

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№4 2017



- Независимая научная организация в области изучения экономики программ здравоохранения
- Более 200 исследований в области оценки медицинских технологий
- Опубликовано около 210 научных работ в рецензируемых медицинских журналах
- Партнёры – 40 ведущих зарубежных и российских фармацевтических компаний

Основные направления научной деятельности

- разработка научно-методических основ фармакоэкономических, фармакоэпидемиологических исследований и оценки качества жизни
- развитие методологии проведения оценки медицинских технологий

ПОЛНЫЙ СПЕКТР УСЛУГ ПО ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ

- фармакоэкономические исследования
- фармакоэпидемиологические исследования
- наблюдательные неинтервенционные исследования
- не прямые сравнительные исследования
- оценка технологий здравоохранения
- оценка качества жизни, связанного со здоровьем
- систематический литературный обзор и мета-анализ
- разработка математических моделей и локальная адаптация
- анализ больших баз данных
- создание мобильных приложений и интерактивных онлайн-презентаций
- формирование доказательной базы
- экспертиза и разработка клинико-экономического досье
- образовательные услуги
- информационно-консультационные услуги



**№4
2017 г.**



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Зырянов С.К.**

**Зам. главного редактора
Колбин А.С.**

**Научный редактор:
Белоусов Д.Ю.**

Редакционная коллегия

Ашихмин Я.И.	Омельяновский В.В.
Батурин В.А.	Решетько О.В.
Верлан Н.В.	Спасский А.А.
Вольская Е.А.	Сычёв Д.А.
Гуревич К.Г.	Ушкалова Е.А.
Звартау Э.Э.	Фитилев С.Б.
Карпов О.И.	Фролов М.Ю.
Кетова Г.Г.	Хохлов А.Л.
Крысанов И.С.	Чеберда А.Е.
Морозова Т.Е.	Чельцов В.В.
Незнанов Н.Г.	Явелов И.С.

Дизайн, верстка: Design2pro.ru
Подписано в печать: 27.12.2017.
Типография: ООО «МЕДИАКОЛОР»,
www.mediacolor.ru
105187, г. Москва, ул. Вольная, 28
Тираж: 3700 экз.
Свободная цена.

Учредитель: Общество клинических исследователей

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 28.05.2001 г.
Номер свидетельства о регистрации № 77 - 9142.
ISSN 2588-0519
Оформить подписку можно
через «Агентство «Книга-Сервис» или каталог
«Пресса России» — **подписной индекс 45071**

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции.
Редакция не несет ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах.

e-mail: clinvest@mail.ru
www.izdat-oki.ru; www.clinvest.ru
Тел.: +7 (910) 449-22-73

Сайты

PharmacoKinetics.ru
ClinVest.ru
Clinical-Pharmacy.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru

Журналы

Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Клиническая фармация
Антибиотики и Химиотерапия
Фармакогенетика и Фармакогеномика

WEB-порталы

HealthEconomics.ru Центр фармакоэкономических исследований
Market-Access-Solutions.ru Market Access Solutions
Izdat-Ok.ru Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов С.К. 3

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономический анализ применения ингибиторов VEGF для лечения пациентов с влажной возрастной макулярной дегенерацией
Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю., Шишкин М.М. 4

Фармакоэкономический анализ применения ранибизумаба и афлиберцепта для лечения пациентов с диабетическим макулярным отёком
Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю., Шишкин М.М. 17

Клинико-экономическая эффективность препарата ленватиниб у пациентов с дифференцированным радиойодорезистентным раком щитовидной железы
Зырянов С.К., Дьяков И.Н. 31

Определение референтного значения инкрементного коэффициента эффективности и полезности затрат в России в онкологии
Колбин А.С., Курылев А.А. 38

Влияние на бюджет программы ОНЛП внедрения ведолизумаба для лечения воспалительных заболеваний кишечника
Зырянов С.К., Дьяков И.Н., Веселов А.В., Кашиников В.Н. 45

НЕИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предварительные результаты исследования влияния применения надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан на потребление ресурсов системы здравоохранения
Серенко К.А., Покровский В.Е. 53

КОГОРТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Недостаточность витамина D и коморбидные состояния у детей 7–16 лет: интеллектуальный анализ данных
Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Малявская С.И., Егорова Е.Ю., Лиманова О.А., Семёнов В.А. 58

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Нейротоксичность лекарств
Постников С.С., Костылева М.Н., Грацианская А.Н., Ермилин А.Е., Строк А.Б., Шатунов С.М. 68

**№4
2017 г.**



**EDITOR-IN-CHIEF
Zyryanov S.K.**

**Deputy Editor-In-Chief
Kolbin A.S.**

**Scientific editor:
Belousov D.U.**

Editorial Board

Ashikhmin Y.I.	Morozova T.E.
Baturin V.A.	Neznanov N.G.
Cheberda A.E.	Omelyanovskii V.V.
Cheltsov V.V.	Reshetko O.V.
Fitilev S.B.	Spassky A.A.
Frolov M.U.	Sychev D.A.
Gurevich K.G.	Ushkalova E.A.
Karpov O.I.	Verlan N.V.
Ketova G.G.	Volskay E.A.
Khokhlov A.L.	Yavelov I.S.
Krysanov I.S.	Zvartau E.E.

Design by Design2pro.ru
Signed in print: 27.12.2017.
Printing house: LCC «MEDIACOLOR»,
www.mediacolor.ru
105187, Moscow, Volnaya street, 28
Circulation: 3700 copies. Free price.

Founder: Russian society of clinical investigators

The journal is registered by the Federal service
for supervision of communications, information
technology, and mass media 28.05.2001

The number of the certificate of registration
№ 77 - 9142.
ISSN 2588-0519

You can subscribe via the «Agency «Book-Service»
or the catalog «Press of Russia» — **Index 45071**

Copyright material does not necessarily
reflect the views of the publisher.
We take no responsibility for the information contained
in promotional materials.

LLC «Publisher OCI»
e-mail: clinvest@mail.ru
www.izdat-oki.ru; www.clinvest.ru
Tel.: +7 (910) 449-22-73

Sites	Journals
PharmacoKinetica.ru	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
ClinVest.ru	Good Clinical Practice
Clinical-Pharmacy.ru	Clinical Pharmacy
Antibiotics-Chemotherapy.ru	Antibiotics and Chemotherapy
PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru	Pharmacogenetics and Pharmacogenomics

WEB-portals

HealthEconomics.ru	Center of Pharmacoeconomics Research
Market-Access-Solutions.ru	Market Access Solutions
Izdat-Ok.ru	Publisher OCI

CONTENTS

FROM THE EDITOR

Zyryanov S.K. 3

PHARMACOECONOMICS

Pharmacoeconomic analysis of anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration
Cheberda A.E., Belousov D.U., Shishkin M.M. 4

Pharmacoeconomic analysis of ranibizumab and aflibercept for treatment of diabetic macular edema
Cheberda A.E., Belousov D.U., Shishkin M.M. 17

Pharmacoeconomic effectiveness of lenvatinib in patients with differentiated radioiodine-resistant thyroid cancer
Zyryanov S.K., D'yakov I.N. 31

Determination of the reference value of the incremental cost-efficacy and cost-utility coefficient in Russia in oncology
Kolbin A.S., Kurylev A.A. 38

Impact on the budget of ONLS program of vedolizumab introduction for the treatment of inflammatory bowel disease
Zyryanov S.K., Diakov I.N., Veselov A.V., Kashnikov V.N. 45

NON-INTERVENTIONAL STUDIES

Preliminary results of investigation regarding influence of sacubitril/valsartan supramolecular complex on healthcare resource consumption
Serenko K.A., Pokrovsky V.E. 53

COHORT STUDY

Vitamin D deficiency and comorbid conditions in children 7–16 years of age: intelligent data analysis
Gromova O.A., Torshin I.Yu., Zakharova I.N., Malyavskaya S.I., Egorova E.Yu., Limanova O.A., Grishina T.R., Semyonov V.A. 58

DRUG SAFETY

Neurotoxicity of drugs
Postnikov S.S., Kostyleva M.N., Gratsianskaya A.N., Ermilin A.E., Strok A.B., Shatunov S.M. 68



Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Завершается 2017 год, принёсший нам как радостные события, так и горестные. Из последних — уход из жизни нашего Учителя, Ю.Б. Белоусова. Нет больше возможности спросить его мудрого совета, обстоятельно обсудить происходящее, выслушать ценные рекомендации. И вновь хочется сказать от имени всех учеников: спасибо Вам за всё, дорогой Юрий Борисович!

Нельзя не отметить, что уходящий год ознаменовался и позитивными событиями, одно из которых — это развитие нашего журнала, сохранение и преумножение аудитории наших читателей, стабильность интереса к материалам, публикуемым здесь. Сохранение нашей любимой «Качественной клинической практики» в качестве регулярного печатного издания и стабильность его выхода на протяжении последних ряда лет позволяет нам надеяться на то, что журнал в конечном итоге будет признан в качестве одного из изданий, публикациям в котором будут доверять и эксперты из ВАК.

Настоящий номер традиционно содержит целый ряд материалов, посвящённых самым разным проблемам лекарственной терапии.

Так, под руководством профессора Громовой О.А. выполнена очередная очень важная работа, посвящённая проблеме оценки клинических последствий гиповитаминоза Д. В номере представлены результаты анализа когорты детей и подростков от 7 до 16 лет из центрального и северо-западного регионов России, стоящих на диспансерном учёте. В результате проведённого исследования установлено, что обеспечены витамином D не более 6% пациентов. Диагноз E55 «Недостаточность витамина D» коморбиден с диагнозами бронхиальная астма, заложенность носа, свистящее дыхание, сезонные аллергические риниты, сахарный диабет, ожирение, а также с повышенным риском травм голеностопного сустава и стопы и сколиоза. Представлена схема расчёта дозы витамина D для детей школьного возраста.

Не менее интересным представляется обзор литературы, посвящённый оценке нейротоксичности лекарственных средств. В статье приведены predisposing факторы нейротоксичности, а также механизмы её развития. На примере нейроактивных лекарств (антиконвульсанты, анестетики и психотропные средства) рассмотрено их воздействие в антенатальном периоде и во время кормления грудью.

Целый ряд материалов данного номера посвящён клинико-экономической оценке современных лекарственных технологий. Отрадно, что продолжается совершенствование методологии проведения подобных исследований. Так, в материале, подготовленном проф. Колбиным А.С. и соавт., определено референтное значение инкрементного коэффициента эффективности и/или полезности затрат в онкологии.

Целью ряда публикуемых в данном номере исследований стала оценка фармакоэкономической приемлемости современных лекарственных технологий в условиях российского здравоохранения. Так, например, проведена сравнительная фармакоэкономическая оценка использования ранибизумаба и афлиберцепта при лечении больных с влажной формой возрастной макулярной дегенерации и с диабетическим макулярным отёком. Для решения вопроса об экономической целесообразности включения ленватиниба в перечень ЖНВЛП и государственную программу обеспечения необходимыми лекарственными средствами проведена оценка его фармакоэкономических характеристик при лечении пациентов с дифференцированным радиойодорезистентным раком щитовидной железы.

Очень надеюсь, что материалы номера, который сейчас в руках, вызовут интерес. Мы, как всегда, очень рассчитываем на обратную связь и открыты к диалогу и полемике.

Спасибо, что остаетесь верны нам! Всегда рады нашим новым друзьям!

***Искренне Ваш,
С.К.Зырянов***

Фармакоэкономический анализ применения ингибиторов VEGF для лечения пациентов с влажной возрастной макулярной дегенерацией

Чеберда А.Е.¹, Белоусов Д.Ю.¹, Шишкин М.М.²

¹ — ООО Центр фармакоэкономических исследований, г. Москва

² — ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Резюме. Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — является серьёзной медико-социальной проблемой. Это хроническое дегенеративное заболевание, приводящее к постепенной стойкой утрате центрального зрения. ВМД сопряжена со значительным экономическим бременем и является одной из наиболее важных причин ухудшения качества жизни среди лиц пожилого возраста в развитых странах. Поскольку патологическая неоваскуляризация является важным элементом патогенеза влажной ВМД, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) представляет собой привлекательную терапевтическую мишень. В российской практике уже накоплен некоторый объём сведений о фармакоэкономических свойствах ингибиторов VEGF, однако прошлые работы не рассматривали в сравнительном аспекте современные, оптимизированные терапевтические режимы (такие как Treat and Extend (T&E) и Pro Re Nata (PRN)), которые стали предметом настоящего исследования. *Цель.* Проведение сравнительной фармакоэкономической оценки использования ранибизумаба и афлиберцепта при лечении больных с влажной формой возрастной макулярной дегенерации. *Методология.* Для выполнения настоящего фармакоэкономического анализа была сконструирована модель Маркова. В качестве сравниваемых терапевтических альтернатив выступали ранибизумаб в режиме PRN, ранибизумаб в режиме T&E, ранибизумаб в режиме ежемесячного назначения и афлиберцепт в режиме (2 мг каждые 8 нед). Число пациентов в каждой моделируемой группе составило 1 000 человек. Анализ проводился с точки зрения системы здравоохранения Российской Федерации (плательщик — ТФОМС), а также с позиции бюджета РФ в целом. В качестве источника данных о клинической эффективности использованы результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которых изучались эффективность, безопасность и переносимость сравниваемых препаратов. Горизонт моделирования составил 3 года. Модель включала 5 состояний, отражавших динамику остроты зрения. В качестве критериев эффективности было выбрано число пациентов, избежавших нарушений зрения IV степени по Международной классификации зрительных расстройств. Критерием безопасности послужили частота развития нежелательных явлений (НЯ) и частота отмен по причине НЯ. На основании результатов моделирования были выполнены: анализ «затраты - эффективность», анализ «затраты - полезность» и анализ «влияния на бюджет». Устойчивость полученных результатов была проверена путём проведения однофакторного анализа чувствительности, а также ряда дополнительных анализов. *Результаты.* В ходе анализа эффективности затрат ранибизумаб в режиме PRN показал наибольшую эффективность затрат (наименьший CER, равный 1 228 284 руб., при этом ранибизумаб ежемесячно имел CER 1 851 789 руб., афлиберцепт — 1 395 770 руб. и ранибизумаб в режиме T&E — 1 405 499 руб.). Анализ полезности затрат показал качественно схожие результаты, с наибольшей полезностью затрат (наименьшим коэффициентом CUR) у ранибизумаба в режиме PRN, с коэффициентом CUR, равным 688 503 руб. (ранибизумаб в ежемесячном режиме имел коэффициент CUR, равный 1 014 366 руб., афлиберцепт — 763 346 руб. и ранибизумаб в режиме T&E — 787 839 руб.). Анализ «влияния на бюджет» показал, что при расчёте на 100 тыс населения РФ с учётом заболеваемости ВМД за 3 года экономия бюджетных средств при использовании ранибизумаба в режиме PRN достигает 2 092 403 рублей (по сравнению со сценарием, при котором использовался афлиберцепт). Все анализы чувствительности подтвердили устойчивость полученных результатов. *Вывод.* Полученные результаты позволяют говорить о фармакоэкономической и клинической привлекательности применения ранибизумаба (в особенности, режима терапии PRN для лечения влажной формы ВМД в РФ).

Ключевые слова: ВМД, афлиберцепт, ранибизумаб, Pro Re Nata, Treat and Extend, PRN, T&E, макулярная дистрофия, фармакоэкономика, анализ эффективности затрат, анализ полезности затрат, анализ влияния на бюджет

Pharmacoeconomic analysis of anti-VEGF therapy for age-related macular degenerationCheberda A.E.¹, Belousov D.U.¹, Shishkin M.M.²¹ — LLC «Center for pharmacoeconomics research», Moscow² — FGBU «National Medical-Surgical Center named after N.I. Pirogov», Moscow

Abstract. Age-related macular degeneration (AMD) is a significant medico-social problem. It is a chronic degenerative disease leading to gradual irreversible loss of central eyesight. AMD is associated with considerable economic burden and is one of the most important causes of vision impairment among elderly patients in developed countries. Since pathological neovascularization plays important role in pathogenesis of the wet form of this disease, vascular endothelium growth factor (VEGF) presents an interesting therapeutic target. Russian literature already has a certain body of information regarding properties of anti-VEGF agents, however, prior research did not cover the properties of relatively novel administration regimens (such as Pro Re Nata (PRN) and Treat and Extend (T&E)) in the Russian healthcare setting, which are the subjects of current pharmacoeconomic analysis (PHe). *Aim.* Investigate the comparative pharmacoeconomic properties of ranibizumab and aflibercept for treatment of wet AMD within context of Russian Federation (RF). *Methodology.* A Markov model was constructed for this PHe. The analyzed therapeutic alternatives were ranibizumab PRN regimen, ranibizumab monthly administration regimen, ranibizumab T&E regimen and aflibercept 2q8 regimen (2 mg every 8 weeks). Each simulated group contained 1000 patients. Model contained 5 states to reflect possible vision acuity change dynamics. The analysis was performed from the point of view of Russian healthcare system within context of Mandatory Medical Insurance system and also from point of view of Russian budget as whole. Randomized controlled clinical trials investigating safety and efficacy of analyzed drugs were used as source of efficacy and safety data. Number of patients who avoided stage IV vision loss (blindness) was used as efficacy criterion. Time horizon of PHe was set at 3 years. Modelling results were used to carry out cost-effectiveness (CEA), cost-utility (CUA) and budget impact analysis (BIA). One-way sensitivity analysis (SA) was used to ensure the results are robust to changes in market situation, and several additional SA were performed to determine model robustness with regards to changes in assumptions and clinical practice peculiarities. *Result.* During CEA ranibizumab PRN has demonstrated best efficacy of healthcare resource utilization (lowest CER, with its CER being 1 228 284 rub.). Other regimens had CERs of 1 851 789 rub. for ranibizumab monthly, 1 395 770 rub. for aflibercept and 1 405 499 rub. for ranibizumab T&E. CUA has demonstrated qualitatively similar results with ranibizumab PRN emerging as superior alternative with highest utility of healthcare resource utilization (lowest CUR). Ranibizumab PRN's CUR was 688 503 rub. BIA has indicated that use of ranibizumab PRN instead of aflibercept allows to reduce budgetary burden by up to 2 092 403 rub (per 100 000 population accounted for prevalence of AMD). All sensitivity analyses have confirmed model robustness. *Conclusion.* The results obtained during this research effort indicate that PRN regimen of ranibizumab is a clinically and pharmacoeconomically attractive treatment for wet form of AMD in the RF.

Keywords: AMD, aflibercept, ranibizumab, Pro Re Nata, Treat and Extend, PRN, T&E, macular dystrophy, pharmacoeconomics, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, budget impact analysis

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

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является серьёзной медико-социальной проблемой. Она представляет собой прогрессирующее заболевание, проявляющее себя хроническим дегенеративным процессом в пигментном эпителии сетчатки, мембране Бруха и хориокапиллярном слое макулярной области, что приводит к постепенному стойкому снижению центрального зрения [19]. Среди причин первичной инвалидности среди лиц пенсионного возраста ВМД составляет 32%, при этом, что более тревожно, среди лиц трудоспособного возраста этот показатель составляет 21% [27].

В Российской Федерации заболеваемость ВМД составляет 1 500 случаев на 100 тыс населения [22]. В связи с увеличением в России населения пенсионного возраста, количество лиц, имеющих признаки ВМД увеличивается, и в настоящее время составляет 8—10 млн человек [33].

ВМД сопряжена со значительным экономическим бременем и является одной из наиболее важных причин ухудшения качества жизни среди лиц пожилого возраста в развитых странах [15].

ВМД подразделяется на сухую и влажную (экссудативную) формы, при этом сухая форма составляет 90% всех случаев, характеризуется дефектами пигментного эпителия, перераспределением пигмента, атрофией пигментного эпителия и хориокапиллярного слоя, а также сравнительно медленным прогрессированием [13, 32]. Влажная форма составляет 10% случаев ВМД, характеризуется патологической хориоидальной неоваскуляризацией (прорастанием новообразованных кровеносных сосудов через дефекты мембраны Бруха), серозной отслойкой пигментного или нейроэпителия сетчатки, кровоизлияниями и является причиной 90% всех случаев инвалидизации по причине нарушений зрения [13, 32]. ВМД является полиэтиологическим заболеванием с существенным вовлечением сердечно-сосудистых факторов [28].

Поскольку патологическая неоваскуляризация является важным элементом патогенеза влажной ВМД, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) представляет собой мишень для терапевтического вмешательства у пациентов, страдающих экссудативной формой этого заболевания [11, 28]. Проведённые клинические исследования показали высокую эффективность ингибиторов VEGF при лечении влажной ВМД [1—3, 7, 8, 16]. Среди них ранибизумаб (фрагмент гуманизированного антитела к эндотелиальному фактору роста сосудов А (VEGF-A) [30]) и афлиберцепт (рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов VEGF 1 и 2, соединённых с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G [31]) являются единственными фармакологическими препаратами, разрешёнными для лечения пациентов с влажной формой ВМД [7, 8, 16]. В российской практике уже накоплен некоторый объём сведений о фармакоэкономических свойствах данных препаратов [26, 39], однако прошлые работы не рассматривали в сравнительном аспекте современные, оптимизированные терапевтические режимы (такие как Treat and Extend (T&E) и Pro Re Nata (PRN)), которые стали предметом настоящего исследования.

Цель исследования

Проведение сравнительной фармакоэкономической оценки использования ранибизумаба и афлиберцепта при лечении больных с влажной формой возрастной макулярной дегенерации.

Задачи исследования

1. Определить современные подходы к лечению пациентов с ВМД с применением ранибизумаба и афлиберцепта в существующей клинической практике.
2. Оценить сравнительную эффективность и безопасность оцениваемых альтернатив.
3. Осуществить фармакоэкономический анализ применения вышеуказанных препаратов — путём моделирования с использованием анализа затрат, анализа «затраты — эффективность», анализа «затраты — полезность», анализа «влияния на бюджет», анализа чувствительности полученных результатов.

