order to properly evaluate QALY differences. Upon completion of modelling, the following types of analysis were performed: cost minimization analysis (CMA) for “Cocarnit/Cocarnit components purchased separately” comparator pair (CMA was used here since utility, efficacy and safety values for this case will be strictly equal), budget impact analysis (BIA) for “Cocarnit / Cocarnit components purchased separately” comparator pair, Cost-utility analysis for “Cocarnit / Milgamma” pair. Sensitivity analysis was used to verify the robustness of the results. Discounting was performed at rate of 5%. *Results.* Cocarnit has demonstrated promising results, showing superiority over separately purchased and administered components in CMA (with CMA factor of -2 752 082 rubles) and budget impact analysis, which indicated that use of Cocarnit instead of separate metabolite components would result in reduction of budget burden totaling 1 458 603 per 100 000 of Russian Federation population (accounting for prevalence of diabetic neuropathy) within 3 years. During cost-utility analysis it was found that Cocarnit is superior to Milgamma demonstrating greater overall quality of life and a CUR of 552,34 rubles (while Milgamma has a less favorable CUR of 555,41 rubles) per patient. It also had ICUR of 208,88 rubles per patient, indicating a low cost per one QALY gained and high pharmacoeconomic expediency within context of pharmacoeconomic expediency analysis. Sensitivity analysis has shown that results remain robust to price increases up to 25%. *Conclusion.* These results demonstrate that Cocarnit has favorable pharmacoeconomic characteristics and indicates high expediency of using it in Russian healthcare system, and allows us to recommend further research into clinical and pharmacoeconomic properties of this drug.

**Keywords:** diabetes mellitus, Cocarnit, Milgamma, pharmacoeconomics, cost-utility analysis, cost minimization analysis, budget impact analysis, neuropathy, polyneuropathy

Автор, ответственный за переписку:

Чеберда Алексей Евгеньевич — к.м.н., MBA, исполнительный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: aecheberda@healthconomics.ru; www.HealthEconomics.ru

## Введение

Диабетическая полинейропатия (ДПН) занимает 3-е место среди наиболее часто встречаемых неврологических расстройств, поражая значительную часть больных сахарным диабетом (5,6% среди больных СД II типа и более 92% среди больных СД I типа) [20] и характеризуется диффузным, прогрессирующим поражением нервных волокон, входящих в состав различных нервов [23].

Изначально диабетическая нейропатия, как правило, проявляется покалываниями, болями, онемением или слабостью в руках и ногах [3, 4, 23]. Постепенно нарастающее поражение сенсорных нервных волокон приводит к возникновению парестезий и болей, которые существенно снижают качество жизни пациентов [3, 23]. Расстройства чувствительности, присущие данной патологии, также затрудняют диагностику других осложнений сахарного диабета, в том числе таких грозных, как диабетическая стопа [23]. Наибольшее значение при лечении диабетической полинейропатии имеет, безусловно, достижение стойкой компенсации углеводного обмена, которое позволяет заметно уменьшить вероятность возникновения и тяжесть течения ДПН (следует заметить, что ведение пациентов в состоянии, близком к нормогликемии, не устраняет вероятность развития ДПН полностью) [5, 13]. Однако, поскольку, в соответствии с современными представлениями о патогенезе диабетической полинейропатии, в основе заболевания лежит образование конечных продуктов гликирования белков, накопление глюкозо-6-фосфата и других продуктов обмена глюкозы (что приводит к нарушению функций нервных клеток) [3, 15], высокую актуальность для улучшения качества жизни пациентов имеют препараты, направленные на другие этапы патогенеза. Среди данных препаратов значительное внимание уделяется метаболитическим препаратам, включающимся в метаболизм нервной ткани в качестве коферментов, субстратов и иных компонентов метаболизма, что позволяет снизить интенсивность метаболитических расстройств, вовлеченных в патогенез диабетической полинейропатии [15, 23]. К данной категории препаратов относятся альфа-липоевая (тиоктовая) кислота [1], препараты витаминов группы В (тиамин, пиридоксин и цианокобаламин), никотинамид, различные другие метаболиты (трифосаденина динатрия тригидрат), коферменты (такие как кокарбоксилаза), а также их сочетания [23]. Применение витаминов группы В является особенно патогенетически обоснованным, так как данная группа веществ обладает существенным нейротропным действием [10]. Витамины группы В получили большое распространение при терапии нарушений функции периферических вегетативных нервных волокон, для замедления прогрессирования осложнений и уменьшения интенсивности болево-

го синдрома при различных поражениях нервной системы. Эффективность метаболитической терапии ДПН в отношении негативной неврологической симптоматики (снижение чувствительности, силы мышц ног, и т.д.), позитивной симптоматики (парестезии, ощущения боли и жжения) и объективных электрофизиологических показателей подтверждены многочисленными исследованиями [7, 10, 12, 14, 15, 17]. Тем не менее, несмотря на привлекательность данных препаратов и их высокое распространение в клинической практике, объём данных, позволяющих судить о сравнительных фармакоэкономических характеристиках данных препаратов, остаётся недостаточным. В свете важности данной проблемы и ввиду появления нового клинического исследования сравнительной эффективности одного из таких препаратов [32] (комбинированного препарата Кокарнит, включающего в себя трифосаденин динатрия тригидрат, кокарбоксилазу, цианокобаламин и никотинамид), было выполнено настоящее фармакоэкономическое исследование.

## Цель исследования

Целью настоящего фармакоэкономического исследования является оценка сравнительных фармакоэкономических характеристик препарата Кокарнит, компонентов препарата Кокарнит, закупленных и введенных отдельно, и препарата Мильгамма в условиях системы здравоохранения Российской Федерации.

## Задачи исследования

- На основании анализа результатов клинических исследований определить критерии и показатели клинической эффективности.
- Оценить совокупную стоимость применения сравниваемых медицинских технологий.
- Определить связанные с применением сравниваемых медицинских технологий прямые медицинские затраты и провести их оценку.
- Оценить эффективность и полезность затрат при использовании препарата Кокарнит, препарата Мильгамма, а также отдельно закупленных и введенных компонентов препарата Кокарнит.
- Оценить фармакоэкономическую целесообразность применения данных медицинских технологий.
- Оценить показатели влияния сравниваемых медицинских технологий на бюджет.

## Методология исследования

Фармакоэкономический анализ был проведен согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования» [25].

Был проведён поиск научных публикаций за период с 1990 по 2015 гг., посвящённых РККИ и мета-анализам по применению препарата Кокарнит, препарата Мильгамма, либо их компонентов для лечения диабетической полинейропатии. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевыми словам были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «diabetes», «polyneuropathy», «Milgamma», «nicotinamide», «cyanocobalamin», «pharmacoeconomics», «cocarboxylase», «neuropathy», «cost-effectiveness analysis», «cost-utility analysis», «budget impact analysis» и др.

**Целевой популяцией** являются вновь диагностированные пациенты старше 18 лет, страдающие различными формами диабетической полинейропатии.

**Перспектива анализа:** с точки зрения системы здравоохранения Российской Федерации (плательщик — ТФОМС).

**Целевая аудитория:** хирурги, невропатологи, эндокринологи, врачи общей практики, клинические фармакологи, главные специалисты, лица, принимающие решения в здравоохранении на федеральном и региональном уровне.

**Временной горизонт.** В качестве временного горизонта моделирования было решено использовать горизонт в 3 года, ввиду того, что данный срок соответствует плановому периоду при проектировании Федерального бюджета Российской Федерации [30].

**Препараты сравнения.** В качестве препаратов сравнения выступал препарат Мильгамма, получивший существенное распространение в российской практике [17], а также компоненты препарата Кокарнит, закупленные отдельно.

Кокарнит назначался внутримышечно 1 раз в сутки в дозе 2 мл на протяжении 9 дней.

В случае использования терапевтической стратегии с отдельными препаратами пропорциональная дозировка отдельных компонентов, кратность введения и длительность лечения были строго аналогичны таковым для Кокарнита.

Мильгамма назначалась внутримышечно 1 раз в сутки в дозе 2 мл на протяжении 9 дней.

Повторное лечение назначалось в случае утраты результата с позиции качества жизни.

**Источники данных об эффективности.** На настоящий момент доступно открытое, сравнительное, контролируемое рандомизированное исследование, осуществляющее прямое сравнение исследуемых медицинских технологий (Кокарнита и Мильгаммы), в отношении их эффективности, безопасности и переносимости. Авторами не было обнаружено других исследований, позволяющих в полном объёме осуществить прямое или не прямое сравнение клинических показателей данных препаратов (в качестве комбинаций или отдельно).

**Параметры использования ресурсов здравоохранения:**

- медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния;
- медицинские услуги для лечения заболевания, меры контроля за лечением и подбора терапии.

**Критерии клинической эффективности.** В качестве критерия эффективности использовалась динамика отрицательной нейропатической симптоматики по шкале NISLL, однако, поскольку имеющиеся источники указывают на отсутствие статистически значимых различий между сравниваемыми технологиями по данному (и другим) клиническим показателям, дальнейший анализ проводился на основании показателей качества жизни, поскольку между препаратами Мильгамма и Кокарнит имеются статистически значимые различия на подшкале Emotional Role Functioning опросника SF-36.

**Критерии полезности.** Изначально, данные о полезности применения препарата Мильгамма и препарата Кокарнит, имеющиеся в [32], были основаны на шкале оценки качества жизни по опроснику SF-36. Данная шкала не позволяет рассчитать показатели QALY, однако имеется алгоритм мэппинга для перевода данных SF-36 в QALY [2], хорошо зарекомендовавший себя в международной медицинской практике [6, 9]. С помощью этого алгоритма на основании статистически значимых отличий показателей по опроснику SF-36 между пациентами, получавшими Мильгамму, и пациентами, получавшими Кокарнит, были получены значения QALY для данных групп пациентов.

**Обзор модели.** Для проведения расчётов была спроектирована Марковская модель (рис. 1), представляющая собой электронные таблицы MS Excel (2010 г.) с расчётами включённых в модель параметров. Модель была разработана в соответствии с существующими представлениями о математическом моделировании биологических и медицинских процессов и включала коррекцию полуциклов [11].