Методология исследования

Данное фармакоэкономическое исследование выполнялось на основании действующих рекомендаций ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» МЗ РФ [35, 36], а также отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения» [37].

Был проведён поиск научных публикаций, посвящённых РКИ, сетевым метаанализам и систематическим обзорам терапии ВМД с использованием анти-VEGF препаратов. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевыми словами были: «clinical trials», «meta-analysis», «pharmacoeconomics», «DME», «macular degeneration», «model», «evaluation», «age related», «exudative», «ranibizumab», «aflibercept», «VEGF» и другие.

Критерии включения. В анализ вошли публикации, в которых описывались РКИ, изучавшие эффективность и безопасность сравниваемых анти-VEGF препаратов в качестве компонента терапевтических схем, применяемых для лечения неоваскулярной ВМД.

Критерии невключения. В анализ не вошли исследования, целью которых была только сравнительная экономическая оценка методов терапии ВМД.

Для оценки сравнительной эффективности терапевтических альтернатив были выбраны источники данных, приведённые в табл. 1.

Использование источников для формирования матрицы переходов модели подробнее изложено в разделе «Результаты исследования», подраздел «Показатели клинической эффективности».

Целевой популяцией являются российские пациенты старше 60 лет, страдающие влажной формой возрастной макулярной дегенерации. Острота зрения популяции соответствовала таковой в исследовании САТТ [7, 8], поскольку данные для типичных российских популяций отсутствуют.

Количество анализируемых пациентов: в каждой моделируемой альтернативной группе по 1 000 больных.

Перспектива анализа: с точки зрения системы здравоохранения РФ (плательщик — ТФОМС).

Основной аудиторией являются терапевты, офтальмологи, организаторы здравоохранения, специалисты по экономике здравоохранения.

Временной горизонт. Горизонт моделирования составил 3 года, ввиду установленного 3-летнего планового периода проектирования Федерального бюджета РФ [41].

Сравниваемые терапевтические альтернативы: в настоящем исследовании сравнивались три терапевтических альтернативы, применяемые при использовании препаратов сравнения для терапии ВМД:

- ранибизумаб: 0,5 мг в режиме лечения по потребности — Pro Re Nata (PRN);
- ранибизумаб: 0,5 мг в режиме лечения с увеличением интервала между инъекциями — Treat and Extend (T&E);
- ранибизумаб: 0,5 мг в режиме лечения ежемесячно;
- афлиберцепт: 2 мг каждые 8 недель после 3-месячного стартового периода, в ходе которого пациенты получают дозу 2 мг ежемесячно.

Таблица 1

Источники данных

Исследование	Краткое описание
Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol.	Многоцентровое рандомизированное исследование сравнительной клинической эффективности ранибизумаба и бевацизумаба в режиме T&E.
Ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to the lucentis compared to avastin study treat-and-extend protocol: two-year results.	Многоцентровое рандомизированное исследование по сравнительной оценке клинической эффективности ранибизумаба и бевацизумаба в режиме T&E. Расширенный анализ с представлением результатов второго года.
CATT (Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research) Research Group: Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration.	Многоцентровое рандомизированное исследование по сравнительной оценке клинической эффективности ранибизумаба и бевацизумаба в режимах PRN и ежемесячного дозирования.
CATT (Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research) Research Group: Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results.	Многоцентровое рандомизированное исследование по сравнительной оценке клинической эффективности ранибизумаба и бевацизумаба в режимах PRN и ежемесячного дозирования. Расширенный анализ с представлением результатов второго года.
Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies.	Два рандомизированных, двойных слепых многоцентровых исследования продолжительностью 96 недель, направленные на сравнение афлиберцепта и ранибизумаба (терапевтические режимы включали 0,5 мг каждый месяц для ранибизумаба, 0,5 мг каждый месяц, 2 мг каждый месяц и 2 мг каждые 8 недель для афлиберцепта, а также capped-PRN режим после 52-й недели лечения).
Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration.	Систематический обзор и метаанализ с использованием модели случайных эффектов, проведённый Кокрановским сотрудничеством и посвящённый анти-VEGF терапии при лечении ВМД.

Данные режимы дозирования были выбраны на основании имеющихся РКИ, посвящённых данным препаратам [1, 2, 7, 8, 16]. Средняя частота проведения инъекций также соответствовала вышеупомянутому РКИ для обеспечения максимальной достоверности полученной модели.

Источники данных о сравнительной клинической эффективности: набор РКИ, метаанализов, посвящённых изучению эффективности и безопасности сравниваемых терапевтических альтернатив.

Критерии клинической эффективности. В качестве критерия клинической эффективности было выбрано число пациентов, избежавших наступления нарушений основных зрительных функций IV степени по Международной классификации зрительных расстройств (практическая слепота) [24], так как данный показатель обладает большой значимостью с позиции качества жизни пациентов и социальных интересов РФ.

Критерии безопасности. Для оценки безопасности в качестве критерия была выбрана частота наступления СНЯ [7, 8, 16].

Источник данных о ценах на препараты (за исключением препаратов сравнения): оценка производилась на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен [25], а также данных IMS Health Russia [20]. Для препаратов, данные

о цене на которые отсутствуют в вышеуказанных источниках, но которые входят в Стандарт первичной медико-санитарной помощи, при возрастной макулярной дегенерации (за исключением препаратов сравнения) [38], использовалось среднее значение цены по данным ресурса aptekamos.ru [29].

Источник данных о ценах на препараты сравнения: в качестве цены препаратов сравнения была использована средняя цена одного миллиграмма действующего вещества, рассчитанная на основании средней закупочной цены в завершённом тендере за период с 01.01.2017 по 01.05.2017 гг. по данным ИС «Курсор» [21].

Цена на препараты сравнения составила для:

- афлиберцепта: 50 796 руб. (40 мг/мл, 0,1 мл);
- ранибизумаба: 42 914 руб. (10 мг/мл, 0,23 мл).

Параметры использования ресурсов здравоохранения. Были рассчитаны прямые медицинские затраты, включающие следующие стоимости:

- терапии препаратами сравнения;
- медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением в соответствии со Стандартом [38], включая фармакотерапию за исключением препаратов сравнения (при этом считалось, что на момент начала лечения диагноз уже установлен). Стоимость

медицинских услуг оценивалась на основании тарифов на медицинские услуги, утверждённые приказом Московского городского ФОМС на 2016—2017 гг. [40];

- на настоящий момент нет оснований считать, что частота развития серьёзных нежелательных явлений (СНЯ) при применении ранибизумаба и афлиберцепта имеет достоверные различия [14]. По этой причине в модель было введено допущение относительно отсутствия разницы в частоте СНЯ, учёта их стоимости не проводилось. При этом в качестве СНЯ в контексте данной модели рассматривались только явления, связанные с используемым препаратом. Учёт возможных осложнений, связанных непосредственно с процедурой интравитреальной инъекции не проводился, так как вероятность ассоциированных с инъекцией осложнений определяется факторами, не имеющими отношения к свойствам препаратов и выходящими за рамки модели;
- оптической когерентной томографии для мониторинга изменений структуры сетчатки, которая оценивалась на основании прайс-листа ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ [34];
- выполнения флуоресцентной ангиографии сетчатки, которая оценивалась на основании прайс-листа ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ [34].

Обзор клинко-экономической модели. Для каждой из сравниваемых терапевтических альтернатив были сформированы симулируемые группы численностью 1 000 человек (итого 4 группы), каждая из которых в дальнейшем получала базовую терапию в соответствии со Стандартом и одну из исследуемых терапевтических альтернатив. Распределение показателей остроты зрения соответствовало таковому в исследовании САТТ [7, 8] и представлено в табл. 2.

Таблица 2

Стартовые показатели остроты зрения

Острота зрения по Снеллену (в десятичном выражении)	Доля в популяции на момент старта модели
>0,5	37,75%
0,3—0,5	37,45%
0,05—0,3	26,8%
<0,05*	0

Примечание: * — соответствует IV степени нарушения основных зрительных функций по Международной классификации зрительных расстройств [24].

На основании источников литературы были сформированы определения состояний здоровья, между которыми пациенты могли переходить по мере выполнения Марковского моделирования, ве-

роятности переходов также были основаны на РКИ посвящённых препаратам сравнения [3, 7, 8, 16].

Полученная Марковская модель включала следующие состояния, рис. 1.:

1. Один глаз здоров, в другом глазу зарегистрированы признаки влажной ВМД, острота зрения у лучше видящего глаза >0,5.
2. ВМД диагностирована на двух глазах, острота зрения у лучше видящего глаза по-прежнему >0,5.
3. ВМД диагностирована на двух глазах, острота зрения у лучше видящего глаза 0,3—0,5.
4. ВМД диагностирована на двух глазах, острота зрения у лучше видящего глаза 0,05—0,3.
5. Острота зрения у лучше видящего глаза 0,05 и менее, IV степень нарушения основных зрительных функций по Международной классификации зрительных расстройств.

Решение об использовании остроты зрения лучше видящего глаза в качестве ориентира было принято на основании того, что имеются данные, указывающие на то, что лучше видящий глаз является определяющим в плане качества жизни и способности к самообслуживанию пациентов с ВМД [4, 3], а также тем обстоятельством что, по имеющимся данным, при использовании ранибизумаба выбор глаза для проведения лечебных процедур (лучше или хуже видящего) не оказывал существенного влияния на исходы [3, 12]. Для афлиберцепта было сделано допущение о наличии аналогичной динамики.

После формирования симулируемых групп они включались в Марковскую модель (рис. 1) для анализа динамики состояния пациентов и оценки исходов терапии, которые проводились до окончания горизонта моделирования или перехода пациентов в состояние накопления. Длина цикла Марковской модели составила 3 мес. При создании модели учитывались особенности процесса разработки биологических и медицинских моделей Маркова [17]. Хотя модель не учитывала смертность (ввиду отсутствия влияния сравниваемых препаратов на вероятность наступления данного исхода) в ней имелось состояние накопления (то есть состояние, выход из которого не возможен), в качестве которого выступало состояние «5» (острота зрения 0,05 и менее, IV степень нарушения основных зрительных функций по Международной классификации зрительных расстройств).

Поскольку после достижения данного состояния улучшение клинических показателей невозможно, для пациентов, достигших состояния накопления, прекращалось назначение препаратов сравнения и выполнение диагностических процедур, за исключением манипуляций и препаратов, описанных в Стандарте. Терапия по Стандарту продолжалась до достижения горизонта моделирования. Параметры клинической эффективности отражались через ве-

роятность перехода пациентов из одного состояния остроты зрения в другое. На протяжении всего горизонта моделирования регистрировались показатели качества жизни, затраты на терапию препаратами сравнения, мониторинг заболевания, а также базовая терапия на основании Стандарта [38] (пациенты в состоянии «5» получали только базовую терапию). Вероятности переходов между данными состояниями являются отражением клинической эффективности сравниваемых альтернатив и подробнее описаны в разделе «показатели клинической эффективности».

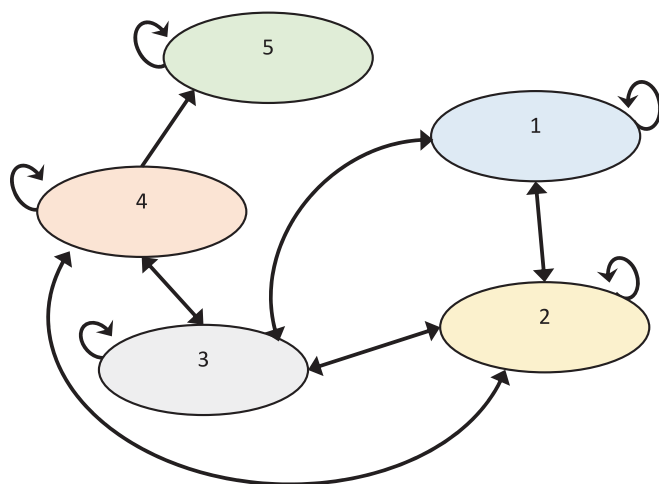


Рис. 1. Модель Маркова

Модель также учитывала частоту наступления некоторых значимых событий, которая могла изменяться между первым и последующими годами модели. Поскольку не для всех этих показателей имелись опубликованные данные, в ряде случаев были сделаны допущения. В тех случаях, где данных по определённому типу клинического события (как то, диагностические визиты с проведением оптической когерентной томографии (ОКТ)) не было для ВМД, но имелись данные для других офтальмологических поражений, которые лечатся тем же препаратом, допущение делалось на основании другого источника). Модель предполагала, что лечение проводится в отношении лучше видящего глаза, однако ввиду того, что имеющиеся исследования указывают на отсутствие существенных эффектов, связанных с выбором глаза на момент начала лечения [3, 12] для ранибизумаба и соответствующего допущения об аналогичной динамике для афлиберцепта, это не оказало влияния на результат. Режим дозирования афлиберцепта на втором и последующем годах рассчитывался на основании режима дозирования в первый год (2q8, то есть 2 мг каждые 8 нед) ввиду наличия допущения о равенстве эффективности на первом и последующих годах.

Данные аспекты моделируемых состояний изложены в табл. 3.

Таблица 3

Число инъекций препаратов сравнения и дополнительных диагностических визитов в зависимости от сроков моделирования

Срок, год	Число диагностических визитов с проведением ОКТ	Число инъекций препарата сравнения
Ранибизумаб, режим терапии PRN		
1	12,0 [1, 7, 8]	6,9 [7, 8] (режим дозирования в соответствии с полным протоколом CATТ)
2 и далее	12*	5,7 [7, 8]
Ранибизумаб, режим терапии T&E		
1	8 [1]	8 [1]
2 и далее	8 [2]	8 [2]
Ранибизумаб, режим терапии ежемесячный		
1	12 [7, 8]	12 [7, 8]
2 и далее	12**	12 [7, 8]
Афлиберцепт		
1	7,5 [16]	7,5 [16] (с учётом первых трёх месяцев ежемесячных инъекций в соответствии с дизайном исследования VIEW [16])
2 и далее	6**	6**

Примечания: ОКТ — оптическая когерентная томография; * — допущение; ** — допущение, на основании параметров режима дозирования 2q8 (2 мг каждые 8 нед)

Также, ввиду отсутствия данных о частоте выполнения флуоресцентной ангиографии сетчатки, было сделано допущение, что данная процедура выполняется 1 раз в год. Поскольку самым большим периодом наблюдения для препаратов сравнения в контексте терапии ВМД является 2 года, потребовалось также допущение об отсутствии изменений клинической эффективности в зависимости от года лечения.

Расчёт стоимости инъекции учитывал требования инструкции и существующие рекомендации по интравитреальному введению анти-VEGF препаратов [9, 30, 31].

Ключевые допущения модели:

- моделирование смертности и долгосрочных исходов выходит за рамки данного исследования;
- препараты не имеют статистически значимых различий вероятности развития СНЯ;
- влияние выбора глаза для лечения (лучше видящий или хуже видящий) у афлиберцепта тождественно таковому для ранибизумаба [3, 12];
- частота диагностических визитов соответствует значениям, описанным в табл. 3;
- флуоресцентная ангиография сетчатки выполняется 1 раз в год;

- клиническая эффективность не изменяется в зависимости от года лечения;
- режим дозирования так же не изменяется в зависимости от года лечения (нет перехода на capped-PRN для афлиберцепта), что является допущением, симметричным допущению о равенстве эффективности между годами.

На основании моделирования был проведён ряд анализов: анализ «затраты — эффективность», анализ «затраты — полезность», анализ «влияния на бюджет», анализ чувствительности.

Анализ «затраты — эффективность». Для каждой из симулируемых групп проведён расчёт коэффициента «затраты — эффективность» (CER), который выражает затраты, понесённые системой здравоохранения для достижения определённых показателей эффективности. Демонстрирующим превосходство считалась терапевтическая альтернатива, обладающая наименьшим коэффициентом «затраты — эффективность», рассчитанным по следующей формуле [43]:

$$CER = DC \div Ef$$

где: CER — коэффициент «затраты — эффективность»;

DC — прямые медицинские затраты;

Ef — эффективность (действенность, efficacy).

Анализ «затраты — полезность». Коэффициент «затраты — полезность» (CUR) оценивался путём расчёта стоимости добавленного года качественной жизни (Quality Adjusted Life Years / добавленные годы качественной жизни (QALY)).

Для каждого из состояний Марковской модели в каждой из симулируемых групп был рассчитан индекс QALY (методология расчёта данного показателя подробно описана в разделе «Результаты исследования» и табл. 5), после чего была проведена оценка времени, проведённого больными, страдающими ВМД, с последующим дисконтированием.

CUR представляет собой сумму затрат, необходимых для достижения улучшения клинических исходов, выраженного в QALY. Данный коэффициент рассчитывался по следующей формуле [42]:

$$CUR = DC \div Ut$$

где: CUR — коэффициент «затраты — полезность»;

DC — прямые медицинские затраты;

Ut — полезность медицинского вмешательства, выраженная в QALY.

Анализ «влияния на бюджет» (budget impact analysis (BIA)) позволяет определить финансовые последствия для бюджета здравоохранения от замены стандартной терапии на терапию с использованием

инновационного или другого (уже существующего) метода лечения [23, 35, 42].

Результат анализа «влияния на бюджет» выражается в денежных единицах, которые определяют экономию бюджетных средств или потребность в дополнительных бюджетных средствах при использовании оцениваемой технологии. В случае если стоимости сравниваемых медицинских технологий равны и результат BIA равен нулю, то использование оцениваемого метода лечения может быть охарактеризовано, как не приводящее к увеличению бюджета в сравнении с использованием уже существующего метода лечения.

В данном случае анализ был проведён на основании средней величины затрат на пациента, полученной путём Марковского моделирования, в пересчёте на 100 тыс населения РФ с учётом эпидемиологии влажной формы ВМД, горизонт составил 3 года.

Анализ чувствительности (SA). Проведено два однофакторных анализа чувствительности, направленных на оценку устойчивости полученных результатов к изменениям рыночной конъюнктуры.

Первый анализ был направлен на оценку поведения модели в условиях роста цены на препарат ранибизумаб. Для этого проводилось последовательное увеличение цены на +25% с шагом в 5%. На каждом этапе этого процесса производился повторный расчёт коэффициента CER.

Второй анализ был построен аналогичным образом, за исключением того, что оценивалось влияние на модель падения цены на препарат афлиберцепт. Цена на афлиберцепт снижалась на 25% с шагом в 5%. На каждом этапе этого процесса производился повторный расчёт коэффициента CER.

Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания и результатов производится с использованием коэффициента дисконтирования, равного 5% [37].

Прочее. Все расчёты выполнены на основании цен 2016 г. Окончательные данные выражены в коэффициентах эффективности затрат (CER), полезности затрат (CUR) и экономии бюджета. Все расчёты произведены в MS Excel, доступны и «прозрачны» для анализа.

Результаты исследования

Показатели клинической эффективности.

На основании данных клинических исследований были составлены матрицы вероятностей изменения остроты зрения пациентов. Для ранибизумаба в режиме терапии PRN для каждого года были использованы данные CATТ [7, 8]. Для афлиберцепта были использованы данные, опубликованные Schmidt-Erfurth et al. [16]. Полученные вероятности переходов в расчёте на 1 цикл приведены в табл. 4.

Таблица 4

**Матрица вероятностей переходов
между состояниями Марковской модели**

Ранибизумаб в режиме PRN					
	№1	№2	№3	№4	№5
№1	0,979	0,008	0,007	0,006	0
№2	0	0,994	0,004	0,002	0
№3	0	0,045	0,946	0,009	0
№4	0	0,008	0,013	0,975	0,004
№5	0	0	0	0	1
Ранибизумаб в режиме ежемесячного назначения					
	№1	№2	№3	№4	№5
№1	0,979	0,008	0,008	0,005	0
№2	0	0,994	0,004	0,002	0
№3	0	0,049	0,942	0,009	0
№4	0	0,008	0,014	0,974	0,004
№5	0	0	0	0	1
Афлиберцепт					
	№1	№2	№3	№4	№5
№1	0,978	0,008	0,008	0,006	0
№2	0	0,993	0,005	0,002	0
№3	0	0,048	0,942	0,01	0
№4	0	0,007	0,015	0,973	0,005
№5	0	0	0	0	1

Для ранибизумаба в режиме T&E матрица перехода соответствовала таковой для ранибизумаба в режиме PRN, так как имеющиеся метааналитические данные позволяют говорить об отсутствии статистически значимых различий между данными режимами [10]. Вероятность перехода из состояния 1 в другие состояния (то есть вероятность присоединения поражения второго глаза) рассчитывалась с учётом данных *Solomon et al.* [18].

Для каждого из описанных выше возможных состояний Марковской модели на основании данных *Brown et al.* [4] были рассчитаны показатели качества жизни, представленные в табл. 5.

Прямые медицинские затраты. На основании источников данных, описанных выше, был проведён расчёт прямых медицинских затрат для каждой из сравниваемых терапевтических схем, обобщённые результаты представлены в табл. 6.

Анализ «затраты — эффективность». На основании моделирования, проведённого по вышеописанной методологии, был выполнен анализ «затраты — эффективность», результаты которого представлены в табл. 7.

Ранибизумаб, в случае применения в режиме Pro Re Nata, демонстрирует наименьшее значение коэффициента «затраты — эффективность», а также наименьшие абсолютные затраты из всех сравниваемых альтернатив. Поскольку относительно препарата сравнения (афлиберцепта) обе схемы использования ранибизумаба демонстрируют не только меньшие затраты, но и большую эффективность, расчёт инкрементального коэффициента «затраты — эффективность» не потребовался.