Моделированию подлежали три симулируемых когорты пациентов, а именно когорта пациентов получающих Кокарнит, когорта пациентов, получающая Мильгамму, и когорта, получающая компоненты препарата Кокарнит (закупленные отдельно). В каждой симулируемой когорте было 1 000 пациентов.

В данной модели временной горизонт был разбит на циклы продолжительностью в одну неделю, что является практичным с точки зрения отслеживания динамики изменения состояния пациентов и назначения медицинских процедур. Модель предполагала, что в начале лечения (в течении первых трёх циклов) проводятся интенсивные диагностические мероприятия в соответствии со стандартом. В дальнейшем, производится лечение и мониторинг. На основании данных исследования SYDNEY [1] было установлено, что для пациентов с ДПН характерна утрата



Рис. 1. Обзор Марковской модели

эффекта лечения, при этом темпы утраты эффекта составляют 1,24% в неделю (при этом в среднем одну неделю после окончания курса лечения пациент не демонстрирует ухудшения состояния).

Данное обстоятельство было учтено при моделировании динамики состояния пациентов. Считалось, что после того как показатели качества жизни вернутся к исходным значениям (что тождественно полному рецидиву и возобновлению жалоб) пациенты получают повторный курс лечения. Модель не имела абсорбирующих состояний и не предполагала полной стойкой ремиссии, а также смертности (так как смертность пациентов с сахарным диабетом существенно выходит за рамки данного исследования).

**Ключевые допущения модели**

- Модель не учитывает смертность.
- Предполагается, что эффект лечения не достигает стойкой ремиссии, и с течением времени состояние пациентов прошедших лечение снова начинает ухудшаться.
- Темпы ухудшения состояния пациентов соответствуют таковым полученным в исследовании SYDNEY (данное исследование не включало сравниваемые препараты) [1].
- Процессы, обуславливающие немедицинские и косвенные немедицинские затраты (утрата и/или восстановление трудоспособности и т.д.) выходят за рамки моделируемых процессов (т.к. зачастую в большей степени зависят от терапии самого сахарного диабета).

**Стоимость препаратов сравнения и «фоновой»**

**терапии.** При определении стоимости лечения препаратами сравнения и «фоновой» терапии, использовались следующие источники информации:

- при определении стоимости препаратов сравнения использовались средние цены информационной службы [www.aptekamos.ru](http://www.aptekamos.ru) [22], за исключением когорты, получающей компоненты препарата Кокарнит, закупленные отдельно (поскольку цианокобаламин и никотинамид входят в ЖНВЛП, для этих компонентов использовалась наименьшая цена из Государственного реестра предельных отпускных цен [19] в расчёте за миллиграмм. Для остальных использовались данные IMS Россия [16] и информационной службы [www.aptekamos.ru](http://www.aptekamos.ru) [22]);
- поскольку данные о цене некоторых из препаратов, используемых в рамках вспомогательной терапии в соответствии со Стандартом отсутствуют в Государственном реестре предельных отпускных цен [19], при оценке стоимости данной группы препаратов использовалась средняя цена по данным информационной службы [www.aptekamos.ru](http://www.aptekamos.ru) (в расчёте за миллиграмм) [22].

**Анализ прямых медицинских затрат** был осуществлён в соответствии со Стандартом специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [28].

При оценке стоимости вмешательств, перечисленных в данном стандарте, включая диагностические мероприятия, медицинские процедуры, уход

медицинского персонала, лабораторные анализы, профилактические и физиотерапевтические процедуры были использованы тарифы на медицинские услуги, установленные в рамках Тарифного соглашения на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы (МГФОМС) на 2016 год [29]. Однако, поскольку ряд физиотерапевтических мероприятий, установленных Стандартом, не описан в данном Тарифном соглашении и его приложениях, был также использован Прейскурант платных услуг, оказываемых в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» на 2016 г. [26].

**Анализ полезности затрат** (Cost-Utility Analysis / CUA). Показатель полезности затрат (Cost-Utility Ratio / CUR) оценивался с помощью расчёта добавленных лет качественной жизни через индекс QALY (Quality Adjusted Life Years / добавленные года качественной жизни с поправкой на её качество) с помощью конверсии показателей опросника SF-36 в показатели QALY. Данное преобразование, как было описано выше, выполнялось с использованием принятого в международной практике мэппинга:

$$QALY = (\alpha \times PF + \beta \times RP + \gamma \times RE + \delta \times BP + \epsilon \times GH + \zeta \times VT + \eta \times MH + \theta \times SF)$$

где буквы греческого алфавита заменены на конверсионные коэффициенты из R.Ara et. al. [2], а латинские буквы на показатели подшкал опросника SF-36 [32].

Показатель CUR представляет собой сумму затрат, необходимых для достижения улучшения клинических исходов, выраженного в QALY. Данный показатель рассчитывался по следующей формуле [18, 31]:

$$CUR = DC \div Ut$$

где: DC — прямые медицинские затраты;  
Ut — полезность медицинского вмешательства, выраженная в QALY.

**Анализ минимизации затрат** (Cost-minimization Analysis / CMA) применяется в тех случаях, когда все показатели (эффективность, безопасность, полезность) между сравниваемыми медицинскими технологиями равны [18, 33]. Таким образом, в рамках данного исследования CMA применялся только для сравнения симулируемой группы, получавшей препарат Кокарнит, с симулируемой группой, получавшей компоненты препарата Кокарнит закупленные отдельно, поскольку в данном случае как показатели эффективности, так и показатели полезности между когортами равны.

При данном виде анализа учитываются только прямые медицинские затраты. При этом более благоприятными считаются наименьшие значения CMA, в особенности отрицательные. CMA-анализ использует следующую формулу [18]:

$$CMA = DC_1 - DC_2$$

где: CMA — показатель разницы затрат;  
DC<sub>1</sub> — прямые медицинские затраты при применении 1-го метода лечения;  
DC<sub>2</sub> — прямые медицинские затраты при применении 2-го метода лечения.

**Анализ чувствительности.** Устойчивость полученных результатов проверялась путём изменения показателя стоимости исследуемого препарата в модели на +25%, что отражает пессимистичный сценарий динамики цен на рынке (с позиции организации здравоохранения РФ) и позволяет достаточно хорошо оценить робастность полученного результата.

Также в качестве дополнительных анализов чувствительности был произведён перерасчёт всех показателей с использованием доступных тарифов по стационарной медицинской помощи с использованием клинико-статистических групп (КСГ) [27] по профилю «Медицинская нейрореабилитация» в контексте ТФОМС Вологодской области [21].

**Анализ фармакоэкономической целесообразности.** Для преодоления формальных ограничений, свойственных CUA-анализу, в модель был также включён расчёт порогового значения «готовности общества платить» (WTP — willingness-to-pay ratio) [критерий фармакоэкономической целесообразности — cost-effectiveness threshold] за положительное изменение результатов лечения (например, сохранение дополнительного года качественной жизни), рассчитанный как размер трёхкратного внутреннего валового продукта на душу населения [18, 33]. В РФ в 2015 г. WTP составлял: 80 804 300 млн руб. [24] ÷ 146 267 288 человек = 552 442 руб./чел./год × 3 = 1 657 326 руб./год.

Применительно к данному фармакоэкономическому анализу WTP отражает ту сумму, которую российское общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения препаратов, т.е. является экономически приемлемым в рамках системы лекарственного возмещения в РФ.

**Анализ «влияния на бюджет»** (Budget Impact Analysis / BIA). При оценке BIA расчёт проводился с учётом данных о распространённости диабетической полинейропатии с учётом превалентности СД I, СД II и различий частоты возникновения ДПН в зависимости от типа сахарного диабета [20].

Данные о затратах на лечение пациента, полученные в контексте CMA, были экстраполированы на популяцию в 100 тыс человек с учётом вышеперечисленных эпидемиологических соображений для ко-

горты, получающей Кокарнит, а также для когорты получающей компоненты препарата Кокарнит, закупленные отдельно. После этого был осуществлён расчёт, направленный на установление медицинской технологии, связанной с наименьшими затратами бюджетных средств и оценке размера полученной экономии.

Временной горизонт анализа ВИА составил 3 года.

**Дисконтирование.** Дисконтирование стоимости медицинских услуг, лекарственных препаратов и QALY проводилось в соответствии с методологией, принятой Всемирной организацией здравоохранения [8] по ставке в 5% в год [25].

**Прочее.** Все расчёты выполнены в рублёвых ценах на середину 2016 г., производились с помощью математического моделирования в программном обеспечении MS Excel, 2010, доступны и «прозрачны» для анализа. Окончательные показатели выражены в рублях, показателях CMA, CUR и экономии затрат бюджета.

### Результаты исследования

#### Анализ стоимости препаратов

Для каждой из медицинских технологий была рассчитана курсовая стоимость (на 1 курс продолжительностью 9 дней, две недели в контексте модели), которая приведена в табл. 1.

Таблица 1

#### Стоимость сравниваемых медицинских технологий

Длительность терапии	Кокарнит	Мильгамма	Кокарнит, компоненты отдельно
Первая неделя, руб.	1 746,8	470,6	3 126,3
Вторая неделя, руб.	499,1	134,5	893,2

#### Анализ прямых медицинских затрат

Расчёт прямых медицинских затрат осуществлялся на основе действующих Стандартов и доступной информации о стоимости процедур [26, 28, 29]. При этом, как было указано выше, пациенты изначально получали дополнительный объём помощи на момент начала лечения и в последующем продолжают получать мониторинг, а также полный объём установленной Стандартом медицинской и реабилитационной помощи.

Затраты на исходную диагностику приведены в табл. 2 (расчёт на 1 неделю), на мониторинг — в табл. 3 (расчёт на 1 неделю).

Обобщённые затраты на вспомогательную фармакотерапию и реабилитацию (включая приёмы медицинских специалистов в контексте реабилитации) приведены в табл. 4 и 5, соответственно.