Таблица 5

Показатели качества жизни (QALY) (в расчёте на 1 пациента, пребывающего в одном из состояний модели на протяжении 1 цикла Марковской модели)

Состояние №	Описание	QALY
1	Один глаз здоров, в другом зарегистрированы признаки влажной ВМД, острота зрения у лучше видящего глаза >0,5	0,2225
2	ВМД диагностирована на двух глазах, острота зрения у лучше видящего глаза по-прежнему >0,5	0,2225
3	ВМД диагностирована на двух глазах, острота зрения у лучше видящего глаза 0,3—0,5	0,2025
4	ВМД диагностирована на двух глазах, острота зрения у лучше видящего глаза 0,05—0,3	0,1375
5	Острота зрения лучше видящего глаза 0,05 и меньше	0,1

Таблица 6

Структура прямых медицинских затрат (обобщённо)

Стоимость	Ранибизумаб Pro Re Nata	Ранибизумаб – ежемесячно	Афлиберцепт	Ранибизумаб T&E
Лечения в среднем, руб. в год на 1 пациента	261 775,4	514 968,0	330 174,0	343 312,0
Дополнительной терапии и мониторинга, по стандарту, руб. в год на 1 пациента	249 156,8	249 156,8	249 156,8	249 156,8
ОКТ на 1 пациента в среднем, в год	18 000,0	18 000,0	9 750,0	12 000,0
ФАГ, в год	7 600,0	7 600,0	7 600,0	7 600,0
ИТОГО, руб. в год	536 532,2	789 724,8	596 680,8	612 068,8

Примечание: ОКТ — оптическая когерентная томография; ФАГ — флуоресцентная ангиография сетчатки глаза.

Таблица 7

Анализ «затраты — эффективность»

Показатели	Ранибизумаб Pro Re Nata	Ранибизумаб ежемесячно	Афлиберцепт	Ранибизумаб T&E
Средние затраты, руб. на 1 000 пациентов (за 3 года)	1 213 545 038	1 829 567 958	1 373 438 339	1 388 633 582
Число пациентов избежавших нарушений основных зрительных функций IV степени (за 3 года)	988,0	988,0	984,0	988,0
Коэффициент «затраты — эффективность», руб.	1 228 284,5	1 851 789,4	1 395 770,7	1 405 499,6

Таблица 8

Анализ «затраты — полезность»

Показатели	Ранибизумаб Pro Re Nata	Ранибизумаб ежемесячно	Афлиберцепт	Ранибизумаб T&E
Средние затраты на 1 000 пациентов, руб. (за 3 года)	1 213 545 038	1 829 567 958	1 373 438 339	1 388 633 582
QALY (за 3 года)	1 762,6	1 803,7	1 799,2	1 762,6
Коэффициент «затраты — полезность», руб.	688 503,4	1 014 366,9	763 346,5	787 839,7

Таблица 9

Анализ «влияния на бюджет», руб.

Сценарий 1: лечение ранибизумабом в режиме PRN	
1 ГОД	6 067 725,2
2 ГОД	11 528 677,9
3 ГОД	15 880 753,8
Сценарий 2: лечение афлиберцептом	
1 ГОД	6 867 191,7
2 ГОД	13 047 664,2
3 ГОД	17 973 157,5
Разница сценариев (отрицательное значение — экономия бюджетных средств)	
1 ГОД	-799 466,5
2 ГОД	-1 518 986,4
3 ГОД	-2 092 403,7

Анализ «затраты — полезность». Далее был выполнен анализ «затраты — полезность», результаты которого представлены в табл. 8.

Превосходство ранибизумаба в режиме PRN также сохранилось и в ходе данного анализа. Эта терапевтическая альтернатива продемонстрировала наименьшее значение коэффициента «затраты — полезность».

Анализ «влияния на бюджет». Оценка бюджетного бремени выполнялась на основании средней величины затрат, полученных при моделировании на 100 тыс населения РФ с учётом заболеваемости ВМД. Для нужд BIA в качестве сравниваемых альтернатив были выбраны ранибизумаб в режиме PRN (как показавший наилучшие коэффициенты «затраты — эффективность» и «затраты — полезность») и афлиберцепт.

Было построено два альтернативных сценария продолжительностью 3 года (в связи с плановым периодом проектирования Федерального бюджета РФ [41]), в одном из которых вышеописанная группа получает лечение ранибизумабом в режиме PRN, а в другом — афлиберцептом. Результаты BIA представлены в табл. 9.

Полученные результаты указывают, что применение ранибизумаба в режиме Pro Re Nata за 3 года способно обеспечить снижение бюджетного бремени более чем на 2 млн руб. на 100 тыс населения страны относительно афлиберцепта.

Анализ чувствительности. Для проверки робастности модели к изменениям рыночной конъюнктуры были проведены два однофакторных анализа чувствительности.

В ходе первого анализа чувствительности цена препарата ранибизумаб постепенно повышалась на 5%, до достижения порога в +25% или наступления существенных отклонений в коэффициенте CER (перерасчёт CER проводился после каждого повышения).

В ходе второго анализа цена препарата афлиберцепт уменьшалась на 5% до достижения порога в -25% или наступления существенных отклонений в

коэффициентах CER (перерасчёт CER проводился после каждого повышения).

В результате первого анализа было установлено, что результаты остаются стабильными даже при повышении цены на ранибизумаб вплоть до 15% включительно (43 176 рублей 60 копеек за 0,23 мл ранибизумаба) что является достаточно хорошим показателем для высокозатратных схем лечения и указывает на устойчивость модели.

В результате второго анализа было установлено, что падение цены на афлиберцепт вплоть до 20% включительно (40 636 руб. 80 коп. за 0,1 мл афлиберцепта) не оказывает существенного влияния на характер полученных результатов, что указывает на высокую устойчивость модели.

Коэффициенты CER для проведённых анализов чувствительности приведены в табл. 10 и 11.

Дополнительный аналитический сценарий. Для того, чтобы более широко оценить устойчивость модели к изменениям рыночных условий и различиям

клинической практики был проведён дополнительный анализ чувствительности. Для этого был построен аналитический сценарий, в котором было введено допущение о том, что во всех сравниваемых терапевтических альтернативах число диагностических визитов (а, следовательно, ОКТ) было равно 12 процедурам в год на протяжении всех 3 лет горизонта моделирования для всех сравниваемых альтернатив.

После этого моделирование было выполнено повторно с расчётом всех показателей. Ранибизумаб PRN сохранил своё превосходство в рамках анализов «затраты — эффективность», «затраты — полезность» и анализ «влияния на бюджет», что является дополнительным свидетельством устойчивости данной модели.

Дополнительный аналитический сценарий: влияние capped-PRN для афлиберцепта. В исходном состоянии модель предполагает, что дозирование афлиберцепта происходит в строгом соответствии с режимом 2q8 (то есть 2 мг каждые 8 нед). Данное допущение было сделано по той причине, что было также сделано допущение о равенстве эффективности афлиберцепта в первом и последующих годах (то есть эти два допущения симметричны).

Однако в исследовании VIEW [16] предполагалось, что с 52-й недели пациенты переходят на так

называемый capped-PRN режим дозирования, в результате чего частота инъекций афлиберцепта падает после 52-й недели наблюдения.

Было решено проверить устойчивость полученных результатов к введению capped-PRN режима дозирования для афлиберцепта с 52-й недели модели.

При этом принято решение оставить эффективность без изменений, что связано с ограничениями доступных данных, а также с тем фактом, что такое допущение будет консервативным по отношению к полученным ранее результатам (то есть будет давать преимущество афлиберцепту, таким образом если при данном допущении будет показано преимущество препарата, не являющегося афлиберцептом, такой результат будет более достоверен).

После внесения соответствующих изменений моделирование и анализ «затраты — эффективность» были выполнены повторно.

Результаты представлены в табл. 12

Как видно из данных, представленных в табл. 12, принципиальный характер ранее полученного результата (то есть преимущество ранибизумаба в режиме PRN) сохраняется даже в случае, если дозирование афлиберцепта переводится в режим capped-PRN с 52-й недели. Следовательно, исходная модель устойчива к

Таблица 10

Анализ чувствительности (анализ «затраты — эффективность» после увеличения цены на ранибизумаб на 15%) при стоимости ранибизумаба 49 351,1 руб. за 0,23 мл

Показатели	Ранибизумаб Pro Re Nata	Ранибизумаб ежемесячно	Афлиберцепт	Ранибизумаб T&E
Средние затраты на 1 000 пациентов, руб. (за 3 года)	1 331 015 813	2 007 580 698	1 373 438 339	1 504 813 667
Число пациентов избежавших нарушений основных зрительных функций IV степени (за 3 года)	988,0	988,0	984,0	988,0
Коэффициент «затраты — эффективность», руб.	1 347 182,0	2 031 964,3	1 395 770,7	1 523 090,8

Таблица 11

Анализ чувствительности (анализ «затраты — эффективность» после снижения цены на афлиберцепт на 20%) при стоимости афлиберцепта 40 636,8 руб. за 0,1 мл

Показатели	Ранибизумаб Pro Re Nata	Ранибизумаб ежемесячно	Афлиберцепт	Ранибизумаб T&E
Средние затраты на 1 000 пациентов, руб. (за 3 года)	1 213 545 038	1 829 567 958	1 222 949 601	1 388 633 582
Число пациентов избежавших нарушений основных зрительных функций IV степени (за 3 года)	988,0	988,0	984,0	988,0
Коэффициент «затраты — эффективность», руб.	1 228 284,5	1 851 789,4	1 242 835,0	1 405 499,6

Таблица 12

Анализ «затраты — эффективность» при условии использования capped-PRN для афлиберцепта с 52-й недели

Показатели	Ранибизумаб Pro Re Nata	Ранибизумаб ежемесячно	Афлиберцепт	Ранибизумаб T&E
Средние затраты на 1 000 пациентов, руб. (за 3 года)	1 213 545 038	1 829 567 958	1 223 650 645	1 388 633 582
Число пациентов избежавших нарушений основных зрительных функций IV степени (за 3 года)	988,0	988,0	984,0	988,0
Коэффициент «затраты — эффективность», руб.	1 228 284,5	1 851 789,4	1 243 547,4	1 405 499,6

Примечание: * — коэффициент «затраты — эффективность», отражающий сравнительную эффективность использования ресурсов здравоохранения в случае применения сравниваемых терапевтических альтернатив.

введению режима *sarped-PRN* для афлиберцепта в соответствии с протоколом исследования VIEW.

Дополнительный аналитический сценарий: влияние использования 3-х стартовых инъекций ранибизумаба на результаты моделирования. В исходном состоянии модель опирается на данные исследования САТТ [7, 8], протокол которого предполагал использование одной стартовой инъекции ранибизумаба (что отражено в базовом сценарии данного исследования). Однако существующая российская практика и данные инструкции указывают на целесообразность трёх стартовых инъекций [30, 31]. Для того, чтобы оценить фармакоэкономические последствия использования 3 стартовых инъекций частота применения ранибизумаба в режиме PRN и T&E в модели была модифициро-

вана путём увеличения числа инъекций в первый год, отражающего 3 стартовых инъекции перед началом основного терапевтического режима.

При этом было сделано допущение, что эффективность ранибизумаба в режиме PRN от этого не возрастёт. Данное допущение является консервативным в отношении любого положительного результата, полученного для ранибизумаба в режиме PRN и T&E (так как отражает положение дел, при котором дополнительный рост затрат от дополнительных инъекций не сопряжён с улучшением клинического результата). Далее на основании результатов моделирования данного сценария был выполнен анализ «затраты — эффективность».

Результаты представлены в табл. 13.

Таблица 13

Анализ «затраты — эффективность» при условии использования 3 стартовых инъекций для ранибизумаба в режиме PRN и в режиме T&E

Показатели	Ранибизумаб Pro Re Nata	Ранибизумаб ежемесячно	Афлиберцепт	Ранибизумаб T&E
Средние затраты на 1 000 пациентов, руб. (за 3 года)	1 267 341 029,7	1 829 567 958,5	1 373 438 339,4	1 442 429 572,9
Число пациентов избежавших нарушений основных зрительных функций IV степени (за 3 года)	988,0	988,0	984,0	988,0
Коэффициент «затраты — эффективность», руб. *	1 282 733,8	1 851 789,4	1 395 770,7	1 459 949,0

Примечание: * — коэффициент «затраты — эффективность», отражающий сравнительную эффективность использования ресурсов здравоохранения в случае применения сравниваемых терапевтических альтернатив.

Выводы

Фармакоэкономическое исследование схем лечения ВМД с использованием ранибизумаба и афлиберцепта показало, что:

- применение ранибизумаба в режиме PRN обладает фармакоэкономической привлекательностью, так как сопряжено с меньшими значениями коэффициентов «затраты — эффективность» и «затраты — полезность» по сравнению с применением афлиберцепта;
- все терапевтические альтернативы, использующие ранибизумаб, обладают меньшей абсолютной величиной затрат по сравнению с афлиберцептом;
- анализ «влияния на бюджет» указывает, что применение ранибизумаба сопряжено со снижением бюджетного бремени по сравнению с афлиберцептом;
- анализ чувствительности подтвердил устойчивость полученных результатов к повышению цены на ранибизумаб (до 43 176,6 руб. за 0,23 мл) и к падению цены на афлиберцепт (до 40 636,8 руб. за 0,1 мл), изменению числа стартовых инъекций ранибизумаба до 3-х, а также к изменению режима назначения афлиберцепта на *sarped-PRN* с 52-ой недели. Всё это указывает на высокую устойчивость модели.

Полученные результаты позволяют говорить о фармакоэкономической и клинической привлекательности применения ранибизумаба (в особенности, режима терапии Pro Re Nata) для лечения влажной формы ВМД в РФ.

Ограничения исследования

Представленное фармакоэкономическое исследование имеет ряд ограничений:

- при моделировании было сделано несколько допущений, описанных в соответствующем разделе данной публикации;
- на данный момент объём сведений о долгосрочных клинических показателях сравниваемых препаратов остаётся ограниченным.

Конфликт интересов

Статья опубликована по заказу и при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками ООО «Новартис Фарма» и действующим законодательством РФ. Согласно договорённости с ООО «Новартис Фарма» авторам статьи не следовало иметь никаких относящихся к данной статье договорённостей или финансовых соглашений с любыми третьими лицами, статья подлежала написанию без посторонней помощи со стороны любых третьих лиц.

Литература

1. Berg K., Pedersen T.R., Sandvik L., Bragadottir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology*. 2015; 122 (1): 146—152.
2. Berg K., Hadzalic E., Gjertsen I., Forsaa V., Berger L.H., Kinge B., et al. Ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to the lucentis compared to avastin study treat-and-extend protocol: two-year results. *Ophthalmology* 2016; 123 (1): 51—59.
3. Bressler N.M., Chang T.S., Suñer I.J. MARINA and ANCHOR Research Groups Vision-related function after ranibizumab treatment by better- or worse-seeing eye: clinical trial results from MARINA and ANCHOR. *Ophthalmology*. 2010; 117 (4): 747.e—756.
4. Brown G.C., Sharma S., Brown M.M. et al. Utility values and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 47—51.
5. Campochiaro P.A., Sophie R., Pearlman J. et al. RETAIN Study Group Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN Study. *Ophthalmology*. 2014; 121: 209—219.
6. Carl D.R., David M.B., Prema A. et al. Randomized double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 145: 239—248.
7. CATT (Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research) Research Group. Martin D.F., Maguire M.G., Ying G.S., Grunwald J.E., et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011; 364 (20): 1897—1908.
8. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research, G. et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012; 119: 1388—1398.
9. Colin A. McCannel, et al. Updated Guidelines for Intravitreal Injection. Review of *Ophthalmology*. 2015; [Электронный ресурс]. URL: https://www.reviewofophthalmology.com/content/d/retinal_insider/c/55627/. (дата обращения 12.07.2017).
10. Danyliv A., Glanville J., McCool R., Ferreira A., Skelly A., Jacob R.P. The clinical effectiveness of ranibizumab treat and extend regimen in nAMD: systematic review and network meta-analysis. *Advances in Therapy*. 2017;34(3):611—619.
11. Ding X., Patel M., Chan C.C. Molecular pathology of age—related macular degeneration. *ProgRetin Eye Res*. 2008; 6.
12. Fong A.H., Lai T.Y. Long-term effectiveness of ranibizumab for age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *Clin Interv Aging* 2013; 8: 467—483.
13. Gehrs K.M., Anderson D.H., Johnson L.V., Hageman G.S. Age-related macular degeneration — emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Ann Med*. 2006; 38 (7): 450—71.
14. National Institute for Health and Care Excellence Aflibercept Solution for Injection for Treating Wet Age-Related Macular Degeneration [TA294] 2013 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta294>. (дата обращения 02.06.2017).
15. Prenner J.L., Halperin L.S., Rycroft C., Hogue S., Williams Liu Z., Seibert R. Disease burden in the treatment of age-related macular degeneration: findings from a time-and-motion study. *Am J Ophthalmol* 2015; 160 (4): 725—731.
16. Schmidt-Erfurth U., Kaiser P.K., Korobelnik J.F., Brown D.M., Chong V., Nguyen Q.D., Ho A.C., Ogura Y., Simader C., Jaffe G.J. et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014; 121 (1): 193—201.
17. Schwartz R. Biological Modeling and Simulation: A Survey of Practical Models, Algorithms and Numerical Methods 2008. The MIT Press.
18. Solomon S.D., Lindsley K., Vedula S.S., Krzystolik M.G., Hawkins B.S. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 8:CD005139.
19. Алпатов С.А., Шуко А.Г., Урнева Е.М., Малышев В.В. Возрастная макулярная дегенерация. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 13: 35—36.
20. Аналитическая информация, IMS Россия, 2017 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ims.ru/>.
21. Аналитическая система БД «Курсор» 2017 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://cursor-is.ru/ru/>.
22. Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В., Соколов В.О., Флоренцева С.С. Опыт применения «ретиналамина» в лечении глаукомной нейрооптикопатии и возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмологические ведомости*. 2013; 4: 2.
23. Белоусов Ю.Б., Комарова В.П., Белоусов Д.Ю. Учебное пособие «Основы фармакоэкономических исследований», М.: 2000 г. Национальный фонд содействия научным и клиническим исследованиям при РГМУ.
24. Глава 27 Медико-социальная экспертиза и реабилитация лиц с заболеваниями и повреждениями органа зрения. «Глазные болезни. Основы офтальмологии: Учебник» / Под ред. В.Г. Копаровой. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2012; 552—557.
25. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Электронный ресурс] <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
26. Герасимова К.В., Деркач Е.В., Лоскутов И.А. Клинико-экономический анализ афлиберцепта при влажной форме возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмол. ведомости*. 2016; 2: 30—35.
27. Егоров Е.А., Романенко И.А. Возрастная макулярная дегенерация. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения. *РМЖ «Клиническая офтальмология»* 2009; 1: 42.
28. Ермакова Н.А., Рабданова О.Ц. Основные этиологические факторы и патогенетические механизмы развития возрастной макулярной дегенерации. *РМЖ «Клиническая офтальмология»*. 2007; 3: 125.
29. Информационный сервис «artekamos.ru» [Электронный ресурс]. URL: <http://artekamos.ru/> (дата обращения: 08.04.2016).
30. Инструкция по применению препарата Ранибизумаб на Сайте Государственного реестра лекарственных средств. [Электронный ресурс] URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ced94c65-f7e8-4c3b-81b2-ab92c3a11a69&t= (дата обращения: 01.06.2017).
31. Инструкция по применению препарата Афлиберцепт на Сайте Государственного реестра лекарственных средств. [Электронный ресурс] URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0bffb6c-97b4-486e-82df-5f7b43cc579b&t=ав (дата обращения: 01.06.2017).
32. Кацнельсон Л.А., Лысенко В.С., Балишанская Т.И. Клинический атлас патологии глазного дна. 3—е изд., стер. М.: ГЭОТАР—МЕД, 2004; 152.
33. Нероев В.В. Российское наблюдательное эпидемиологическое неинтервенционное исследование пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2011; 2: 4—9.
34. Он-лайн прайс-листы медицинских услуг ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ <http://mntk.ru/patients/prices/> (дата обращения 15.05.2017).

35. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. «Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. М.: 2016. [Электронный ресурс]. URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-AVB-23.12.2016.pdf>.
36. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. «Методические рекомендации по проведению сравнительной клинко-экономической оценки лекарственного препарата». М.: 2016. [Электронный ресурс]. URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-KE%60I-23.12.2016.pdf>.
37. Отраслевой стандарт «Клинко-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 [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.
38. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 N 1520н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при возрастной макулярной дегенерации» (Зарегистрировано в Минюсте России 25.03.2013 N 27866).
39. Проценко М.В. Экономический анализ афлиберцепта при диабетическом макулярном отёке // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016; 2 (24): 67—71.
40. Тарифы на медицинские услуги Московского городского фонда ОМС, введённые в действие в 29.12.2016 [Электронный ресурс]. <http://www.mgfoms.ru>.
41. Федеральный закон от 1 декабря 2014 г. N 384-ФЗ «О федеральном бюджете на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов».
42. Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Арипина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: 2011.
43. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2012; 4: 3—8.

ЦИТИРОВАТЬ:

Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю., Шишкин М.М.