#### Анализ полезности затрат

На основании данных моделирования по методологии, описанной выше, был получен индекс дисконтированного кумулятивного QALY для каждой из моделируемых групп, который использовался для осуществления анализа полезности затрат (табл. 6).

Как видно из табл. 6, применение препарата Кокарнит сопряжено с несколько большими затратами, однако также обеспечивает более высокое качество жизни пациентов.

Препарат Кокарнит имеет меньшее значение показателя CUR, а, следовательно, превосходит препарат Мильгамма.

При расчёте показателя ICUR (отражающего затраты на одну добавленную единицу полезности, т.е. один добавленный год жизни) результат составил 208 878,71 руб. на симулируемую группу в 1 000 человек за 3 года, что равно всего лишь 208,88 руб. на 1 пациента за один добавленный год качественной жизни.

#### Оценка фармакоэкономической целесообразности

На основании вышеприведённых данных был выполнен анализ фармакоэкономической целесообразности.

Как видно из табл. 7, оба препарата привлекательны с позиции системы лекарственного возмещения (CUR обоих существенно меньше порога готовности платить, равно как и ICUR Кокарнита), однако Кокарнит обладает несколько большим значением соотношения WTP/CUR, что отражает более высокую фармакоэкономическую целесообразность использования данного препарата.

#### Анализ минимизации затрат

Данный анализ выполнялся при сравнении фармакоэкономических свойств препарата Кокарнит с терапевтической стратегией, когда действующие вещества препарата закупаются и вводятся отдельно (при этом эффективность, безопасность и полезность препаратов являются принципиально равными). Полученные результаты представлены в табл. 8.

Значительное отрицательное значение показателя CMA указывает на превосходство применения комбинированного препарата Кокарнит над терапевтической стратегией, предполагающей отдельную закупку и введение компонентов.

#### Анализ «влияния на бюджет»

На основании полученных в ходе моделирования данных о прямых медицинских затратах при применении исследуемых медицинских технологий был произведён расчёт бюджетного бремени на одного пациента в день для препарата Кокарнит, а также для терапевтической стратегии, предполагающей отдельную закупку и введение компонентов.

Таблица 2

Затраты на диагностику заболевания и подбор терапии

Наименование медицинской услуги	Усреднённый показатель частоты предоставления	Усреднённый показатель кратности применения	Цена, руб.	ИТОГО, руб.
<b>Приём (осмотр, консультация) врача-специалиста</b>				
Приём (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	0,8	1	81,67	65,336
Приём (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	1	1	111,7	111,7
Приём (осмотр, консультация) врача-сердечно-сосудистого хирурга первичный	0,3	1	115,8	34,74
Приём (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	0,6	1	108,22	64,932
Приём (осмотр, консультация) врача — травматолога-ортопеда первичный	0,05	1	89,89	4,4945
Осмотр (консультация) врача-физиотерапевта	0,8	1	61,61	49,288
Приём (осмотр, консультация) врача функциональной диагностики первичный	1	1	59,22	59,22
Приём (осмотр, консультация) врача-рефлексотерапевта первичный	0,7	1	131,84	92,288
Приём (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный	0,2	1	55,87	11,174
Приём (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	1	1	111,77	111,77
<b>Лабораторные методы исследования</b>				
Оценка гематокрита	1	1	79,65	79,65
Исследование уровня глюкозы в крови	1	6	36,54	219,24
Проведение реакции Вассермана (RW)	1	1	450	450
Определение антигена к вирусу гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) в крови	1	1	61,25	61,25
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	1	1	18,72	18,72
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1	1	61,25	61,25
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1	1	61,25	61,25
Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	1	265	265
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	1	64,33	64,33
Анализ мочи общий	1	1	153,58	153,58
<b>Инструментальные методы исследования</b>				
Электромиография игольчатыми электродами (одна мышца)	0,1	3	328,11	98,433
Электронейромиография стимуляционная одного нерва	1	3	632,67	1898,01
Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	1	122,32	122,32
Регистрация электрокардиограммы	1	1	89,18	89,18
			ИТОГО	4247,156
Расчётное количество дней в стандарте	21			
<b>Итого в расчёте на неделю, руб.</b>				<b>1415,72</b>

Таблица 3

Затраты на мониторинг состояния пациентов

Наименование медицинской услуги	Усреднённый показатель частоты предоставления	Усреднённый показатель кратности применения	Цена, руб.	ИТОГО, руб.
<i>Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста</i>				
Приём (осмотр, консультация) врача-невролога	1	1	111,7	111,7
Приём (осмотр, консультация) врача-сердечно-сосудистого хирурга	0,3	1	115,8	34,74
Приём (осмотр, консультация) врача-терапевта	0,6	1	108,22	64,932
Приём (осмотр, консультация) врача функциональной диагностики	1	1	59,22	59,22
Приём (осмотр, консультация) врача-хирурга	0,2	1	55,87	11,174
Приём (осмотр, консультация) врача-эндокринолога	1	1	111,77	111,77
<i>Лабораторные методы исследования</i>				
Оценка гематокрита	1	1	79,65	79,65
Исследование уровня глюкозы в крови	1	6	36,54	219,24
Общий (клинический) анализ крови развёрнутый	1	1	265	265
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	1	64,33	64,33
Анализ мочи общий	1	1	153,58	153,58
<i>Инструментальные методы исследования</i>				
Электромиография игольчатыми электродами (одна мышца)	0,1	3	328,11	98,433
Электронейромиография стимуляционная одного нерва	1	3	632,67	1898,01
Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	1	122,32	122,32
Регистрация электрокардиограммы	1	1	89,18	89,18
			ИТОГО	3383,279
<b>В расчёте на неделю, руб.</b>				<b>1127,7</b>