Фармакоэкономический анализ применения ингибиторов VEGF для лечения пациентов с влажной возрастной макулярной дегенерацией // Качественная клиническая практика. — 2017. — №4. — С. 4—16.

doi: 10.24411/2588-0519-2017-00025

Фармакоэкономический анализ применения ранибизумаба и афлиберцепта для лечения пациентов с диабетическим макулярным отёком

Чеберда А.Е.¹, Белоусов Д.Ю.¹, Шишкин М.М.²

¹ — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

² — Отделение офтальмологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова», г. Москва

Резюме. Сахарный диабет (СД) — распространённое заболевание, в развитых странах опережающее по темпам роста и ущербу многие инфекционные и неинфекционные заболевания. Помимо прямой угрозы, которую представляет сам СД, заболевание также обладает большим количеством грозных осложнений. Одним из наиболее значимых поздних осложнений СД являются диабетическая ретинопатия (ДР) и диабетический макулярный отёк (ДМО), приводящие к постепенной утрате зрения вплоть до полной слепоты. ДМО является одной из основных причин снижения зрения у пациентов с сахарным диабетом, поскольку вследствие пропотевания плазмы крови в толщу сетчатки в макулярной области происходит нарушение центрального зрения. Значительный прогресс в разработке новых методов лечения пациентов с ДМО внесло открытие роли фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в патофизиологии ДР и ДМО. Новыми препаратами, хорошо зарекомендовавшими себя в ходе клинических исследований и в настоящее время широко применяемыми для лечения ДМО являются ранибизумаб и афлиберцепт. На данный момент вопрос об их сравнительных фармакоэкономических показателях в условиях Российской Федерации (РФ) остаётся недостаточно изученным, что явилось основанием для проведения настоящего исследования. *Цель.* Проведение сравнительной фармакоэкономической оценки использования ранибизумаба и афлиберцепта при лечении больных с ДМО. *Методология.* Для проведения фармакоэкономического анализа была построена модель Маркова с длиной цикла 3 мес, которая отражала динамику изменения зрения пациентов, получающих афлиберцепт либо ранибизумаб в контексте лечения ДМО. Для каждого из сравниваемых препаратов была сформирована симулируемая группа численностью 1000 человек. Анализ проводился с точки зрения системы здравоохранения РФ (плательщик — ТФОМС), а также с позиции бюджета РФ в целом. В качестве источника данных о клинической эффективности использованы результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которых изучалась эффективность, безопасность и переносимость сравниваемых препаратов. Горизонт исследования составил 3 года. В качестве критериев эффективности было выбрано число пациентов, избежавших нарушений зрения IV степени по Международной классификации зрительных расстройств. Критерием безопасности послужили частота развития НЯ и частота отмен по причине НЯ. На основании существующих стандартов была выполнена оценка параметров использования ресурсов здравоохранения. Также на основании источников литературы была осуществлена связь между остротой зрения и качеством жизни, с последующей регистрацией QALY для моделируемых состояний. Данные моделирования были использованы для проведения анализа «затраты — эффективность» (CEA), анализ «затраты — полезность» (CUA) и анализа «влияния на бюджет» (BIA). Устойчивость результатов была проверена путём двух однофакторных анализов чувствительности (SA), а также дополнительного анализа SA, направленного на проверку влияния выбора глаза для лечения. *Результат.* При анализе CEA наилучший результат показал ранибизумаб в режиме дозирования Pro Re Nata (PRN) с показателем эффективности затрат (CER), равным 1 264,2 руб. Ранибизумаб в режиме Treat and Extend (T&E) и афлиберцепт показали более высокие CER, а, следовательно, менее привлекательный результат (1 403,1 руб. и 1 667,8 руб., соответственно). Превосходство ранибизумаба в режиме PRN сохранилось и в ходе анализа CUA, при котором показатели полезности затрат (CUR) составили 554,8 руб. для ранибизумаба в режиме PRN, 616,2 руб. — для ранибизумаба в режиме T&E и 729,5 руб. — для афлиберцепта. Анализ BIA из расчёта на 100 000 населения РФ с учётом эпидемиологии СД в России выявил, что использование ранибизумаба в режиме PRN вместо афлиберцепта позволяет обеспечить снижение бюджетного бремени более чем на 17 млн рублей за 3 года. Все анализы SA подтвердили устойчивость полученного результата. *Вывод.* Полученные результаты позволяют утверждать, что препарат ранибизумаб демонстрирует благоприятные фармакоэкономические свойства, и его дальнейшее внедрение в клиническую практику позволит увеличить эффективность использования ресурсов здравоохранения РФ.

Ключевые слова: ранибизумаб, афлиберцепт, диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отёк, диабет, Pro Re Nata, Treat and Extend, PRN, T&E, фармакоэкономика, анализ затраты—эффективность, анализ затраты—полезность, анализ влияния на бюджет

Pharmacoeconomic analysis of ranibizumab and aflibercept for treatment of diabetic macular edema

Cheberda A.E.¹, Belousov D.U.¹, Shishkin M.M.²

¹ — LLC «Center for pharmacoeconomics research», Moscow

² — Department of Ophthalmology of the «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov», Moscow

Abstract. Diabetes mellitus (DM) is a widespread, severe disease that has outpaced many infectious and non-infectious diseases in terms of both incidence increases and economic burden in most developed countries. In addition to the direct threat to the health and well-being of patients, DM is associated with many severe complications. Among the most significant late complications of DM are diabetic retinopathy (DR) and diabetic macular edema (DME) which can lead to slow, persistent vision loss up to blindness. Significant progress in treating DME has been obtained after the role of vascular endothelium growth factor (VEGF) in the disease's pathophysiology became more understood, with several powerful clinical options emerging as result. Among the anti-VEGF drugs that have proven themselves well in clinical trials and practice with regards to treating DME are ranibizumab and aflibercept. Since there is currently relatively little understanding of their comparative pharmacoeconomic performance within context of Russian healthcare, the current pharmacoeconomic research (PHe) effort was undertaken. *Aim.* To perform comparative PHe analysis of ranibizumab and aflibercept for treatment of patients with DME in Russian Federation (RF). *Methodology.* A Markov model with 3 month long cycles, simulating the changes in patient's vision acuity was designed for this research effort. For each of the compared therapeutic alternative a simulated group of 1000 DME patients was constructed. The PHe analysis was performed from the point of view of Russian healthcare system within context of Mandatory Medical Insurance system and also from point of view of Russian budget as whole. Randomized controlled clinical trials investigating safety and efficacy of analyzed drugs were used as source of efficacy and safety data. Number of patients who avoided stage IV vision loss (blindness) was used as efficacy criterion. Time horizon of PHe analysis was set at 3 years. Costs were accounted based on existing treatment standards, and literature sources were used to link quality of life and vision acuity and then register QALY for various model states. Modelling results were used to carry out cost-effectiveness analysis (CEA), cost-utility analysis (CUA) and budget impact analysis (BIA). Two single-factor sensitivity analyses (SA) were used to ensure the results are robust to changes in market situation, and an additional analysis was undertaken to test for effects of choice of eye being treated (better seeing or worse seeing). *Results.* CEA indicated that ranibizumab administered using Pro Re Nata (PRN) regimen has best cost-efficacy, with lowest CER of 1 264 rub. Ranibizumab administered in Treat and Extend (T&E) regimen and aflibercept had higher CERs and thus inferior cost-efficacy (1 403 rub and 1667 rub respectively). The advantage of ranibizumab PRN extended to CUA, in which CUR was 554 rub for ranibizumab PRN, 616 rub for ranibizumab T&E and 729 rub for aflibercept. BIA performed per 100 000 population (accounted for prevalence of DM and DME epidemiology) has found that use of ranibizumab PRN instead of aflibercept could result in budget burden reduction of more than 17 million rubles per 3 years. All SA have confirmed result robustness. *Conclusion.* These results indicate that ranibizumab demonstrates favorable pharmacoeconomic properties and its further introduction into Russian clinical practice would allow to increase the efficacy of healthcare resource utilization in the RF.

Keywords: DME, diabetes mellitus, aflibercept, ranibizumab, Pro Re Nata, Treat and Extend, PRN, T&E, macular edema, pharmacoeconomics, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, budget impact analysis

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

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространённых и значимых эндокринологических заболеваний в развитых странах [27], опережая по темпам роста и величине экономического и социального ущерба многие тяжёлые неинфекционные, равно как и инфекционные заболевания [28]. В Российской Федерации (РФ), по данным на 2015 г., распространённость сахарного диабета 1 типа (СД1) среди взрослого населения составляла 259,3 на 100 тыс населения, а сахарного диабета 2 типа (СД2) — 2854,6 на 100 тыс населения [37]. Следует иметь ввиду, что реальное число лиц, страдающих диабетом

(в особенности СД2), как правило, превышает отражённое в данных эпидемиологических исследований (так, на каждый выявленный случай СД2 приходится не менее 2 не выявленных [47]). Помимо прямой угрозы, которую представляет СД для жизни и здоровья пациентов, диабету присущ широкий спектр тяжёлых осложнений [41].

Одними из поздних и социально значимых осложнений диабета оправданно считают осложнения со стороны органа зрения по причине их большого вклада в общую частоту инвалидизации [14]. Диабетическая ретинопатия (ДР) и диабетический макулярный отёк (ДМО) представляют собой грозные осложнения СД, приводящие к постепенной утрате

зрения вплоть до полной слепоты [2, 11]. ДМО является одной из основных причин снижения зрения у пациентов с СД, поскольку вследствие пропотевания плазмы крови в толщу сетчатки в макулярной области происходит нарушение центрального зрения [7, 10, 24, 31, 33]. В ходе исследования Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) был предложен термин «клинически значимый макулярный отёк», факт наличия которого устанавливается на основании выявления одного из следующих признаков [7]:

- утолщение сетчатки в пределах до 500 мкм от анатомического центра макулы;
- образование «твёрдых» экссудатов в макулярной зоне или в пределах 500 мкм от её центра, в сочетании с макулярным отёком;
- утолщение сетчатки площадью, равной площади диска зрительного нерва, в зоне от 500 до 1 500 мкм от анатомического центра макулы.

ДМО является полиэтиологическим состоянием, существенными предикторами развития которого являются длительное течение СД, высокий уровень гликемии, повышенное артериальное давление, нарушение липидного обмена, тип СД, нарушения со стороны свёртывающей системы крови, наличие нефропатии [7, 31, 33]. Имеются данные о том, что ДМО чаще развивается у пациентов с СД1. Так, по данным *Lee R. et al.* (2015 г.), распространённость ДМО среди больных с СД1 варьирует от 4,2 до 7,9%, в то время как среди больных СД2 она варьирует между 1,4 и 12,8%. В частности, по данным сервиса скрининга диабетической ретинопатии в Уэльсе (Diabetic Retinopathy Screening Service for Wales) среди пациентов с СД1 ДМО развивался у 4,2%, а среди пациентов с СД2 лишь у 1,4% [13].

Макулярный отёк подразделяют на фокальный (как правило, вследствие микроаневризм и других единичных изменений капиллярной сети) и диффузный (возникающий по причине избыточной проницаемости всей перимакулярной капиллярной сети), а также кистозный отёк, возникающий при длительном существовании диффузного отёка и приводящий к очень значительной потере остроты зрения и грубым необратимым изменениям сетчатки [23, 31, 32].

Важное значение в лечении пациентов с ДМО имеет стабильная компенсация углеводного обмена и нормализация артериального давления. Длительное время ведущим методом лечения ДМО была лазерная коагуляция. Однако этот метод, как правило, позволяет лишь стабилизировать состояние [6, 11].

Интравитреальное введение стероидов позволяет снижать выраженность ДМО и улучшать остроту зрения (в том числе в случаях, резистентных к лазерокоагуляционному лечению) [12, 16].

Однако значительный прогресс в разработку новых методов лечения пациентов с ДМО внесло открытие роли фактора роста эндотелия сосудов

(VEGF) в патофизиологии ДР и ДМО [1, 18]. Новыми препаратами, хорошо зарекомендовавшими себя в ходе рандомизированных клинических исследований (РКИ) и в настоящее время широко применяемыми для лечения ДМО являются ранибизумаб (фрагмент гуманизированного антитела к эндотелиальному фактору роста сосудов А (VEGF-A)) [17, 20, 21, 25, 39] и афлиберцепт (рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов VEGF 1 и 2, соединённых с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G) [3, 15, 22, 40]. Хотя оба препарата продемонстрировали высокую эффективность и безопасность при лечении пациентов, страдающих ДМО, на данный момент вопрос об их сравнительных фармакоэкономических показателях в условиях РФ остаётся недостаточно изученным, что явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Проведение сравнительной фармакоэкономической оценки использования ранибизумаба и афлиберцепта при лечении больных с диабетическим макулярным отёком.

Задачи исследования

1. Определить современные подходы к лечению пациентов с ДМО с применением вышеуказанных препаратов сравнения в существующей клинической практике.
2. Оценить сравнительную эффективность и безопасность оцениваемых альтернатив.
3. Осуществить фармакоэкономический анализ вышеуказанных терапевтических альтернатив путём моделирования с использованием анализа затрат, анализа «затраты — эффективность», анализа «затраты — полезность», анализа «влияния на бюджет», анализа чувствительности полученных результатов.

Методология исследования

Данное фармакоэкономическое исследование было проведено руководствуясь стандартом «Клинико-экономические исследования» и действующих рекомендаций ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» МЗ РФ [43, 44]. При проведении исследования была использована следующая методологическая схема: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержек); определение критериев безопасности; выбор исходов; проведение анализа «затраты — эффективность»; анализа «затраты — полезность», анализа «влияния на бюджет», анализа чувствительности, формирование выводов и рекомендаций.

В рамках данной методологии был проведён поиск научных публикаций, посвящённых РКИ, сетевым метаанализам и систематическим обзорам терапии ДМО с использованием антагонистов VEGF. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE.

Ключевыми словами были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «DME», «diabetes mellitus», «model», «evaluation», «retinopathy», «macular edema», «ranibizumab», «aflibercept», «VEGF» и другие.

Критерии включения. В анализ вошли публикации, в которых описывались РКИ, изучавшие эффективность и безопасность применения сравниваемых антагонистов VEGF в качестве компонента терапевтических схем, применяемых для лечения ДМО.

Критерии не включения. В анализ не вошли исследования, целью которых была только сравнительная экономическая оценка методов терапии ДМО.

Целевой популяцией являются российские пациенты старше 60 лет с клинически значимым диабетическим макулярным отёком. Показатели остроты зрения в целевой популяции на момент начала лечения соответствовали таковым в исследовании RESTORE [17] ввиду отсутствия соответствующих данных для российских пациентов.

Количество анализируемых пациентов: в каждой моделируемой альтернативной группе по 1 000 больных.

Перспектива анализа: с точки зрения системы здравоохранения РФ (платательщик — ТФОМС), а также с позиции бюджета РФ в целом.

Основной аудиторией являются офтальмологи, офтальмоэндокринологи, специалисты по экономике здравоохранения, организаторы здравоохранения.

Временной горизонт моделирования составил 3 года, ввиду того что данный срок соответствует плановому периоду при проектировании Федерального бюджета РФ [49]. Более того, для данного горизонта доступны сравнительно качественные данные об эффективности и безопасности, что позволяет уменьшить число требуемых допущений.

Сравниваемые терапевтические альтернативы: в настоящем исследовании сравнивались три терапевтических альтернативы, характерные для описанных в медицинской литературе вариантов использования сравниваемых препаратов в ходе лечения ДМО:

- ранибизумаб: 0,5 мг в режиме лечения по потребности (Pro Re Nata (PRN)) после трёх «загрузочных» ежемесячных инъекций;
- ранибизумаб: 0,5 мг в режиме лечения с увеличением промежутков (Treat and Extend (T&E)) после трёх «загрузочных» ежемесячных инъекций;
- афлиберцепт: 2 мг каждые 8 недель (2 месяца) после пяти «загрузочных» ежемесячных инъекций.

Режимы дозирования были выбраны на основании имеющихся РКИ, посвящённых данным препаратам [3, 15, 17, 20—22, 25]. Средняя частота

проведения инъекций также соответствовала вышеупомянутому РКИ для обеспечения максимальной достоверности полученной модели.

При моделировании учитывались особенности расхода препаратов сравнения в реальной клинической практике и ограничения, существующие в отношении порядка назначения (невозможность сохранения части неизрасходованного препарата для последующих инъекций, в том числе последующих инъекций тому же самому пациенту [39, 40]).

Источники данных о сравнительной клинической эффективности: набор РКИ, метаанализов, посвящённых изучению эффективности и безопасности сравниваемых терапевтических альтернатив.

Критерии клинической эффективности. В качестве критерия клинической эффективности было выбрано число пациентов, избежавших наступления нарушений основных зрительных функций III (высокая степень слабости зрения) и IV (практическая слепота) степени по Международной классификации зрительных расстройств [35], т.к. данный показатель обладает большой значимостью с позиции качества жизни пациентов и социальных интересов РФ, а также является предиктором отсутствия успеха дальнейшей терапии.

Критерии безопасности. Для оценки безопасности в качестве критерия была выбрана частота развития серьёзных нежелательных явлений (СНЯ) на основании имеющихся РКИ, посвящённых данным препаратам [3, 15, 17, 20—22, 25].

Источник данных о ценах на препараты (за исключением препаратов сравнения): оценка производилась на основании данных перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП) [36], а также данных IMS Health Russia [29]. Для препаратов, данные о цене на которые отсутствуют в вышеуказанных источниках, но которые входят в Стандарт первичной медико-санитарной помощи при диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отёке, (за исключением препаратов сравнения) [46], использовалось среднее значение цены по данным ресурса aptekamos.ru [38].

Источник данных о ценах на препараты сравнения. В качестве цены препаратов сравнения была использована средняя цена одного мг действующего вещества, рассчитанная на основании средней закупочной цены в завершённом тендере за период с 01.01.2017 по 01.05.2017 гг. по данным ИС «Курсор» [30].

Параметры использования ресурсов здравоохранения. Были рассчитаны прямые медицинские затраты, включающие следующие стоимости:

- основной терапии препаратами сравнения;
- медицинских услуг для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением в соответствии со Стандартом [46], включая фармакотерапию за исключением препаратов сравнения (при этом считалось, что на момент начала лечения диагноз уже установлен). Стоимость

медицинских услуг оценивалась на основании тарифов на медицинские услуги, утверждённых приказом Московского городского ФОМС на 2016-2017 гг. [48];

- поскольку на настоящий момент нет оснований считать, что между ранибизумабом и афлиберцептом имеется существенная разница в отношении частоты развития СНЯ [19], в модель было введено допущение относительно отсутствия разницы в частоте СНЯ, следовательно, учёта их стоимости не проводилось;
- стоимость оптической когерентной томографии (ОКТ) для нужд мониторинга прогрессирования заболевания оценивалась на основании он-лайн прайс-листа ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ [42].

Обзор клинко-экономической модели. В начале моделирования были сформированы 3 симулируемые группы численностью 1 000 человек, каждая из которых в дальнейшем получала базовый комплекс терапии по Стандарту и одну из исследуемых терапевтических альтернатив. Распределение показателей остроты зрения (в соответствии со шкалой ETDRS) соответствовало таковому в исследовании RESTORE [17] и представлено в табл. 1.

Таблица 1

Стартовые показатели остроты зрения

ETDRS	Соответствующая остроте зрения по Снеллену	Доля в популяции на момент старта модели
86-100	20/16 — 20/10	0
76-85	20/32 — 20/20	0,11
66-75	20/64 — 20/40	0,39
56-65	20/80 — 20/50	0,27
46-55	20/125 — 20/80	0,15
36-45	20/200 — 20/125	0,08
26-35*	20/320 — 20/200	0
0-25**	<20/320	0

Примечания: * — соответствует III степени нарушения основных зрительных функций по Международной классификации зрительных расстройств [35]; ** — соответствует IV степени нарушения основных зрительных функций по Международной классификации зрительных расстройств [35].

На основании данных RESTORE было принято решение, что лечение будет назначаться в отношении хуже видящего глаза [17].

Дальнейшие изменения состояния пациентов и исходы терапии в каждой из симулируемых групп оценивались с помощью Марковской модели (рис. 1), разработанной с учётом существующих представлений о Марковском моделировании в биологических и медицинских исследованиях [26]. Длина цикла Марковской модели составила 3 мес.

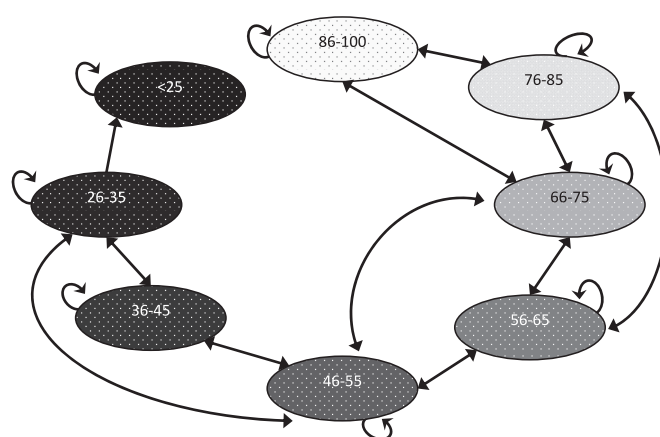


Рис. 1. Модель Маркова: снижение остроты зрения
Примечание: 86—100 — это острота зрения от 86 до 100 по шкале ETDRS (и так далее по убывающей).

Регистрация изменений состояния пациентов производилась до достижения состояния накопления либо окончания горизонта моделирования. Следует заметить, что модель не учитывает смертность, так как нет оснований считать, что сравниваемые препараты оказывают влияние на вероятность летального исхода (которая определяется, для пациентов с ДМО, коморбидными состояниями и особенностями течения сахарного диабета, что выходит за пределы настоящего исследования), однако анализ литературы указывает на отсутствие вероятности улучшения после снижения зрения до значений ETDRS ниже 35, таким образом, фактически, состояние ETDRS 26—35 и 0—25 выступают в качестве состояния накопления.

Параметры клинической эффективности отражались через вероятность перехода пациентов из одного состояния остроты зрения в другое. На протяжении всего горизонта моделирования регистрировались показатели качества жизни, затраты на терапию препаратами сравнения, на мониторинг заболевания, а также базовую терапию (то есть терапию по действующим в РФ стандартам [46], за исключением препаратов сравнения) всех пациентов, кроме тех, чья острота зрения снизилась до значений, соответствующих ETDRS ниже 35. Поскольку существующая литература не указывает на возможность достижения улучшений у пациентов в этих двух состояниях, то для пациентов, оказавшихся в этом состоянии терапия препаратами сравнения прекращалась (ввиду нецелесообразности), однако лечение по Стандарту продолжалось до достижения горизонта моделирования.