Таблица 4

Обобщённые затраты на фармакотерапию по Стандарту (за исключением препаратов сравнения и их компонентов)

Классификация АТХ	Наименование	Усреднённый показатель частоты предоставления	ССД	Цена за ед (мг), руб.	Итого, руб.
Другие витаминные препараты					
	Пиридоксин	0,1	50	0,158	7,9
Прочие гематологические средства					
	Актовегин	0,4	2000	0,441	3528
Производные пурина					
	Пентоксифиллин	0,1	400	0,136	108,8
Производные уксусной кислоты и родственные соединения					
	Кеторолак	0,3	60	0,115	10,35
	Диклофенак	0,3	150	0,0112	5,04
	Индометацин	0,3	75	0,0488	10,98
Оксикамы					
	Мелоксикам	0,4	10	0,92333	36,9333
	Пироксикам	0,4	20	0,67333	53,8664
	Лорноксикам	0,4	8	0,49999	15,9997

Таблица 4 (продолжение)

Обобщённые затраты на фармакотерапию по Стандарту (за исключением препаратов сравнения и их компонентов)

Классификация АТХ	Наименование	Усреднённый показатель частоты предоставления	ССД	Цена за ед (мг), руб.	Итого, руб.
Производные пропионовой кислоты					
	Напроксен	0,3	250	0,00746	5,595
	Кетопрофен	0,3	200	0,074	44,4
	Ибупрофен	0,3	600	0,0051	9,18
Коксибы					
	Целекоксиб	0,05	200	0,106	10,6
Другие нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты					
	Нимесулид	0,1	100	0,207	20,7
Анальгетики со смешанным механизмом действия					
	Трамадол	0,1	100	0,105	10,5
Производные бензодиазепина					
	Клоназепам	0,1	1,5	0,044	0,066
Производные карбоксиамида					
	Карбамазепин	0,1	600	0,025	30
Другие противоэпилептические препараты					
	Габапентин	0,5	900	0,01855	166,95
	Прегабалин	0,5	300	0,0112	33,6
	Топирамат	0,5	100	0,5357	535,7
Производные бензодиазепина					
	Диазепам	0,05	5	0,067	0,08375
Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов					
	Амитриптилин	0,3	150	0,5444	489,96
	Имипрамин	0,3	150	0,162	145,8
	Кломипрамин	0,3	150	0,15	135
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина					
	Пароксетин	0,15	20	0,09	5,4
	Циталопрам	0,15	40	0,105	12,6
Другие антидепрессанты					
	Дулоксетин	0,2	60	0,002	0,48
	Тразодон	0,2	100	0,085	35,7
	Венлафаксин	0,2	75	0,07	22,05
	Агомелатин	0,2	25	0,0992	10,416
Антихолинэстеразные средства					
	Галантамин	0,3	15	8,125	731,25
Антихолинэстеразные средства					
	Ипидакрин	0,5	80	9,12	7296
	Неостигмина метилсульфат	0,5	1	0,76	3,8
				ИТОГО	13483,2
Расчётное количество дней в стандарте	21				
<b>Итого в расчёте на неделю, руб.</b>					<b>4 494,41</b>

Таблица 5

Обобщённые затраты на реабилитации

Приём (осмотр, консультация) и наблюдение врачей-специалистов	6 124,86
Лабораторные методы исследования	1 195,89
Инструментальные методы исследования	6 713,75
Немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации	3 8840
ИТОГО, руб.	5 2874,50
Расчётное количество дней в стандарте	21
<b>Итого в расчёте на неделю, руб.</b>	<b>17 626,94</b>

Таблица 6

Результаты анализа полезности затрат

Показатели	Кокарнит	Мильгамма
Затраты (на популяцию за 3 года), руб.	3 194 288 528,30	3 191 742 569,15
QALY (на популяцию за 3 года)	1 927,72	1 915,54
CUR (на популяцию за 3 года), руб.	1 657 025,86	1 666 240,53
ICUR (на популяцию за 3 года), руб.	208 878,71	-
ICUR на 1 пациента, руб.	208,88	-

Таблица 7

Результаты анализа фармакоэкономической целесообразности

Показатели	Кокарнит	Мильгамма
WTP, руб.	1 657 326	
Затраты (на 1 пациента в год), руб.	1 064 762,8	1 063 914,1
CUR (на 1 пациента в год), руб.	552,34	555,41
WTP/CUR	3 000	2 983
ICUR на 1 пациента, руб.	208,88	-

Таблица 8

Результаты анализа минимизации затрат

Затраты	Сумма
Прямые медицинские затраты Кокарнит, руб.	3 194 288 528,3
Прямые медицинские затраты компоненты Кокарнита (закуплены и введены отдельно), руб.	3 197 040 610,8
<b>Показатель СМА Кокарнит, руб</b>	<b>-2 752 082,6</b>

Таблица 9

Анализ «влияния на бюджет»

Показатели	Итого
Пациентов с полинейропатией и СД II (на 100 000 населения)	441
Пациентов с полинейропатией и СД I (на 100 000 населения)	88
Итого пациентов с полинейропатией (на 100 000 населения)	530
Сценарий Кокарнит, год, руб.	564 324 307
Сценарий компоненты Кокарнита (закуплены и введены отдельно), руб.	564 810 508
Сценарий Кокарнит, 3 года, с дисконтированием, руб.	1 692 972 920
Сценарий компоненты Кокарнита 3 года (закуплены и введены отдельно), с дисконтированием, руб	1 694 431 523
<b>Разница сценариев (снижение бюджетного бремени, отрицательное значение — экономия при применении Кокарнита), руб.</b>	<b>-1 458 603</b>

Далее была произведена экстраполяция этих затрат на 100 000 населения РФ с учётом превалентности сахарного диабета I и II типов и сравнительной вероятности развития полинейропатии у пациентов с СД I и СД II типа (табл. 9) [20].

Как видно из табл. 9, применение Кокарнита в виде комбинированного препарата обеспечивает экономию бюджетных средств, равную 1 458 603 руб.

### Анализ чувствительности

Для подтверждения устойчивости полученного результата к изменениям параметров рыночной среды был осуществлён однофакторный анализ чувствительности. Для этого цена Кокарнита поднималась с шагом в +5% с повторным расчётом всех выполненных анализов, до достижения порога в +25% относительно исходной цены.

Выполненный анализ чувствительности подтвердил робастность результатов в отношении анализов VIA, CUA и CMA при повышении цены до 25% включительно.

В качестве вспомогательного анализа чувствительности было также решено повторить расчёты используя допущение об использовании доступных Тарифов по стационарной медицинской помощи с использованием КСГ [27] по профилю «Медицинская нейрореабилитация» в контексте ТФОМС Вологодской области [21].

Хотя это не оказало существенного влияния на относительные фармакоэкономические свойства исследуемых медицинских технологий (превосходство Кокарнита в CMA, CUA и VIA, установленное в рамках базового сценария, сохранилось), было выявлено сокращение абсолютного значения прямых медицинских затрат (за 3 года на 1000 симулируемых пациентов) на 67,0% для препарата Кокарнит и 67,1% для препарата Мильгамма (что в абсолютном выражении составляет 2 141 099 319 руб. и 141 099 319 руб. на 1 000 пациентов за 3 года, соответственно). Таким образом, использование КСГ в данной модели было ассоциировано с существенным уменьшением абсолютных прямых затрат для всех исследуемых терапевтических альтернатив и сохранением превосходства Кокарнита во всех выполненных анализах.

### Выводы

Результаты настоящего фармакоэкономического анализа применения Кокарнита как компонента

#### Литература

1. *Ametov A., Barinov A., O'Brien P., Dyck P.J., Herman R., Litchy W.J., Low P.A., Kozlova N., Nehrlich D., Novosadova M., Reljanovic M., Samigullin R., Schuette K., Stokov I., Tritschler H.J., Wessel K., Yakhno N., Ziegler D.* The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with a-lipoic acid. The SYDNEY Trial. *Diabetes Care.* 2003; 26: 770—776.
2. *Ara R., Brazier J.* Deriving an algorithm to convert the eight mean SF-36 dimension scores into a mean EQ-5D preference-based score from published studies (where patient level data are not available). *Value Health.* 2008; 11: 1131—1143.
3. *Brownlee M.* Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001; 414: 813—820.

терапевтической стратегии при лечении диабетической полинейропатии показывают, что:

- Кокарнит имеет большее влияние на качество жизни (связан с большим абсолютным числом сохраненных лет качественной жизни);
- Кокарнит превосходит альтернативы в рамках анализа полезности затрат;
- применение Кокарнита вместо терапевтических стратегий, предполагающих раздельное введение соответствующих компонентов, сопряжено с существенным уменьшением бюджетного бремени — экономия затрат составляет 1,45 млн рублей за 3 года на 1 000 пролеченных больных (что составляет 486 201 руб. в год);
- как Кокарнит, так и Мильгамма могут быть использованы в рамках системы лекарственного возмещения в РФ, однако привлекательность Кокарнита несколько выше;
- препарат Кокарнит является фармакоэкономически целесообразным при терапии ДПН и может быть рекомендован для лечения данной патологии в условиях здравоохранения Российской Федерации.

### Ограничения исследования

Представленное сравнительное фармакоэкономическое исследование имеет ряд ограничений.

При моделировании было сделано несколько допущений, описанных в соответствующем разделе настоящей публикации.