В зависимости от срока моделирования (1 год, 2 года, 3 года) изменялись вероятности переходов пациентов между состояниями. Марковская модель включала 8 возможных состояний (каждое из которых соответствует определённой остроте зрения, отражённой в табл. 1):

- 1 равна от 86 до 100 по шкале ETDRS;
- 2 равна от 76 до 85 по шкале ETDRS;

- 3 равна от 66 до 75 по шкале ETDRS;
- 4 равна от 56 до 65 по шкале ETDRS;
- 5 равна от 46 до 55 по шкале ETDRS;
- 6 равна от 36 до 45 по шкале ETDRS;
- 7 равна от 26 до 35 по шкале ETDRS;
- 8 равна от 0 до 25 по шкале ETDRS.

Вероятности переходов между данными состояниями являются отражением клинической эффективности сравниваемых альтернатив и подробнее описаны в разделе «Показатели клинической эффективности».

Также срок моделирования влиял на частоту некоторых значимых событий, а именно контрольных визитов (предполагавших осмотр офтальмолога и выполнение оптической когерентной томографии для контроля динамики заболевания) и инъекций препарата.

Расчёт стоимости инъекции учитывал тот факт, что сохранение неизрасходованного препарата во флаконе для последующих инъекций (в том числе последующих инъекций тому же самому пациенту) не разрешено инструкцией по медицинскому применению [39, 40] (значимость данного ограничения столь велика, что использование одного и того же флакона не допускается даже в случаях, когда две инъекции делаются в один и тот же день одному и тому же пациенту, имеющему двустороннее поражение [8]).

Ключевые допущения модели:

- моделирование смертности и долгосрочных исходов выходит за рамки данного исследования;
- сравниваемые препараты не имеют статистически значимых различий вероятности развития СНЯ;
- частота инъекций для ранибизумаба в режиме T&E и афлиберцепта на 3-м году равна таковой на 2-м году;
- частота диагностических визитов на 2-м и 3-м году для ранибизумаба в режиме PRN — ежемесячная, как и на первом;
- клиническая эффективность препаратов сравнения на 2-м и 3-м году равна.

На основании моделирования был проведён ряд анализов: анализ «затраты — эффективность», анализ «затраты — полезность», анализ «влияния на бюджет», анализ чувствительности.

Анализ «затраты — эффективность». Для каждой из симулируемых групп был проведён расчёт показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio (CER)). Показатель CER выражает затраты, понесённые системой здравоохранения для достижения определённых показателей эффективности.

Демонстрирующим превосходство считалась терапевтическая альтернатива, обладающая наименьшим показателем CER, рассчитанным по следующей формуле [51]:

$$CER = DC \div Ef$$

где: CER — показатель эффективности затрат;
DC — прямые медицинские затраты;
Ef — эффективность (действенность, efficacy).

Анализ «затраты — полезность». Показатель полезности затрат (cost-utility ratio (CUR)) оценивался путём расчёта показателя добавленных лет качественной жизни (quality adjusted life years (QALY)).

Для каждого из состояний Марковской модели в каждой из симулируемых групп был рассчитан индекс QALY, после чего была проведена оценка времени, проведённого больными, страдающими ДМО, с последующим дисконтированием.

Показатель CUR представляет собой сумму затрат, необходимых для достижения улучшения клинических исходов, выраженного в QALY. Данный показатель рассчитывался по следующей формуле [50]:

$$CUR = DC \div Ut$$

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

Анализ «влияния на бюджет» позволяет определить финансовые последствия для бюджета здравоохранения от замены стандартной терапии на терапию с использованием инновационного или другого (уже существующего) метода лечения [34, 50].

Результат анализа «влияния на бюджет» выражается в денежных единицах, которые определяют экономию бюджетных средств или потребность в дополнительных бюджетных средствах при использовании оцениваемой технологии. В случае, если стоимости сравниваемых медицинских технологий равны и результат анализа «влияния на бюджет» равен нулю, то использование оцениваемого метода лечения может быть охарактеризовано, как не приводящее к увеличению бюджета в сравнении с использованием уже существующего метода лечения.

В данном случае анализ был проведён на основании средней величины затрат на пациента, полученной путём Марковского моделирования, в пересчёте на 100 000 населения России с учётом эпидемиологии сахарного диабета и ДМО, горизонт моделирования составил 3 года.

Анализ чувствительности. Проведено два однократных анализа чувствительности, направленных на оценку устойчивости полученных результатов к изменениям рыночной конъюнктуры, выраженным в росте цены на препарат ранибизумаб, а также к падению цены на препарат афлиберцепт. Для этого проводилось последовательное увеличение цены ранибизумаба на 25% с шагом в 5% (в случае первого анализа чувствительности), либо уменьшение цены ранибизумаба на 25% (в случае второго анализа чувствительности). На каждом этапе этого процесса

производился повторный расчёт показателя CER.

Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания, СНЯ и результатов производится с использованием коэффициента дисконтирования, равного 5% [43].

Прочее. Все расчёты выполнены на основании цен 2016 г. Окончательные данные выражены в показателях эффективности затрат, полезности затрат и экономии бюджета. Все расчёты произведены в MS Excel, доступны и «прозрачны» для анализа.

Результаты исследования

Показатели клинической эффективности. Для оценки сравнительной эффективности терапевтических альтернатив были отобраны источники данных, приведённые в табл. 2.

На основании данных клинических исследований были составлены матрицы вероятностей изменения остроты зрения пациентов в зависимости от цикла (длина цикла была равна 3 мес, соответственно, в году 4 цикла) и срока терапии (в годах). Для ранибизумаба в режиме терапии PRN для каждого года были использованы показатели непосредственно из иссле-

дования RESTORE [17, 25]. Для первого года терапии афлиберцептом данные были получены из сетевого метаанализа, проведённого *Regnier S. et al.* [22]. Для 2-го и 3-го года было сделано допущение, что вероятности и характер изменения остроты зрения пациентов (перехода из одного состояния модели в другое) будут равны таковым для соответствующего года при терапии ранибизумабом в режиме PRN. Для терапии ранибизумабом в режиме Т&Е для первого года вероятности изменения состояния пациентов были рассчитаны на основании сравнительной эффективности ранибизумаба в режиме PRN и афлиберцепта (метаанализ *Regnier S. et al.* [22]) и сравнительной эффективности ранибизумаба в режиме PRN и ранибизумаба в режиме Т&Е [5]. Для 2-го и 3-го года терапии ранибизумабом в режиме Т&Е было сделано допущение, аналогичное таковому для афлиберцепта.

Показатели полезности (утилитарности). Данные о качестве жизни для каждого из состояний Марковской модели были рассчитаны на основании показателей остроты зрения по ETDRS в соответствии с *Bressler N.M. et al.* [4] и *Czoski-Murray C. et al.* [9], полученные показатели качества жизни для каждого из состояний модели представлены в табл. 3.

Таблица 2

Источники данных

Исследование	Краткое описание
The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema [17].	12-месячное многоцентровое контролируемое исследование с двойным ослеплением.
Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study [25].	12-месячное многоцентровое контролируемое исследование с двойным ослеплением (основное исследование RESTORE) и дополнительный 24-месячный открытый этап.
Efficacy of anti-VEGF and laser photocoagulation in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis [22].	Байесовский сетевой метаанализ исследований, посвящённых применению анти-VEGF препаратов для лечения потери зрения из-за ДМО.
Efficacy and Safety of Ranibizumab in Two «Treat and Extend» Treatment Algorithms Versus Ranibizumab As Needed in Patients With Macular Edema and Visual Impairment Secondary to Diabetes Mellitus (RETAIN) [5].	Оценка эффективности и безопасности ранибизумаба в режимах лечения с увеличением промежутков и по потребности у пациентов с ДМО.
Vision-related function after ranibizumab treatment by better- or worse-seeing eye: clinical trial results from MARINA and ANCHOR [4].	Оценка исходов у пациентов, входивших в два двойных слепых рандомизированных исследования (MARINA и ANCHOR) с использованием опросника NEI VFQ-25. Данное исследование использовалось, совместно с <i>Czoski-Murray et al.</i> [9], для установления связи между остротой зрения и качеством жизни.
Valuing condition-specific health states using simulation contact lenses [9].	Оценка влияния ухудшения зрения на качество жизни путём использования специальных контактных линз, симулирующих нарушение зрения. Использовалось совместно с <i>Bressler N.M. et al.</i> [4] для оценки показателей качества жизни и последующего расчёта QALY.

Таблица 3

Показатели качества жизни (QALY) в пересчёте на 1 цикл Марковской модели

ETDRS	86—100	76—85	66—75	56—65	46—55	36—45	26—35	0—25
QALY	0,2125	0,208925	0,20535	0,201775	0,198225	0,19465	0,1875	0,1875

Прямые медицинские затраты. Цена на препараты сравнения составила для:

- афлиберцепта — 50 796 руб. (40 мг/мл, 0,1 мл);
- ранибизумаба — 42 914 руб. (10 мг/мл, 0,23 мл).

Частота контрольных визитов, предполагавших осмотр офтальмолога и выполнение оптической когерентной томографии для контроля динамики заболевания и инъекций препарата показана в табл. 4.

Таблица 4

Число инъекций препаратов сравнения и дополнительных диагностических визитов, в зависимости от сроков моделирования

Срок (год)	Число диагностических визитов с проведением ОКТ	Число инъекций препарата сравнения
Ранибизумаб, режим терапии PRN		
1	12,0 [17]	7,0 [17]
2	12	3,9 [25]
3	12	2,9 [25]
Ранибизумаб, режим терапии T&E		
1	7,7*	7,7 [20, 21]
2	5,1*	5,1 [20, 21]
3	5,1*	5,1*
Афлиберцепт		
1	8,5 [3, 15]	8,5 [3, 15]
2	6 ***	6 **
3	6 ***	6**

Примечания: ОКТ — оптическая когерентная томография; * — допущение; ** — на основании выбранного режима дозирования; *** — допущение (число диагностических визитов равно числу инъекций).

Затраты непосредственно связанные с осуществлением введения препаратов сравнения представлены в табл. 5.

Затраты, связанные с терапией по Стандарту, приведены в табл. 6

Затраты на препараты сравнения с учётом режимов дозирования (в расчёте по годам, с учётом частоты инъекций в зависимости от года лечения) приведены в табл. 7.

На основании источников данных, описанных выше, был проведён расчёт прямых медицинских затрат для каждой из сравниваемых терапевтических схем, обобщенные результаты которого представлены в табл. 8.

Анализ «затраты — эффективность». На основании моделирования, проведённого по вышеописанной методологии, был проведён анализ «затраты — эффективность», результаты которого представлены в табл. 9.

Полученные результаты указывают на то, что препарат ранибизумаб, в случае применения в режиме PRN, обладает наибольшей эффективностью затрат (наименьшим CER), а его применение сопряжено с экономией средств как по сравнению с афлиберцептом, так и по сравнению с ранибизумабом в режиме терапии T&E. Поскольку ранибизумаб в режиме PRN связан с экономией средств, потребности в расчёте инкрементального показателя эффективности затрат не возникло.

Анализ «затраты — полезность». После выполнения моделирования результаты были использованы для выполнения анализа «затраты — полезность», которые отражены в табл. 10.

Препарат ранибизумаб в режиме PRN сохраняет превосходство также и в контексте анализа «затраты — полезность», демонстрируя большую полезность затрат (меньший CUR). По сравнению с афлиберцептом препарат ранибизумаб (как в режиме PRN, так и в режиме T&E) демонстрирует более положительное влияние на качество жизни больных выраженное в большем количестве QALY. Следовательно, учитывая, что ранибизумаб PRN связан с выраженной экономией затрат, расчёт инкрементального показателя полезности затрат не требуется.

Анализ «влияния на бюджет». Оценка бюджетного бремени выполнялась на основании средней величины затрат, полученных при моделировании на 100 тыс населения РФ с учётом распространённости СД1 и СД2 в России [37] и эпидемиологии ДМО [13]. В качестве сравниваемых альтернатив для BIA был выбран ранибизумаб в режиме PRN (как показавший наилучший результат в рамках проведённых CEA и CUA анализов) и афлиберцепт.

Таблица 5

Затраты, связанные с введением препаратов сравнения, руб.

Затраты	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
Стоимость 1 инъекции (препарат)	42914	42914	50796
Стоимость медицинских манипуляций (в рамках ОКТ или интравитреальной инъекции) *	196,8*	196,8*	196,8*
Стоимость 1 ОКТ [42]	1500	1500	1500

Примечания: ОКТ — оптическая когерентная томография; * — допущение, ввиду отсутствия данной услуги в тарифах Московского городского ФОМС (МГФОМС) и различия подходов к оценке данной процедуры между медицинскими учреждениями, было решено учитывать в базовом сценарии только дополнительный объём медицинских манипуляций, превышающий стоимость приёма врача-офтальмолога по данным МГФОМС (123 руб. 22 коп.) и было выбрано вышеприведённое значение. Влиянию дополнительного учёта стоимости интравитреальной инъекции на результаты посвящён отдельный анализ, см. «Дополнительный аналитический сценарий: влияние стоимости интравитреальной инъекции».

Таблица 6

Затраты, связанные с терапией по Стандарту

Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением	Стоимость, руб.
Приём (осмотр, консультация) и наблюдение врачей-специалистов	213,8
Наблюдение и уход за пациентом медицинскими работниками со средним (начальным) профессиональным образованием	570,2
Лабораторные методы исследования	156,09
Инструментальные методы исследования	1764,08
Немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации (подбор очковой коррекции зрения)	128,5
Фармакотерапия (без учёта препаратов сравнения)	4599,6
Итого по стандарту, из расчёта на 11 дней терапии	7 432,3
В пересчёте на 1 цикл модели (3 мес)	61 654,9

Таблица 7

Затраты на препараты сравнения, руб.

Стоимость препаратов сравнения	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
1 год	300 398,0	330 437,8	431 766,0
2 год	167 364,6	218 861,4	304 776,0
3 год	124 450,6	218 861,4	304 776,0
Итого в среднем за год	197 404,4	256 053,5	347 106,0

Таблица 8

Структура прямых медицинских затрат, руб. в год (обобщённо)

Прямые затраты	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
Средняя стоимость лечения на 1 пациента	197 404,4	256 053,5	347 106,0
Стоимость дополнительной терапии и мониторинга, по стандарту на 1 пациента	246 619,9	246 619,9	246 619,9
Средняя стоимость ОКТ на 1 пациента	18 000,0	8 950,0	10 250,0
ИТОГО	462 024,3	511 623,4	603 975,9

Примечания: ОКТ — оптическая когерентная томография; PRN — режим лечения по потребности (Pro Re Nata); T&E — режим лечения с увеличением промежутков (Treat and Extend).

Таблица 9

Анализ «затраты — эффективность»

Показатели	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
Средние затраты на 1 пациента, руб. (за 3 года)	1 236 408,4	1 373 679,0	1 621 094,2
Число пациентов избежавших нарушений основных зрительных функций III и IV степени	978,0	979,0	972,0
CER, руб.	1 264,2	1 403,1	1 667,8

Примечания: PRN — режим лечения по потребности (Pro Re Nata); T&E — режим лечения с увеличением промежутков (Treat and Extend).

Таблица 10

Анализ «затраты — полезность»

Показатели	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
Средние затраты на 1 пациента, руб. (за 3 года)	1 236 408,4	1 373 679,0	1 621 094,2
QALY, лет	2 228,7	2 229,3	2 222,2
CUR, руб.	554,8	616,2	729,5

Примечания: PRN — режим лечения по потребности (Pro Re Nata); T&E — режим лечения с увеличением промежутков (Treat and Extend).

Было построено два альтернативных сценария продолжительностью 3 года, в одном из которых вышеописанная группа получает лечение ранибизумабом в режиме PRN, а в другом — афлиберцептом.

Результаты BIA представлены в табл. 11.

Таблица 11
Анализ «влияния на бюджет», руб.

Сценарий 1: лечение ранибизумабом (PRN)	
1 ГОД	21 018 943,6
2 ГОД	39 935 992,8
3 ГОД	55 011 830,0
Сценарий 2: лечение афлиберцептом	
1 ГОД	27 558 602,0
2 ГОД	52 361 343,9
3 ГОД	72 127 751,2
Разница сценариев*	
1 ГОД	- 6 539 658,5
2 ГОД	- 12 425 351,1
3 ГОД	- 17 115 921,1

Примечание: * — отрицательное значение равно экономии бюджетных средств.

Данные результаты указывают, что применение ранибизумаба сопряжено со снижением бюджетного бремени, которое (при расчёте на 100 тыс населения РФ с учётом эпидемиологических особенностей СД и ДМО) за 3 года достигает более 17 млн рублей.

Анализ чувствительности. Для проверки робастности модели к изменениям рыночной конъюнктуры было проведено два однофакторных анализа чувствительности. Для этого цена препарата ранибизумаб постепенно повышалась на 5%, до достижения порога в 25%. После этого был проведён второй анализ чувствительности, в рамках которого цена на препарат афлиберцепт постепенно снижалась на 5% до достижения порога в -25%.

На каждом этапе производился перерасчёт показателя CER. В результате первого анализа чувствительности было установлено, что результаты остаются стабильными даже при повышении цены ранибизумаба на 25%. Показатели CER при максимальном значении цены для данного анализа чувствительности представлены в табл. 12.

После этого был проведён анализ чувствительности, направленный на определение устойчивости результата к падению цены на препарат афлиберцепт на 25% (табл. 13).

Анализ чувствительности показал, что даже в случае падения цены на афлиберцепт на 25%, фармакоэкономическое превосходство ранибизумаба (наименьший показатель CER) в режиме PRN сохраняется, что указывает на высокую устойчивость полученного результата.

Дополнительные аналитические сценарии

Для того чтобы лучше оценить устойчивость модели к различиям клинической практики был проведён расширенный анализ чувствительности. Для этого были построены дополнительные аналитические сценарии.

Дополнительный аналитический сценарий: влияние числа диагностических визитов. Было введено допущение о том, что во всех сравниваемых терапевтических альтернативах число диагностических визитов (следовательно, и ОКТ) было равно 12 процедурам в год на протяжении всех 3 лет горизонта моделирования.

После этого моделирование было выполнено повторно с расчётом всех показателей. Ранибизумаб в режиме PRN сохранил своё превосходство в рамках анализа CUA, CEA и BIA, что является дополнительным свидетельством устойчивости данной модели.

Таблица 12

Анализ чувствительности: ранибизумаб

Показатели	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
Средние затраты на 1 пациента за 3 года, руб.	1 364 835,0	1 543 455,0	1 621 094,2
Число пациентов избежавших нарушений основных зрительных функций III и IV степени	978,0	979,0	972,0
CER, руб.	1 395,5	1 576,6	1 667,8

Примечание: * — при стоимости ранибизумаба 53 642,5 руб. за 0,23 мл.

Таблица 13

Анализ чувствительности: афлиберцепт

Показатели	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
Средние затраты на 1 пациента за 3 года, руб.	1 236 408,4	1 373 679,0	1 390 455,8
Число пациентов избежавших нарушений основных зрительных функций III и IV степени	978,0	979,0	972,0
CER, руб.	1 264,2	1 403,1	1 430,5

Примечание: * — при стоимости афлиберцепта 38 097 руб. за 0,1 мл.

Таблица 14

Анализ «затраты — эффективность», допущение о 12 диагностических визитах в год у всех сравниваемых альтернатив

Показатели	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
Средние затраты на 1 пациента, руб. (за 3 года)	1 236 408,4	1 401 810,1	1 645 211,7
Число пациентов избежавших нарушений основных зрительных функций III и IV степени	978,0	979,0	972,0
CER, руб.	1 264,2	1 431,9	1 692,6

Примечания: PRN — режим лечения по потребности (Pro Re Nata); T&E — режим лечения с увеличением промежутков (Treat and Extend).

Таблица 15

Анализ «затраты — полезность», допущение о 12 диагностических визитах в год у всех сравниваемых альтернатив

Показатели	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
Средние затраты на 1 пациента, руб. (за 3 года)	1 236 408,4	1 401 810,1	1 645 211,7
QALY, лет	2 228,7	2 229,3	2 222,2
CUR, руб.	554,8	628,8	740,4

Примечания: PRN — режим лечения по потребности (Pro Re Nata); T&E — режим лечения с увеличением промежутков (Treat and Extend).

Таблица 16

Анализ «влияния на бюджет», руб., допущение о 12 диагностических визитах в год у всех сравниваемых альтернатив

Сценарий 1: лечение ранибизумабом (PRN)	
1 ГОД	21 018 943,6
2 ГОД	39 935 992,8
3 ГОД	55 011 830,0
Сценарий 2: лечение афлиберцептом	
1 ГОД	27 968 598,9
2 ГОД	53 140 338,0
3 ГОД	73 200 815,6
Разница сценариев*	
1 ГОД	- 6 949 655,4
2 ГОД	- 13 204 345,2
3 ГОД	- 18 188 985,5

Примечание: * — отрицательное значение равно экономии бюджетных средств.

Как видно из вышеприведенных таблиц 14-16, изменения допущений относительно числа диагностических визитов не оказывает существенного влияния на полученные результаты.

Дополнительный аналитический сценарий: влияние выбора глаза (лучше или хуже видящий). Было также принято решение осуществить проверку устойчивости полученного результата к изменениям, связанным с такой особенностью клинической практики, как выбор глаза для лечения (модель в исходном состоянии предполагала проведение лечения в отношении хуже видящего глаза). Для этого модель была изменена таким образом, что лечение в симулируемых группах назначалось в отношении лучше видящего глаза, после чего моделирование и анализы CEA и CUA были выполнены повторно. Результаты приведены в табл. 17 и 18.

Как видно из табл. 17 и 18, смена глаза, в отношении которого выполняется лечение, оказывает влияние только на анализ CUA, при этом принципиального изменения характера результатов CUA не

Таблица 17

Анализ «затраты — эффективность» при условии назначения лечения в отношении лучше видящего глаза

Показатели	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
Средние затраты на 1 пациента за 3 года, руб.	1 236 408,4	1 373 679,0	1 621 094,2
Число пациентов избежавших нарушений основных зрительных функций III и IV степени	978,0	979,0	972,0
CER, руб.	1 264,2	1 403,1	1 667,8

Таблица 18

Анализ «затраты — полезность» при условии назначения лечения в отношении лучше видящего глаза

Показатели	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
Средние затраты на 1 пациента за 3 года, руб.	1 236 408,4	1 373 679,0	1 621 094,2
QALY, лет	1 881,3	1 884,1	1 847,3
CUR, руб.	657,2	729,1	877,6

Таблица 19

Анализ «затраты — эффективность», анализ с дополнительным учётом стоимости интравитреальной инъекции по цене 19 000 рублей за 1 инъекцию

Показатели	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
Средние затраты на 1 пациента, руб. (за 3 года)	1 463 849,8	1 674 349,6	1 966 171,0
Число пациентов избежавших нарушений основных зрительных функций III и IV степени	978,0	979,0	972,0
CER, руб.	1 496,8	1 710,3	2 022,8

Примечания: PRN — режим лечения по потребности (Pro Re Nata); T&E — режим лечения с увеличением промежутков (Treat and Extend).

Таблица 20

Анализ «затраты — полезность», анализ с дополнительным учётом стоимости интравитреальной инъекции по цене 19 000 руб. за 1 инъекцию

Показатели	Ранибизумаб PRN	Ранибизумаб T&E	Афлиберцепт
Средние затраты на 1 пациента, руб. (за 3 года)	1 463 849,8	1 674 349,6	1 966 171,0
QALY, лет	2 228,7	2 229,3	2 222,2
CUR, руб.	656,8	751,1	884,8

Примечания: PRN — режим лечения по потребности (Pro Re Nata); T&E — режим лечения с увеличением промежутков (Treat and Extend).

Таблица 21

Анализ «влияния на бюджет», руб., анализ с дополнительным учётом стоимости интравитреальной инъекции по цене 19 000 руб. за 1 инъекцию

Сценарий 1: лечение ранибизумабом (PRN)	
1 ГОД	24 885 445,9
2 ГОД	47 282 347,3
3 ГОД	65 131 433,4
Сценарий 2: лечение афлиберцептом	
1 ГОД	33 424 907,5
2 ГОД	63 507 324,3
3 ГОД	87 481 339,2
Разница сценариев*	
1 ГОД	- 8 539 461,6
2 ГОД	- 16 224 977,0
3 ГОД	- 22 349 905,8

Примечание: * — отрицательное значение равно экономии бюджетных средств.

происходит (превосходство ранибизумаба в режиме PRN сохраняется). Полученный результат устойчив к изменению выбора глаза, в отношении которого проводится терапия.

Дополнительный аналитический сценарий: влияние стоимости интравитреальной инъекции. Ввиду разницы подходов к оценке самой процедуры интравитреальной инъекции и её отсутствия тарифах Московского городского ФОМС, было принято решение проанализировать влияние возможного учёта стоимости данной процедуры в рамках отдельного анализа (базовый сценарий содержит допущение только о сравнительно небольшом дополнительном объёме медицинских манипуляций).

Для этого к связанным с инъекцией препарата и проведением ОКТ затратам, описанным в табл. 4, была добавлена стоимость интравитреальной инъекции. В качестве источника стоимости данной процедуры был использован онлайн-прейскурант ООО «Московская Глазная Клиника» [45]. Стоимость интравитреальной инъекции для данного сценария составила 19 000 руб. за 1 инъекцию.

Далее моделирование было выполнено повторно, с повторным расчётом анализов CEA, CUA и BIA. Результаты представлены в табл. 19, 20 и 21.

Полученные результаты указывают, что дополнение модели стоимостью интравитреальной инъекции не приводит к качественному изменению результатов анализа даже при высоком значении цены интравитреальной инъекции.

Более того, ранибизумаб в режиме PRN показал в данном случае даже более привлекательный результат BIA, потенциальное снижение бюджетного бремени (при расчёте на 100 тыс населения РФ с учётом эпидемиологических особенностей СД и ДМО) за 3 года превысило 22 млн рублей.

Это указывает на высокую устойчивость данной модели к допущениям относительно порядка учёта и стоимости самой процедуры интравитреальных инъекций.

Выводы

Фармакоэкономическое исследование схем лечения ДМО с использованием ранибизумаба и афлиберцепта показало, что:

- ранибизумаб в режиме терапии Pro Re Nata демонстрирует наибольшую эффективность и полезность затрат;
- применение ранибизумаба в режиме терапии Pro Re Nata приводит к снижению прямых медицинских затрат по сравнению с терапевтически-

ми альтернативами, предполагающими применение афлиберцепта, а также альтернативами, включающими ранибизумаб в режиме Т&Е;

- анализ «влияния на бюджет» с учётом эпидемиологии ДМО и СД в России указывает, что применение ранибизумаба связано с меньшим бюджетным бременем и позволяет обеспечить экономию более 17 млн руб. за 3 года (на 100 тыс населения);
- анализ чувствительности подтвердил устойчивость полученных результатов к изменению рыночной конъюнктуры, в частности, полученный результат устойчив как к возрастанию цены на ранибизумаб (до 53 642 руб. включительно), так и к падению цены на афлиберцепт (до 38 097 руб. включительно).

Вышеперечисленные данные позволяют утверждать, что препарат ранибизумаб в режиме терапии Pro Re Nata демонстрирует благоприятные фармакоэкономические свойства, и его дальнейшее внедрение в клиническую практику позволит увеличить эффективность использования ресурсов здравоохранения РФ.

Литература

1. Aiello L.P., Avery R.L., Arrigg P.G. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 22: 1480—7.
2. Antonetti D.A., Klein R., Gardner T.W. Diabetic retinopathy. *The New England Journal of Medicine.* 2012; 366: 13: 1227—1239.
3. Bakshi N.K. Update on the VIVID-DME and VISTA-DME trials. *Ophthalmol Sci Update.* 2014. [Электронный ресурс]. <http://www.ophtalmologyupdate.ca/crus/230-015%206-pages%20English.pdf> (дата обращения 29.05.2017).
4. Bressler N.M., Chang T.S., Sufer I.J. MARINA and ANCHOR Research Groups Vision-related function after ranibizumab treatment by better- or worse-seeing eye: clinical trial results from MARINA and ANCHOR. *Ophthalmology.* 2010; 117 (4): 747.e—756.
5. Campochiaro P.A., Sophie R., Pearlman J. et al. RETAIN Study Group Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN Study. *Ophthalmology.* 2014; 121: 209—219.
6. Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes: the EUCLID Study Group EURODIAB controlled trial of lisinopril in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet.* 1998; 35: 28—31.
7. Ciulla T.A., Amador A.G., Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: Pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care.* 2003; 26: 2653—2664.
8. Colin A. McCannel, et al. Updated Guidelines for Intravitreal Injection. Review of Ophthalmology. 2015; [Электронный ресурс]. URL: https://www.reviewofophthalmology.com/content/d/retinal_insider/c/55627/. (дата обращения 12.07.2017).
9. Czoski-Murray C., Carlton J., Brazier J., Young T., Papo N.L., Kang H.K. Valuing condition-specific health states using simulation contact lenses. *Value Health.* 2009; 12: 793—799.
10. Deák G.G., Bolz M., Ritter M. et al. Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51: 12: 6710—6714.
11. Fong D.S. Changing Times for the Management of Diabetic Retinopathy. *Surv. Ophthalmol.* 2002; 47: 238—245.
12. Jonas J.B., Kreissig I., Sofker A., Degenring R.F. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch. Ophthalmol.* 2003; 121: 57—61.
13. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye and Vision.* 2015; 2: 17.
14. Kohner E.M., Porta M. Diabetic retinopathy: preventing blindness in the 1990's. *Diabetologia.* 1991; 34: 11:844—845.
15. Korobelnik J.F., Do D.V., Schmidt-Erfurth U. et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014; 121 (11): 2247—2254.
16. Martidis A., Duker J.S., Greenberg P.B. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 2002; 109: 920—927.
17. Mitchell P., Bandello F., Schmidt-Erfurth U. et al. RESTORE Study Group The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011; 118 (4): 615—625.
18. Nakamura S., Iwasaki N., Funatsu H., Kitano S., Iwamoto Y. Impact of variants in the VEGF gene on progression of proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009; 247: 1: 21—26.
19. National Institute for Health and Care Excellence Aflibercept Solution for Injection for Treating Wet Age-Related Macular Degeneration [TA294] 2013 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta294>. (дата обращения 02.06.2017).
20. Prunte C., Group R.S. Efficacy and safety of ranibizumab in two treat-and-extend versus pro-re-nata regimes in patients with visual impairment due to diabetic macular edema: 24-month results of RETAIN study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55 E-Abstract 1700.
21. Prunte C., Fajnkuchen F., Mahmood S. et al. Ranibizumab 0.5mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 787—795.
22. Regnier S., Malcolm W., Allen F., Wright J., Bezlyak V. Efficacy of anti-VEGF and laser photocoagulation in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9 (7): e102309.

Ограничения исследования

Представленное фармакоэкономическое исследование имеет ряд ограничений:

- при моделировании было сделано несколько допущений, описанных в соответствующем разделе данной публикации;
- на данный момент объём сведений о долгосрочных клинических показателях сравниваемых препаратов остаётся ограниченным.

Конфликт интересов

Статья опубликована по заказу и при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками ООО «Новартис Фарма» и действующим законодательством Российской Федерации. Согласно договорённости с ООО «Новартис Фарма» авторам статьи не следовало иметь никаких относящихся к данной статье договорённостей или финансовых соглашений с любыми третьими лицами, статья подлежала написанию без посторонней помощи со стороны любых третьих лиц.

23. Rotsos T.G., Moschos M.M. Cystoid macular edema. Clin. Ophthalmol. 2008; 2: 4: 919—930.
24. Sakata K., Funatsu H., Harino S. Relationship of macular microcirculation and retinal thickness with visual acuity in diabetic macular edema. Ophthalmology. 2007; 114: 11: 2061—2069.
25. Schmidt-Erfurth U., Lang G.E., Holz F.G. et al. RESTORE Extension Study Group Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. Ophthalmology. 2014; 121 (5): 1045—1053.
26. Schwartz R. Biological Modeling and Simulation: A Survey of Practical Models, Algorithms and Numerical Methods 2008. The MIT Press.
27. WHO Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva, World Health Organization [Электронный ресурс]. http://www.era-edta.org/ekha/WHO_Global_Status_Report_on_NCDs_2014.pdf (дата обращения: 05.06.2017).
28. Zhang P., Gregg E. Global economic burden of diabetes and its implications. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Jun; 5 (6): 404—405.
29. Аналитическая информация, IMS Россия, 2017 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ims.ru/>.
30. Аналитическая система БД «Курсор» 2017 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://cursor-is.ru/>
31. Астахов Ю.С., Шадрин Ф.Е., Лисочкина А.Б. Диабетическая ретинопатия // Офтальмология: Клинические рекомендации. Изд. 2-е, испр. и доп. / Под ред. Л.К. Мошкетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. М.: «ГОЭТАР-Медиа». 2009; 186—217.
32. Астахов Ю.С., Шадрин Ф.Е., Лисочкина А.Б. Диабетическая ретинопатия (тактика ведения пациентов). Клиническая офтальмология. 2004; 5: 2: 85—88.
33. Балашевич Л.И., Измайлов А.С. Диабетическая офтальмопатия. СПб.: Человек. 2012; 336.
34. Белоусов Ю.Б., Комарова В.П., Белоусов Д.Ю. Учебное пособие «Основы фармакоэкономических исследований», М. 2000 г. Национальный фонд содействия научным и клиническим исследованиям при РГМУ.
35. Глава 27 Медико-социальная экспертиза и реабилитация лиц с заболеваниями и повреждениями органа зрения. / «Глазные болезни. Основы офтальмологии: Учебник» / под ред. В.Г. Копаевой. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2012; 552—557.
36. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Электронный ресурс] <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
37. 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.
38. Информационный сервис «apteka.mos.ru» [Электронный ресурс]. URL: <http://apteka.mos.ru/> (дата обращения: 08.04.2016).
39. Инструкция по применению препарата Ранибизумаб на Сайте Государственного реестра лекарственных средств. [Электронный ресурс] URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ced94c65-f7e8-4c3b-81b2-ab92c3a11a69&t= (дата обращения: 01.06.2017).
40. Инструкция по применению препарата Афлиберцепт на Сайте Государственного реестра лекарственных средств. [Электронный ресурс] URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0bffb6c-97b4-486e-82df-5f7b43cc579b&t= (дата обращения: 01.06.2017).
41. Мкртумян А.Ф. Лечение сахарного диабета и его осложнений. РМЖ. 2002; 10: 17.
42. Он-лайн прайс-листы медицинских услуг ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ URL:<http://mntk.ru/patients/prices/> (дата обращения 15.05.2017)
43. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 [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.
44. Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. «Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата». М.: 2016. [Электронный ресурс]. URL:<https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-KE%60I-23.12.2016.pdf>
45. Он-лайн ресурс ООО «Московская Глазная Клиника», раздел «интравитреальная инъекция» URL:<https://mgkl.ru/uslugi/intravitrealnaya-inektsiya> (дата обращения 19.07.2017)
46. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 N 1492н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отеке» (Зарегистрировано в Минюсте России 19.03.2013 N 27776)
47. Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Государственный регистр — основная информационная система расчетов экономических затрат государства на сахарный диабет и прогнозирование. Сахарный диабет 2005; (2): 2—5.
48. Тарифы на медицинские услуги Московского городского фонда ОМС, введенные в действие в 29.12.2016 [Электронный ресурс]. URL:<http://www.mgfoms.ru>.
49. Федеральный закон от 1 декабря 2014 г. N 384-ФЗ «О федеральном бюджете на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов»
50. Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: 2011.
51. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2012; 4: 3—8.

ЦИТИРОВАТЬ:

Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю., Шишкин М.М.

Фармакоэкономический анализ применения ранибизумаба и афлиберцепта для лечения пациентов с диабетическим макулярным отеком // Качественная клиническая практика. — 2017. — №4. — С. 17—30.

doi: 10.24411/2588-0519-2017-00026

Клинико-экономическая эффективность препарата лenvатиниб у пациентов с дифференцированным радиойодрезистентным раком щитовидной железы

Зырянов С.К.¹, Дьяков И.Н.^{2,3}

¹ — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

² — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», г. Москва

³ — АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», г. Москва

Резюме. *Цель.* провести оценку фармакоэкономической целесообразности включения препарата лenvатиниб в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и государственную программу обеспечения необходимыми лекарственными средствами с целью лечения пациентов с дифференцированным радиойодрезистентным раком щитовидной железы. *Материалы и методы.* Дизайн исследования — ретроспективный анализ литературных данных. Методы фармакоэкономического анализа — анализ затрат, анализ «влияния на бюджет», анализ «затраты—эффект». *Результаты.* Замена препарата сорафениб на препарат лenvатиниб при включении его в перечень ЖНВЛП и программу ОНЛС для терапии пациентов с дифференцированным радиойодрезистентным раком щитовидной железы позволит снизить нагрузку на бюджет программы. При размере целевой группы 100 человек за 3 года экономия средств составит 43,95 млн руб. Суммарное снижение нагрузки на бюджет при этом составит 11,8%. Полученные результаты устойчивы к возрастанию цены на лenvатиниб на 19,0% и снижению цены на сорафениб на 52%. Средневзвешенная стоимость терапии 1 пациента с дифференцированным радиойодрезистентным раком щитовидной железы за 1 год при использовании в первой линии лenvатиниба на 36,0% ниже, чем при использовании сорафениба. Экономия за 1 год при этом составляет 334 911 руб. на пациента. По показателю «затраты—эффективность» препарат лenvатиниб доминирует над сорафенибом. Значение показателя CER на 1 пациента за год при использовании лenvатиниба на 48,7% ниже, чем при использовании сорафениба. *Заключение.* С фармакоэкономической точки зрения применение препарата лenvатиниб в первой линии терапии радиойодрезистентного дифференцированного рака щитовидной железы является предпочтительным в сравнении с использованием сорафениба. Включение препарата лenvатиниб в перечень ЖНВЛП и государственную программу обеспечения необходимыми лекарственными средствами является фармакоэкономически целесообразным.

Ключевые слова: дифференцированный радиойодрезистентный рак щитовидной железы, ингибиторы протеинкиназ, лenvатиниб, сорафениб, ЖНВЛП, ОНЛС, фармакоэкономика, анализ затраты—эффективность, анализ затраты—полезность, анализ влияния на бюджет

Pharmacoeconomic effectiveness of lenvatinib in patients with differentiated radioiodine-resistant thyroid cancer

Zyryanov S.K.¹, D'yakov I.N.^{2,3}

¹ — PEOPLES' FRIENDSHIP UNIVERSITY OF RUSSIA, Moscow

² — Federal State Budgetary Scientific Institution «I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», Moscow

³ — Autonomous Nonprofit Organization «Research and Practical Centre for Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics», Moscow

Abstract. *Aim.* To assess the pharmacoeconomic feasibility of including lenvatinib in the list of vital and essential drugs (VED) and the state program for providing the necessary drugs to treat patients with differentiated radioiodine-resistant thyroid cancer. *Materials and methods.* The design of the study is a retrospective analysis of the literature data. Methods of pharmacoeconomic analysis — cost analysis, budget impact analysis, cost-effectiveness analysis. *Results.* The replacement of sorafenib with lenvatinib

when included in the VED list and the state program for providing the necessary medicines for the treatment of patients with differentiated radioiodine-resistant thyroid cancer will reduce the burden on the program budget. At the size of the target group of 100 people for 3 years, the savings will amount to 43.95 million rubles. The total reduction in the load on the budget will be 11.8%. The results obtained are resistant to an increase in the price of lenvatinib by 19.0% and a decrease in the price of sorafenib by 52%. The average cost of therapy for 1 patient with differentiated radioiodine-resistant thyroid cancer for 1 year with the use of lenvatinib in the first line is 36.0% lower than with sorafenib. The savings for 1 year is 334 911 rubles on the patient. In terms of «cost-effectiveness», the drug lenvatinib dominates sorafenib. The CER value per patient for the year using lenvatinib is 48.7% lower than with sorafenib. *Conclusion.* From the pharmacoeconomic point of view, the use of lenvatinib in the first line of therapy of radioiodide-differentiated thyroid cancer is preferred in comparison with the use of sorafenib. The inclusion of lenvatinib in the list of vital and essential drugs and the state program for providing the necessary drugs is pharmacoeconomically feasible.

Keywords: differentiated radioiodine-resistant thyroid cancer, inhibitors of protein kinases, lenvatinib, sorafenib, VED, PND, pharmacoeconomics, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, budget impact analysis

Автор, ответственный за переписку:

Зырянов Сергей Кенсаринович — д.м.н., проф., зав. кафедрой общей и клинической фармакологии РУДН, г. Москва; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Введение

Рак щитовидной железы (РЩЖ) — наиболее часто встречающаяся онкологическая патология эндокринных органов. В последние годы отмечается тенденция к росту распространённости этого заболевания (седьмое место по числу пациентов, состоящих на диспансерном учёте — около 4,4%). В последнее десятилетие заболеваемость РЩЖ неуклонно возрастала — ежегодно отмечают прирост числа новых выявленных случаев более чем на 4%. При этом запущенные формы РЩЖ (стадии III—IV) регистрируют почти в четверти случаев (23,2%) [7, 8]. В России распространённость РЩЖ с 2006 по 2016 гг. возросла с 66,3 до 105,8 случаев на 100 000 населения [7].

Современные подходы к терапии дифференцированного рака щитовидной железы, наравне с хирургическим лечением, гормоносупрессивной терапией и терапией препаратами радиоактивного йода, предполагают использование таргетной терапии у пациентов с радиоiodрезистентной формой дифференцированного рака щитовидной железы, как единственного эффективного метода лечения данного заболевания [1, 2].

Согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям для лечения нерезектабельного местнораспространённого или метастатического папиллярного или фолликулярного рака щитовидной железы, при развитии радиоiodрезистентности или невозможности проведения лечения радиоактивным йодом показано применение в рамках таргетной терапии сорафениба в дозе 800 мг в сутки или ленватиниба в дозе 24 мг в сутки [2, 3]. При этом нужно отметить, что частота объективного клинического ответа и его продолжительность при лечении ленватинибом значительно выше, чем при использовании сорафениба [10, 12]. Принимая во внимание данные рандомизированных исследований по этим двум препаратам, группа специалистов, разрабатывающих клинические рекомендации NCCN

(National Comprehensive Cancer Network) v.2.2017 для терапии рака щитовидной железы, присвоили статус препарата предпочтительного выбора ленватинибу, на основании данных по частоте объективных ответов. По их мнению, выбор терапии первой линии дифференцированного рака щитовидной железы резистентного к терапии радиоактивным йодом должен основываться на частоте объективных ответов при учёте наличия или отсутствия сопутствующей патологии у каждого индивидуального пациента [11].

В отечественных нормативных документах отсутствуют клинические рекомендации о применении таргетной терапии при прогрессировании заболевания на фоне терапии ленватинибом или сорафенибом. Тем не менее, согласно международным рекомендациям, возможно назначение других препаратов из группы ингибиторов протеинкиназ.

Нужно отметить, что применение препаратов для таргетной терапии является высокзатратной медицинской технологией. В связи с этим в большинстве случаев обеспечение пациентов терапией становится возможным только при финансовом обеспечении за счёт государства. В то же время закупка препаратов за счёт государственных программ возможна только для лекарственных средств, входящих в перечень ЖНВЛП и непосредственно самих программ государственного возмещения. В настоящее время в перечень ЖНВЛП входит только сорафениб, а клинически более эффективное лекарственное средство ленватиниб для закупки за счёт бюджета государственных программ не доступно. В связи с этим включение ленватиниба в перечень ЖНВЛП и государственную программу ОНЛС является весьма актуальным. В связи с этим, целью проведённого анализа была оценка фармакоэкономической целесообразности включения препарата ленватиниб в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и государственную программу обеспечения необходимыми лекарственными средствами с целью лечения пациентов с дифференциро-

ванным раком щитовидной железы резистентного к терапии радиоактивным йодом.