На настоящий момент имеется ограниченное число клинических исследований, посвящённых затронутым в данной работе препаратам, и хотя имеющиеся данные представляют собой прямое сравнение данных лекарственных средств в условиях Российской Федерации и, следовательно, высоко релевантны, для более точной оценки фармакоэкономических (равно как и клинических) свойств этих препаратов рекомендуется проведение большего числа клинических исследований, посвящённых данной тематике.

### Конфликт интересов

Данное фармакоэкономическое исследование было профинансировано фармацевтической компанией ООО «ТРОКАС ФАРМА», однако это не оказало влияние на полученные результаты.

4. *Daousi C., MacFarlane I.A., Woodward A., Nurmikko T.J., Bundred P.E., Benbow S.J.* Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med.* 2004; 21: 976—982.
5. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann. Neurol.* 1995; 38 (6): 869—80.
6. *Freemantle N., Evans M., Christensen T., Wolden M.L., Bjorner J.B.* A comparison of health-related quality of life (health utility) between insulin degludec and insulin glargine: a meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15: 564—571.
7. *Jermendy G.* The effectiveness of Milgamma in treatment of diabetic polyneuropathy. *Medicuc Universalis.* 1995; 217—220.
8. *Jos C. M. Mossink, M.Sc., M.I.M.* Understanding and Performing Economic Assessments at the Company Level. Geneva. WHO, 2002.
9. *Kim S.H., Kim S.O., Lee S., Jo M. W.* Deriving a mapping algorithm for converting SF-36 scores to EQ-5D utility score in a Korean population. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2014; 12: 145.
10. *Mehta R., Shangari N., O'Braen P.J.* Preventing cell death induced by carbonil stress, oxidative stress or mitochondrial toxins with vitamin B anti-AGE agents. *Mol Nutr Food Res.* 2008; 52: 3: 379—385.
11. *Schwartz R.* Biological Modeling and Simulation: A Survey of Practical Models, Algorithms and Numerical Methods. 2008, The MIT Press.
12. *Stevens M.J., Li F., Drel V.R. Abatan O.I., Kim H., Burnett D., Larkin D., Obrosova I.G.* Nicotinamide Reverses Neurological and Neurovascular Deficits in Streptozotocin Diabetic Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* January 1, 2007; 320 (1): 458—464.
13. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329 (14): 977—86.
14. *Trammell S.A.J., Weidemann B.J., Chadda A. et al.* Nicotinamide riboside opposes type 2 diabetes and neuropathy in mice. *Scientific Reports.* 2016; 6: 26933: 1—7.
15. *Ziegler D.* Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come? *Diabetes Care.* 2008; 31: Suppl 2: S255—S261.
16. Аналитическая информация, IMS Россия, январь 2015 г. — сентябрь 2016 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ims.ru/>. (дата обращения: 12.08.2016).
17. *Балаболкин М.* Применение препарата «Мильгамма» в комплексной терапии диабетической нейропатии. Методические рекомендации. М.: 2002 г. Медпрактика-М.
18. *Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю.* Учебное пособие «Основы фармакоэкономических исследований», М. 2000 г. Национальный фонд содействия научным и клиническим исследованиям при РГМУ.
19. Государственный реестр предельных отпускных цен [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>.
20. *Дедов, И.И., Шестакова, М.В., Викулова, О.К.* Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет.* 2015; 18 (3): 5—22.
21. Изменения в Тарифное соглашение по оплате медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования Вологодской области на 2016 год (Комиссия от 29.09.2016 г.) с Приложениями.
22. Информационный сервис «aptekamos.ru» [Электронный ресурс]. URL: <http://aptekamos.ru/> (дата обращения: 11.08.2016).
23. *Мкртумян А.Ф.* Лечение сахарного диабета и его осложнений. *РМЖ.* 2002; 10: 17.
24. Национальные счета, 2014—2015 гг. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gks.ru>.
25. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. URL: [http://www.healtheconomics.ru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104](http://www.healtheconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104). (дата обращения: 21.09.2015).
26. Прейскурант платных услуг, оказываемых в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» на 2016 год (Приложение №1 к приказу директора ФГБУ «РНИЦ МРИК» Минздрава России от 27.06.2016 №97)
27. *Семенов В.Ю., Самородская И.В.* Оценка затрат: стандарты медицинской помощи и клинико-статистические группы. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2014; 6: 35—40.
28. Стандарт специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Утверждён приказом МЗ РФ № 262 от 7 апреля 2005 г
29. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2016 год от 25.12.2015 с приложениями [Электронный ресурс] URL: <http://www.mgfoms.ru>. (дата обращения: 12.06.2016).
30. Федеральный закон от 1 декабря 2014 г. N 384-ФЗ «О федеральном бюджете на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов»
31. *Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е.* Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: 2011.
32. Эффективность, безопасность и переносимость препарата Кокарнит, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения в терапии диабетической полинейропатии. Открытое, сравнительное, контролируемое рандомизированное исследование. Данные публикуются. [Электронный ресурс] URL: <http://www.?????.ru>. (дата обращения: 12.11.2016).
33. *Ягудина Р.И., Юсупова С.Д., Назаренко П.В.* Использование фармакоэпидемиологических методов в современной фармации: Учебное пособие. М.: Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 2003; 64.