Материалы и методы

В проводимом анализе в качестве препарата сравнения для левлатиниба был взят второй препарат, рекомендуемый для терапии пациентов целевой группы согласно отечественным клиническим рекомендациям — сорафениб.

Для оценки целесообразности включения нового препарата в государственные программы лекарственного возмещения следует оценить его преимущества перед препаратами сравнения по трём основным показателям: влиянию на бюджет, разнице в курсовой стоимости препаратов, показателю «затраты—эффективность». Поскольку в анализе рассматривается целесообразность включения препарата левлатиниб как в перечень жизненно важных и необходимых лекарственных препаратов, так и в государственную программу обеспечения необходимыми лекарственными средствами, учитывались только прямые лекарственные затраты.

В качестве целевой группы для проведения анализа влияния на бюджет были выбраны пациенты с прогрессирующим дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду. По данным, полученным в результате анализа торгов на сайте государственных закупок (www.zakupki.gov.ru) и по итогам опроса специалистов онкологов в регионах, на 2017 г. таргетную терапию в первой линии получают около 200 человек. Предположительно доля левлатиниба в 1 линии таргетной терапии РЩЖ составит 50%. Таким образом, размер целевой группы для проведения анализа составил 100 пациентов.

Поскольку исследование проводится ретроспективно, с использованием данных зарубежных исследований, для проведения анализа в условиях Российской Федерации было проведено моделирование клинической ситуации в рамках фармакоэкономической оценки и разработана модель Маркова, описывающая переходы между состояниями, соответствующими разным режимам терапии. Модель приведена на рис. 1.



Рис. 1. Модель Маркова, описывающая схему терапии пациентов с радиоодрезистентным раком щитовидной железы

Рекомендуется, чтобы горизонт исследования при анализе влияния на бюджет не превышал 5-летнего периода [4]. В проведенном анализе горизонт составил 3 года — период, на который проводится планирование бюджета государственных программ возмещения лекарственных затрат.

Эффективность сравниваемых препаратов различается. Так, по данным клинических исследований, частота объективного ответа на сорафениб при лечении дифференцированного радиоодрезистентного рака щитовидной железы составляет 12%, а длительность ответа 10 мес при средней длительности терапии 10,6 мес [12]. Эффективность левлатиниба при этой патологии значительно выше — частота объективного ответа составляет 65%, при этом средняя длительность ответа — 30 мес при средней длительности терапии 13,8 мес [9, 10]. Длительность ответа после проведенного курса лечения оказывает большое влияние на суммарный объем терапии, получаемый пациентом, а, следовательно, и на его стоимость. Продолжительность терапии и длительности ответа были учтены при оценке влияния на бюджет.

Суточная доза сравниваемых препаратов в течение исследования изменялись. Частота отмены препаратов, а также процент пациентов, получавших левлатиниб в полной и сниженной дозах, приведены в табл. 1.

Таблица 1

Особенности терапии пациентов, получавших левлатиниб и сорафениб, согласно данным клинических исследований [10, 12]

Показатель	Группа сорафениба	Группа левлатиниба
Процент пациентов, получавших полную дозу в течение всего исследования	35,7%	32,2%
Процент пациентов, которым потребовалась коррекция дозы	64,3%	67,8%
Процент пациентов, которым препарат был отменен	18,8%	17,0%
Летальность в рамках исследования	3,28%	3,55%

При проведении расчетов было принято, что отмена препаратов происходила постепенно с постоянной частотой в течение всего горизонта исследования. Также было сделано допущение, что первые 3 месяца (28-дневных цикла) все пациенты получают препараты в максимальной дозе. У всех пациентов, которым требовалось снижение дозы левлатиниба, оно проводилось пошагово с интервалом 4 нед.

Согласно международным рекомендациям при прекращении ответа на терапию сорафенибом или левлатинибом пациентов с дифференцированным радиоодрезистентным раком щитовидной железы им можно назначать другие препараты этого класса

(ингибиторы протеинкиназ). В 2015—2016 гг. проводился опрос экспертов в 9 странах: России, Великобритании, Канаде, США, Франции, Германии, Испании, Италии и Японии и охватил в общей сложности 318 врачей: онкологов, гематологов-онкологов, эндокринологов. Согласно данным этого опроса, распределение пациентов с распространённым дифференцированным радиоустойчивым раком щитовидной железы по получаемым препаратам было следующим: акситиниб — 3,0%, вандетаниб — 7,0%, сунитиниб — 20,0%, эверолимус — 3,0%, сорафениб — 40%, химиотерапия — 27%. В качестве химиотерапии в данном опросе эксперты называли преимущественно адриамицин, по данному показанию не зарегистрированный в России. В связи с этим для химиотерапии рассчитывали затраты на применение рекомендованных в России препаратов доксорубицин + цисплатин. Режимы применения препаратов, использованных в расчётах приведены в табл. 2

Таблица 2

Режим применения препаратов, использованных при проведении расчётов

Препарат	Режим применения
Ленватиниб (полная доза)	24 мг/сут (10 мг + 10 мг + 4 мг)
Ленватиниб (снижение 1)	20 мг/сут (10 мг + 10 мг)
Ленватиниб (снижение 2)	14 мг/сут (10 мг + 4 мг)
Ленватиниб (снижение 3)	10 мг/сут (10 мг)
Сорафениб (полная доза)	800 мг/сут
Сорафениб (снижение)	600 мг/сут
Акситиниб	10 мг/сут за 2 приёма по 5 мг с интервалом 12 ч
Вандетаниб	300 мг/сут
Сунитиниб	50 мг/сут в течение 4 нед, затем перерыв в 2 нед
Эверолимус	10 мг/сут
Доксорубицин	40 мг/м ² внутривенно каждые 3 недели, 6 курсов
Цисплатин	80 мг/м ² внутривенно каждые 3 недели, 6 курсов

Суммируя приведенные выше данные, согласно представленной модели, пациенты:

- получают сорафениб в течение 10,6 мес, после чего их переводят на другие ингибиторы протеинкиназ, которые они продолжают получать в пределах горизонта исследования;
- получают ленватиниб в течение 13,6 мес, после чего ленватиниб отменяется и до 30 мес, пока длится ответ на проведённое лечение, пациент не получает таргетную терапию. По окончании этого срока в результате прогрессирования заболевания пациентов также переводят на другие ингибиторы протеинкиназ.

Коррекция дозы проводилась независимо от препарата начиная с 4-го 28-дневного цикла.

Данные о стоимости препаратов были взяты из государственного реестра предельных отпускных цен. В расчётах использовали стоимость препаратов с 10% НДС. Для препарата ленватиниб использовали данные о планируемой к регистрации стоимости препарата + 10% НДС. На препарат акситиниб также отсутствует зарегистрированная цена, поэтому для определения стоимости акситиниба использовали данные торгов, согласно ресурсу www.zakupki.gov.ru за 2017 г. Данные о стоимости препаратов, использованные в расчётах, приведены ниже в табл. 3.

Анализ чувствительности результатов анализа влияния на бюджет проводился для проверки устойчивости полученных результатов основного сценария к изменениям входного параметра: цены на препараты сорафениб и ленватиниб.

Эффективность терапии сравниваемыми препаратами различается очень сильно, что делает недопустимым сравнение курсовой стоимости этих препаратов. В связи с этим учитывали средневзвешенные лекарственные затраты за 1 год для периода, равного горизонту исследования, 3 года. При этом учитывали затраты не только на ленватиниб и сорафениб, но и терапию другими ингибиторами протеинкиназ и препаратами химиотерапии, назначенную по причине прекращения ответа на ленватиниб и сорафениб.

Таблица 3

Стоимость анализируемых препаратов

Препарат	Упаковка	Стоимость упаковки без НДС	Стоимость упаковки с НДС
Ленватиниб (Ленвима)	10 мг №30	95 000,00	104 500,00
	4 мг №30	39 600,00	43 560,00
Сорафениб (Нексавар)	200 мг №112	122 078,46	134 286,31
Вандетаниб (Капрелса)	300 мг №30	242 761,22	267 037,34
Сунитиниб (Сутент)	50 мг №28	204 309,73	224 740,70
Эверолимус (Афинитор)	10 мг №30	153 272,38	168 599,62
Акситиниб (Инлита)	5 мг №56	-	187 610,08
Доксорубицин (Доксорубицин-ЛЭНС)	50 мг	798,01	877,81
Цисплатин (Цисплатин-ЛЭНС)	0,5 мг/мл, 100 мл	400,54	440,59

Анализ «затраты—эффективность» (CEA — Cost-Effectiveness Analysis) проводили с учётом упомянутого выше показателя эффективности — частоты объективного ответа. Данные прямого сравнения эффективности анализируемых препаратов отсутствуют, в связи с чем проводили не прямое сравнение препаратов леватиниб и сорафениб в соответствии с методическими рекомендациями по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов [6]. Исходя из этого рассчитывали скорректированные показатели эффективности относительно группы плацебо.

Скорректированные значения использовали для расчёта показателя «затраты—эффективность» — CER (Cost-Effectiveness Ratio) по формуле:

$$CER = DC/Ef$$

где: CER — показатель «затраты—эффективность»;
DC — прямые затраты;
Ef — скорректированное значение показателя эффективности.

Результаты и обсуждение

Как было отмечено в разделе Материалы и методы размер целевой группы пациентов, которым требуется назначение леватиниба, составляет 100 пациентов, а горизонт анализа — 3 года.

При проведении анализа затрат учитывали режимы терапии и стоимость анализируемых препаратов, указанные в разделе Материалы и методы. Стоимость препарата аксинитиб была рассчитана на основании данных по продажам препарата за IV квартал 2017 г., взятых с официального сайта государственных закупок. Согласно этим данным, за 4 квартал 2017 г. было закуплено 202 упаковки аксинитиба на общую стоимость 35 639 797 рублей. Исходя из этого средняя стоимость упаковки аксинитиба составила 176 434,64, исходя из среднего размера торговой надбавки, принятого как 12%, стоимость препарата с НДС составит 157530,93 руб. Эту цену использовали для проведения дальнейших расчётов.

Поскольку ответ на терапию леватинибом (30 мес) значительно превышает среднюю продолжительность лечения (13,8 мес), пациентам потребуются более позднее назначение других препаратов из группы ингибиторов протеинкиназ. По окончании периода ответа на леватиниб пациентам придётся назначить другие ингибиторы протеинкиназ. Средняя продолжительность ответа на лечение сорафенибом оказывается даже меньше, чем средняя продолжительность терапии (10 и 10,6 мес). В связи с этим пациентам потребуются назначение других ингибиторов протеинкиназ сразу же после отмены сорафениба.

Затраты на лечение пациентов, переводимых на другие препараты группы ингибиторов протеинки-

наз, определяли, как указано в разделе Материалы и методы. В табл. 4 приведены доли различных ингибиторов протеинкиназ и химиотерапии. Поскольку при текущем режиме терапии применяется сорафениб, соотношение различных ингибиторов протеинкиназ, применяемых после отмены сорафениба в этой группе было пропорционально перерасчитано без его учёта.

Таблица 4

Соотношение разных ингибиторов протеинкиназ во второй линии после отмены леватиниба или сорафениба

Препарат	Доли различных ингибиторов протеинкиназ после отмены анализируемых препаратов (леватиниба или сорафениба)	
	текущий вариант терапии (сорафениб)	рассматриваемый вариант терапии (леватиниб)
Акситиниб	5,0%	3,0%
Сорафениб	-	40,0%
Вандетаниб	11,7%	7,0%
Сунитиниб	33,3%	20,0%
Эверолимус	5,0%	3,0%
Химиотерапия (доксорубицин + цисплатин)	45,0%	27,0%
Суммарно	100,0%	100,0%

Из приведённых данных видно, что химиотерапия применяется у довольно большого процента пациентов. В то же время нужно отметить, что согласно клиническим рекомендациям, использование химиотерапии с включением доксорубицина и цисплатина обладает низкой эффективностью, а кратковременный эффект зачастую сопровождается высокой токсичностью. Затраты на химиотерапию рассчитывали для среднего пациента ростом 170 см, массой 75 кг. Площадь поверхности тела при этом составит 1,86 м².

Влияние на бюджет рассчитывали с учётом режимов терапии, упомянутых в разделе Материалы и методы. Ниже в табл. 5 приведены результаты анализа влияния на бюджет раздельно по годам, в табл. 6 — суммарные кумулятивные затраты от начала терапии и разница затрат за 1, 2 и 3 года терапии. Разницу затрат рассчитывали, вычитая из затрат на терапию леватинибом затраты на применение сорафениба.

Как видно из приведённых данных, уже через 2 года затраты на рассматриваемый вариант терапии оказываются ниже, чем при текущем режиме. Это происходит за счёт большей эффективности препарата леватиниб и более позднего назначения других ингибиторов протеинкиназ. В рамках горизонта исследования (за 3 года) применение леватиниба позволит снизить нагрузку на бюджет ещё больше достигая 11,77%, или в денежном выражении — на 43,95 млн руб. для группы из 100 пациентов.

Для проверки устойчивости полученных результатов основного сценария к изменениям входного параметра — цены на сравниваемые препараты ленватиниб и сорафениб, проводился анализ чувствительности, результаты которого приведены в табл. 7. Поскольку рассматриваемый вариант терапии (ленватиниб) доминирует над текущим вариантом (сорафениб), при анализе чувствительности цену на ленватиниб повышали, а на сорафениб — снижали.

В табл. 7 заливкой выделен диапазон изменения цены на ленватиниб и сорафениб при котором полученный результат остаётся устойчивым. Так, применение ленватиниба остаётся менее затратным при возрастании цены на ленватиниб на 19% и снижении цены на сорафениб на 52%. При средних рыночных колебаниях цены 14—15% полученные результаты являются устойчивыми в текущей рыночной ситуации.

Анализ курсовой стоимости терапии проводили как указано в разделе Материалы и методы с использованием средневзвешенных затрат за 1 год терапии (для периода 3 года), которые составили при использовании в первой линии сорафениба — 1 264 228 руб. на человека, а при

использовании ленватиниба — 929 318 руб. на человека. Таким образом, применение ленватиниба вместо сорафениба позволит сэкономить 344 911 руб. в год на 1 человека, снизив среднегодовые затраты на лекарственную терапию на 36,04%. Процент снижения затрат отличается от определённого в анализе влияния на бюджет. Это связано с тем, что при расчёте курсовой стоимости не учитывается летальность, эффективность и переносимость препаратов.

Как было указано в разделе Материалы и методы в качестве критерия эффективности анализа «затраты—эффективность» была выбрана частота объективного ответа. Скорректированные значения показателя эффективности, определённые как указано в разделе Материалы и методы, приведены в табл. 8 вместе с результатами расчётов. Затраты на сравниваемые препараты распределяются с течением времени неравномерно, однако поскольку данные о второй линии терапии в клинических исследованиях, в которых была установлена эффективность сравниваемых препаратов отсутствуют, при проведении анализа «затраты—эффективность» использовали средние затраты на лекарственную терапию только первой линии за 1 год.

Таблица 5

Прямые лекарственные затраты на терапию радиойодрезистентного рака щитовидной железы у 100 пациентов целевой группы по годам

Лекарственные затраты на терапию дифференцированного радиойод-резистентного РЩЖ	Затраты на текущий вариант лекарственной терапии (сорафениб в 1-й линии), млн руб.	Затраты на рассматриваемый вариант лекарственной терапии (ленватиниб в 1-й линии), млн руб.
За 1-й год	155,95	214,85
За 2-й год	114,75	44,46
За 3-й год	106,59	70,72

Таблица 6

Кумулятивные прямые лекарственные затраты и разница затрат на терапию радиойодрезистентного рака щитовидной железы у 100 пациентов целевой группы

Период	Текущий вариант терапии (сорафениб в 1-й линии), млн руб.	Рассматриваемый вариант терапии (ленватиниб в 1-й линии), млн руб.	Разница затрат при переводе пациентов с сорафениба на ленватиниб	
			млн руб.	%
За 1 год	155,95	214,85	59,09	+37,94
Суммарно за 2 года	270,70	259,31	-9,33	-3,47
Суммарно за 3 года	377,30	330,03	-43,95	-11,77

Таблица 7

Анализ чувствительности полученных результатов при изменении цены на ленватиниб

Изменение цены на ленватиниб, %	Изменение цены на сорафениб, %	Разница затрат при замене сорафениба на ленватиниб, млн руб.	Процент изменения нагрузки на бюджет, %
+20	0	1,24	+0,33
+19	0	-1,02	-0,27
+10	0	-21,36	-5,72
0	0	-43,95	-11,77
0	-25	-22,96	-6,75
0	-50	-1,97	-0,64
0	-52	-0,29	-0,09
0	-53	0,55	+0,18

Таблица 8

Анализ «затраты-эффективность» за 1 год терапии

Показатель	Текущий режим терапии (сорафениб в первой линии)	Рассматриваемый режим терапии (ленватиниб в первой линии)
Средневзвешенные затраты на 1 год терапии, руб.	1 264 228	929 318
Скорректированная частота объективного ответа	22%	54%
CER, руб.	6 659 532	3 419 247
ΔCER, руб.	-3 240 286	
ΔCER, %	-48,66%	

Согласно полученным данным, применение в первой линии терапии дифференцированного радиоiodрезистентного рака щитовидной железы препарата ленватиниб вместо препарата сорафениб с клинико-экономической точки зрения является более эффективным. Показатель CER при рассматриваемом режиме терапии (ленватиниб) на 46,66% ниже, чем при текущем режиме (сорафениб).

Заключение

В соответствии с результатами проведенного анализа можно заключить, что включение препарата ленватиниб в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и государственную программу обеспечения необходимыми лекарственными средствами является фармакоэкономически целесообразным и сформулировать следующие выводы:

1. Замена препарата сорафениб на препарат ленватиниб при включении его в перечень ЖНВЛП и

программу ОНЛС для терапии пациентов с дифференцированным радиоiodрезистентным раком щитовидной железы в рамках программы обеспечения необходимыми лекарственными средствами позволит снизить нагрузку на бюджет программы. При размере целевой группы 100 человек за 3 года экономия средств составит 43,95 млн руб. Суммарное снижение нагрузки на бюджет при этом составит 11,8%. Полученные результаты устойчивы к возрастанию цены на ленватиниб на 19,0% и снижению цены на сорафениб на 52%.

2. Средневзвешенная стоимость терапии 1 пациента с дифференцированным радиоiodрезистентным раком щитовидной железы за 1 год при использовании в первой линии ленватиниба на 36,0% ниже, чем при использовании сорафениба. Экономия за 1 год при этом составляет 334 911 руб. на пациента.
3. По показателю «затраты—эффективность» препарат ленватиниб доминирует над сорафенибом. Значение показателя CER на 1 пациента за год при использовании ленватиниба на 48,7% ниже, чем при использовании сорафениба.
4. С фармакоэкономической точки зрения применение препарата ленватиниб в первой линии терапии дифференцированного радиоiodрезистентного рака щитовидной железы является предпочтительным в сравнении с использованием сорафениба.

С экономической точки зрения ленватиниб может быть рекомендован для включения в упомянутые перечни.

Конфликт интересов

Данное фармакоэкономическое исследование было профинансировано фармацевтической компанией ООО «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Литература

1. Болотина Л.В., Владимиров Л.Ю., Деньгина Н.В., Новик А.В., Романов И.С. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли. 2016; 4: Спецвыпуск 2: 55—63
2. Болотина Л.В., Владимиров Л.Ю., Деньгина Н.В., Новик А.В., Романов И.С. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли. 2016; 4 (Спецвыпуск 2): 55—63.
3. Зяблов Е.В., Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю. Рак щитовидной железы: современные концепции этиологии и патогенеза. Научное обозрение медицинских наук. 2016; 3: 37—61.
4. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. М.: ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи», 2016: 27.
5. Методические рекомендации по оценке сравнительной клинико-экономической эффективности и безопасности лекарственного средства. М.: ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи», 2016; 27.
6. Методические рекомендации по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов (проект). М.: ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи», 2017.
7. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: 2017.
8. Фролов М.Ю., Рогов В.А. Оценка лекарственной терапии прогрессирующего дифференцированного рака щитовидной железы, рефрактерного к радиоактивному йоду, у пациентов, проживающих в Российской Федерации. Фармакоэкономические аспекты. Фармакоэкономика, 2017; 10 (1): 3—10.
9. Giapoukakis A.G. et al. Response to lenvatinib treatment in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC): Updated results from SELECT. J Clin Oncol. 2016; 34: (suppl; abstr 6089).
10. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med. 2015 Feb 12; 372 (7): 621—30. doi: 10.1056/NEJMoa1406470.
11. Thyroid carcinoma (version 2.2017). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Fort Washington, PA, USA: National Comprehensive Cancer Network; 2017. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid_blocks.pdf.
12. Worden F, Fassnacht M, Shi Y. et al. Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. 2015 Dec; 22 (6): 877—87. doi: 10.1530/ERC-15-0252.

ЦИТИРОВАТЬ:

Зырянов С.К., Дьяков И.Н.

Клинико-экономическая эффективность препарата ленватиниб у пациентов с дифференцированным радиоiodрезистентным раком щитовидной железы // Качественная клиническая практика. — 2017. — №4. — С. 31—37.
doi: 10.24411/2588-0519-2017-00027

Определение референтного значения инкрементного коэффициента эффективности и полезности затрат в России в онкологии

Колбин А.С.^{1,2}, Курылев А.А.¹

¹ — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург

² — Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

Резюме. Доля досье лекарственных препаратов для лечения злокачественных новообразований, поданных для включения в ограничительные лекарственные перечни в Российской Федерации, в период с 2014 по 2017 гг. увеличилась с 15 до 28%. Эффективность современной противоопухолевой терапии и её безопасность зачастую превышают, имеющиеся сегодня методы лечения. Однако стоимость такой терапии существенно выше. В данном случае проводят расчёт дополнительных затрат. *Цель.* Определить референтное значение инкрементного коэффициента эффективности и/или полезности затрат в онкологии. *Материалы и методы.* Анализ фармакоэкономических исследований досье лекарственных препаратов, поданных к включению в перечни в 2014—2017 гг. с кодами анатомо-терапевтической-химической классификации L01 и L02. По каждому из исследований оценивали дополнительную общую выживаемость, затраты на один дополнительный год жизни (LYG), дополнительного года жизни с поправкой на качество (QALYs). Отдельно сравнивались группы лекарств, включенных и не включенных в перечни. Выявляли референтное значение. *Результаты.* Значение медианы и средней геометрической инкрементного коэффициента эффективности затрат (ICER) и полезности затрат (ICUR) общей выживаемости (ОВ) в подгруппе лекарственных препаратов, включённых в перечни, существенно не различаются — 2 335 076 руб./год и 2 343 954 руб./год, соответственно. Медиана и среднее геометрическое для подгруппы лекарственных препаратов, включённых в перечни, ниже на 33 и 21%, соответственно, по сравнению с таковыми параметрами в подгруппе лекарств, не включённых в перечни. Медиана и среднее геометрическое стоимости 1 года жизни с поправкой на качество составляют 2 324 906 руб./QALY. *Выводы.* Референтное значение ICER для ОВ и ICUR попадает в интервал 2 300 000 — 2 500 000 руб./год.

Ключевые слова: лекарственные перечни, дополнительная эффективность, затраты, ICER, ICUR, QALY, противоопухолевые лекарственные препараты, фармакоэкономика

Determination of the reference value of the incremental cost-efficacy and cost-utility coefficient in Russia in oncology

Kolbin A.S.^{1,2}, Kurylev A.A.¹

¹ — First St. Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlova

² — St. Petersburg State University

Abstract. The share of antineoplastic drug dossiers submitted to reimbursement in Russia raised from 15% in 2014 to 28% in 2017. The effectiveness and safety of innovative anti-cancer therapy is higher comparing to widely used traditional treatments. At the mean time the costs of innovative anti-cancer care are much higher, which request the incremental costs calculation. *Aim.* To determine the reference value of incremental cost-effectiveness ratio (ICER) and incremental cost-utility ratio (ICUR). *Materials and methods.* We analyzed health-economic (HE) studies submitted in the drug dossiers with ATC codes L01 and L02 to the reimbursement in Russia in 2014-2017. Life-years gained (LYG), cost of one LYG and cost of one quality adjusted life-year (QALY) gained we taken from HE studies. Subgroups of drugs included and not included in the reimbursement were compared. The reference cost of one LYG was calculated. *Results.* The median and geometric mean value of ICER/LYG and ICUR/QALY in the subgroup of drugs included in the reimbursement are 2 335 076 RUR/LYG and 2 343 954 RUR/QALY, consequently. Median and geometric mean of ICER/LYG in the subgroup of drugs included and in the reimbursement are by 33% and 21% lower comparing to the subgroup of drugs not included in the reimbursement. Median and geometric mean of cost of one QALY gained is 2 324 906 RUR/QALY. *Conclusion.* The reference value of ICER/LYG and ICUR is in the interval 2 300 000 — 2 500 000 RUR.

Keywords: list of vitally important and essential drugs, additional effectiveness, incremental cost-effectiveness ratio, incremental cost-utility ratio, ICER, ICUR, OS, QALY, anti-cancer treatment

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Актуальность

В 2014 г. Правительством Российской Федерации был утверждён документ «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения...» [1]. Главенствующим принципом, который «проходит» сквозь весь документ, является формализованный подход, иными словами — структурированное формализованное экспертное мнение. Одной из составляющих экспертизы досе является клинико-экономическая оценка представленных к включению лекарственных препаратов (ЛП) [2, 3]. В соответствии с Постановлением Правительства РФ в 2014—2017 гг. проходили ежегодные заседания комиссии Минздрава РФ по формированию лекарственных перечней, результатом работы которых стало включение в перечни новых лекарственных средств (ЛС). Наибольшее число предложений о включении в перечни ежегодно приходится на группу противоопухолевых и противоопухолевых гормональных ЛП (табл. 1).

Таблица 1

Количество предложений, поданных в комиссию Минздрава РФ по формированию лекарственных перечней, ЛС групп противоопухолевые (L01 по АТХ) и противоопухолевые гормональные ЛП (L02 по АТХ)

Год подачи	Группа АТХ	2014	2015	2016	2017
Противоопухолевые ЛП		26	31	35	40
Противоопухолевые гормональные ЛП		3	5	2	3
Всего подано предложений		191	140	145	155
Доля (%) ЛС групп L01 и L02		15%	26%	26%	28%

Примечание: АТХ — анатомо-терапевтическо-химическая классификация; ЛП — лекарственный препарат

Как видно из представленных в табл. 1 данных, доля ЛП для лечения новообразований в период с 2014 по 2017 гг. практически удвоилась с 15 до 28%. В 2018 г. около трети всех поданных предложений составляли ЛП для лечения новообразований. По данным отечественных исследований, наибольшая доля «твёрдых» конечных точек (связаны с выживаемостью) характерна для группы злокачественных новообразований и онкогематологических заболеваний, она составляет 80% от общего числа исходов [4]. Таким образом, группа противоопухолевых ЛП является наиболее многочисленной по сравнению с другими группами лекарств, по которым в 2014—2017 гг. поступали предложения о включении в лекарственные перечни. Для них также характерна высокая

частотой использования в клинико-экономических исследованиях в качестве критериев эффективности «твёрдых» конечных точек, основанных на выживаемости, что позволяет проводить сравнительный анализ имеющихся данных.

На этом фоне, подавляющее большинство современных противоопухолевых ЛП отличаются большей эффективностью и безопасностью, с более высокой утилитарной стоимостью [4]. Согласно рекомендациям Международного общества фармакоэкономических (ФЭ) исследований и научного анализа исходов (ISPOR — International society for pharmacoconomics and outcomes research) [5], а также ряда отечественных авторов [6—8], в этом случае при проведении анализа эффективности затрат (CEA — cost-effectiveness analysis) рассчитывают инкрементный коэффициент эффективности затрат (ICER — incremental cost-effectiveness ratio). В случае, если критерием эффективности выступают годы жизни с поправкой на качество, проводят расчёт инкрементного коэффициента полезности затрат (ICUR — incremental cost-utility ratio). Выводы о клинико-экономической эффективности ЛП основываются на результатах сравнения ICER (ICUR) с «порогом готовности общества платить», который согласно методике WHO-CHOICE рассчитывают как трёхкратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения [9]. Однако понятие «порога готовности общества платить» не используется в России при формализованной оценке предложений о включении ЛС в лекарственные перечни [1]. В связи с этим, рядом экспертов (ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава РФ) предлагается ввести референтное значение ICER и ICUR.

Цель исследования

Определить референтное значение инкрементного коэффициента эффективности и полезности затрат в онкологии в России.

Задачи исследования

1. Рассчитать стоимость одного дополнительного года жизни для противоопухолевых и гормональных противоопухолевых ЛП.
2. Рассчитать стоимость одного дополнительного года жизни с поправкой на качество (QALYs) для противоопухолевых и гормональных противоопухолевых ЛП.

Материалы и методы

Определение. Под *общей выживаемостью (ОВ)* понимали время от момента начала терапии до смерти пациента [10].

Референтное значение — определяется как медицинское значение определённого показателя, в данном случае ICER и ICUR.

Источником данных для анализа послужили досье ЛП, поданные заявителями для включения в перечни лекарственных средств в соответствии с Постановлением Правительства РФ №871 в 2014—2017 гг. Методология проведения анализа стоимости дополнительной эффективности использовалась нами ранее [11]. Для оценки стоимости единицы дополнительной эффективности противоопухолевых ЛП были разработаны критерии включения и исключения.

Критерии включения:

- 1) досье ЛП поданные в 2014—2017 гг. под кодами АТХ: L01... противоопухолевые ЛП и L02... противоопухолевые гормональные ЛП;
- 2) наличие в приложении к досье полнотекстовых версий публикаций, отчётов, моделей и др. о проведённых клинико-экономических и/или фармакоэкономических исследованиях.

Критерии исключения:

- 1) использование в качестве критериев эффективности суррогатных показателей (не связанных с выживаемостью);
- 2) представление данных о выживаемости в относительных величинах (например, % пациентов, выживших к 3-, 5-у и т.д. году).

Публикации, в которых приводили результаты исследований одинаковых по дизайну, авторам работы, а также критериям эффективности, и панели ЛП сравнения относили к одному фармакоэкономическому исследованию и учитывали один раз.

По каждому из обнаруженных ФЭ исследований оценивали и вносили в базу данных следующие параметры:

- анатомо-терапевтическо-химический (АТХ) код;
- международное непатентованное название (МНН);
- источник представления данных (публикация, отчёт);
- автор;
- разница ОВ (лет) между исследуемым ЛП и ЛП сравнения (при наличии нескольких ЛП сравнения в анализе учитывали ЛП демонстрирующий наименьшую эффективность, т.е. сравнение, в котором исследуемый ЛС демонстрирует максимум дополнительной эффективности);
- разница QALY (мес.) между исследуемым ЛП и ЛП сравнения (при наличии нескольких ЛП сравнения в анализе учитывали ЛП демонстрирующий наименьшую эффективность, т.е. сравнение, в котором исследуемый ЛС демон-

стрирует максимум дополнительной эффективности);

- ICER ОВ (руб./год), рассчитанный авторами для исследуемого ЛП по отношению к ЛП сравнения;
- ICUR (руб./QALY), рассчитанный авторами для исследуемого ЛП по отношению к ЛП сравнения;
- факт наличия ЛП в федеральных перечнях (ЖНВЛП, ОНЛС, 7 ВЗН) [12].

Критерии не включения: в анализ не вошли ФЭ исследования, в которых исследуемый ЛП демонстрировал доминирование над ЛП сравнения. В случае, если исследуемый ЛП сравнивали авторы исследования с несколькими ЛП сравнения и по отношению к одному или нескольким ЛП сравнения было продемонстрировано доминирование, то в анализ включались данные о сравнении с таким ЛП сравнения, в отношении которого исследуемый ЛП демонстрировал дополнительную эффективность, т.е. такое сравнение, для которого ICER (ICUR) был положительным.

Из анализа исключали исследования, в которых в качестве критериев эффективности использовали «суррогатные» конечные точки, например, ответ опухоли, частота объективного ответа, изменения клинических, инструментальных или лабораторных показателей и др., при отсутствии данных о «твёрдых» конечных точках, характеризующих выживаемость: ОВ и выживаемость без прогрессии (ВБП) [10].

По каждому из следующих показателей: разница ОВ (лет), разница QALY (лет), ICER ОВ (руб./год) и ICUR (руб./QALY) рассчитывали среднее, медиану по всем анализируемым ФЭ исследованиям. Отдельно среднее и медиану рассчитывали для группы ЛП вошедших в перечни с 01.01.2018 г. [12], а также для группы ЛП, не вошедших в перечни.

Обработку данных проводили в электронных таблицах Microsoft Excel и прикладная программа Statistica 10.0.

Результаты

Анализ стоимости дополнительной эффективности противоопухолевых ЛП, проведённый ранее по данным 2014—2015 гг., основан на данных 21 ФЭ исследования [11]. В виду того, что в 2017 г. перечень ЖНВЛП не обновлялся, большинство досье, поданных в 2017 г., представляют собой повторную подачу досье, поданных ранее. Из общего числа досье, поданных в 2016 и 2017 гг. исключали: досье, поданные повторно; продемонстрировано доминирование; не выполнен анализ эффективности затрат; использованы только «суррогатные» конечные точки — критерии эффективности; выполнен анализ «влияния на бюджет» или анализ минимизации затрат. Таким образом, анализ стоимости одного дополнительного года жизни и одного дополнительного года жизни с поправкой на качество

проводили по данным 30 ФЭ исследований. Частотная гистограмма распределения значений ICER ОВ из ФЭ исследований всех ЛС (включённых и не включённых в перечни) (руб./год) приведена на рис.1.

Проведённый анализ показал, что распределение значений ICER для ОВ для всех анализируемых ФЭ исследований наиболее соответствует логнормальному распределению (Kolmogorov-Smirnov, $d = 0,019$, $p = 0,21$), для которого среднее геометрическое и медиана являются значениями наиболее приближёнными к его математическому ожиданию.

Результаты анализа стоимости одного дополнительного года жизни (ОВ), одного дополнительного года жизни с поправкой на качество (QALYs) приведены на рис. 2, 3 и в табл. 2.

Как видно исходя из данных рис. 2, 3 и табл. 2, стоимость одного дополнительного года жизни для группы противоопухолевых и противоопухолевых гормональных ЛП для всех рассматриваемых ЛС варьирует в широких пределах. Однако значение медианы и средней геометрической существенно не различаются — 2 335 076 руб./год и 2 343 954 руб./год, соответственно. Обращает внимание тот факт, что медиана и среднее геометрическое для подгруппы ЛС, включённых в перечни, ниже на 33 и 21%, соответственно, по сравнению с таковыми параметрами в

подгруппе ЛС, не включённых в перечни. Медиана и среднее геометрическое стоимости одного года жизни с поправкой на качество сопоставимы со стоимостью года дополнительной жизни в подгруппе ЛС, включённых в перечни и составляют 2 324 906 руб./QALY и 2 170 858 руб./QALY. Значения стоимости одного дополнительного года жизни и одного дополнительного года жизни с поправкой на качество превышают трёхкратный подушевой ВВП в РФ.

Обсуждение

Настоящий анализ представляет собой обновление проведённых нами ранее расчётов стоимости одного дополнительного года жизни и одного дополнительного года жизни с поправкой на качество с использованием той же методологии расчётов, но с учётом данных 2016 и 2017 гг. [11]. Было показано, что медиана и средняя геометрическая значений ICER для ОВ в подгруппе ЛП, включённых в лекарственные перечни, превосходят значения трёхкратного ВВП на душу населения, рекомендованного ВОЗ в качестве «порога готовности общества платить» [9]. Медиана и средняя геометрическая ICER ОВ и ICUR в подгруппе ЛП, включённых в лекарственные перечни, существенно не

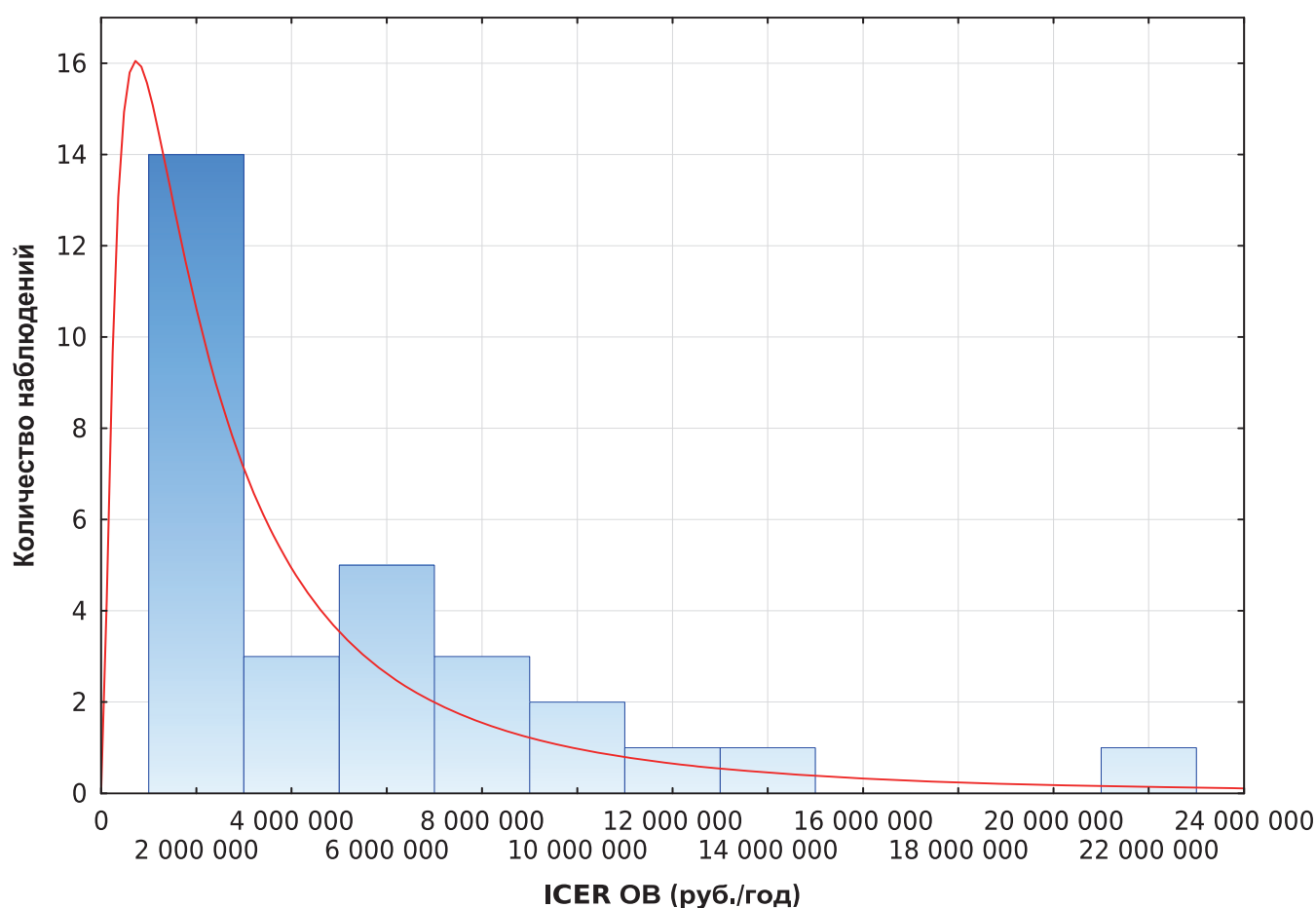


Рис. 1. Частотная гистограмма распределения значений ICER для ОВ. Линия соответствует логнормальному распределению

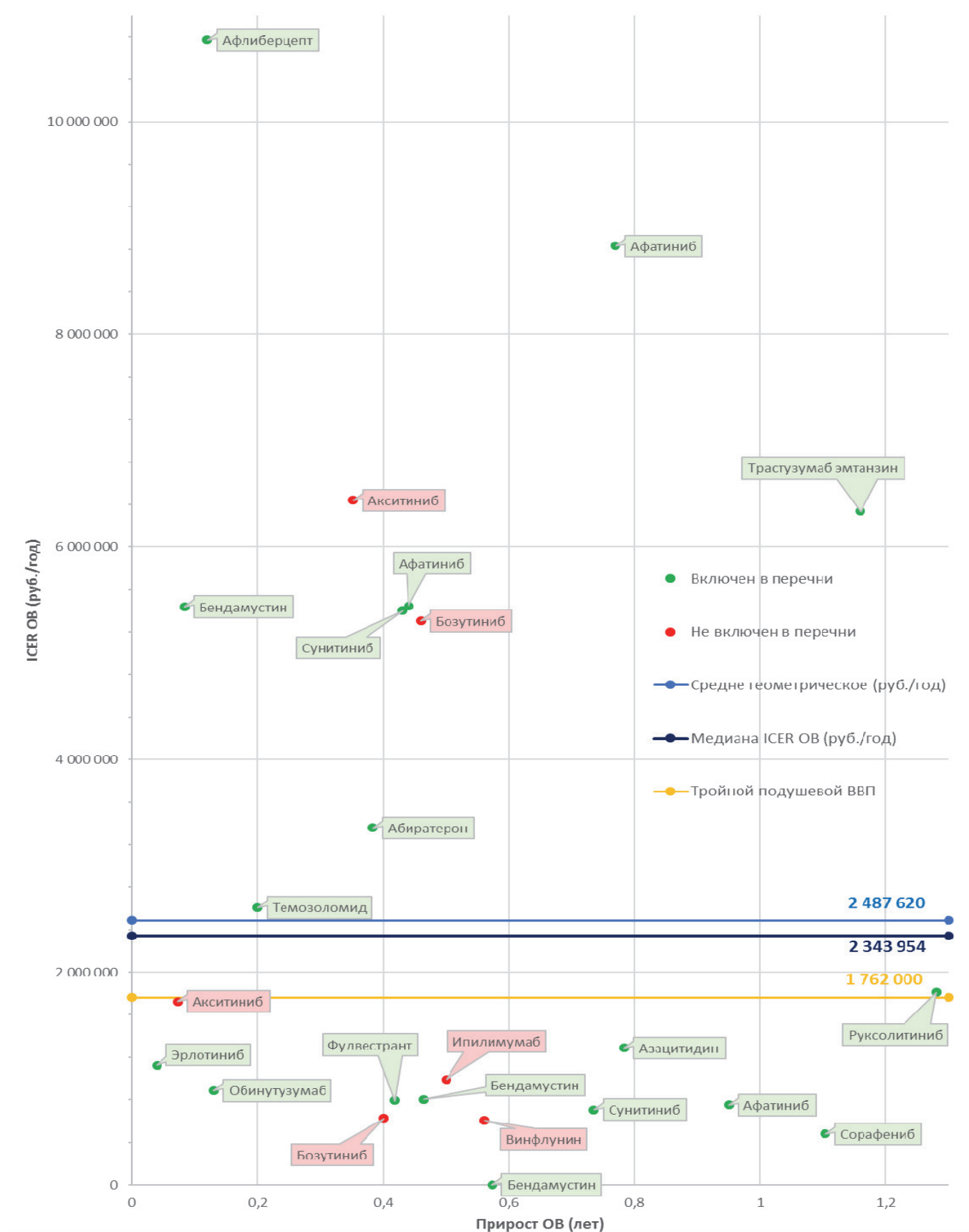


Рис. 2. Стоимость одного дополнительного года жизни

Примечание: Данные приведены для каждого отдельного ФЭ исследования. Для одного МНН возможно несколько ФЭ исследований, в которых проводилось сравнение с более чем одним ЛП.

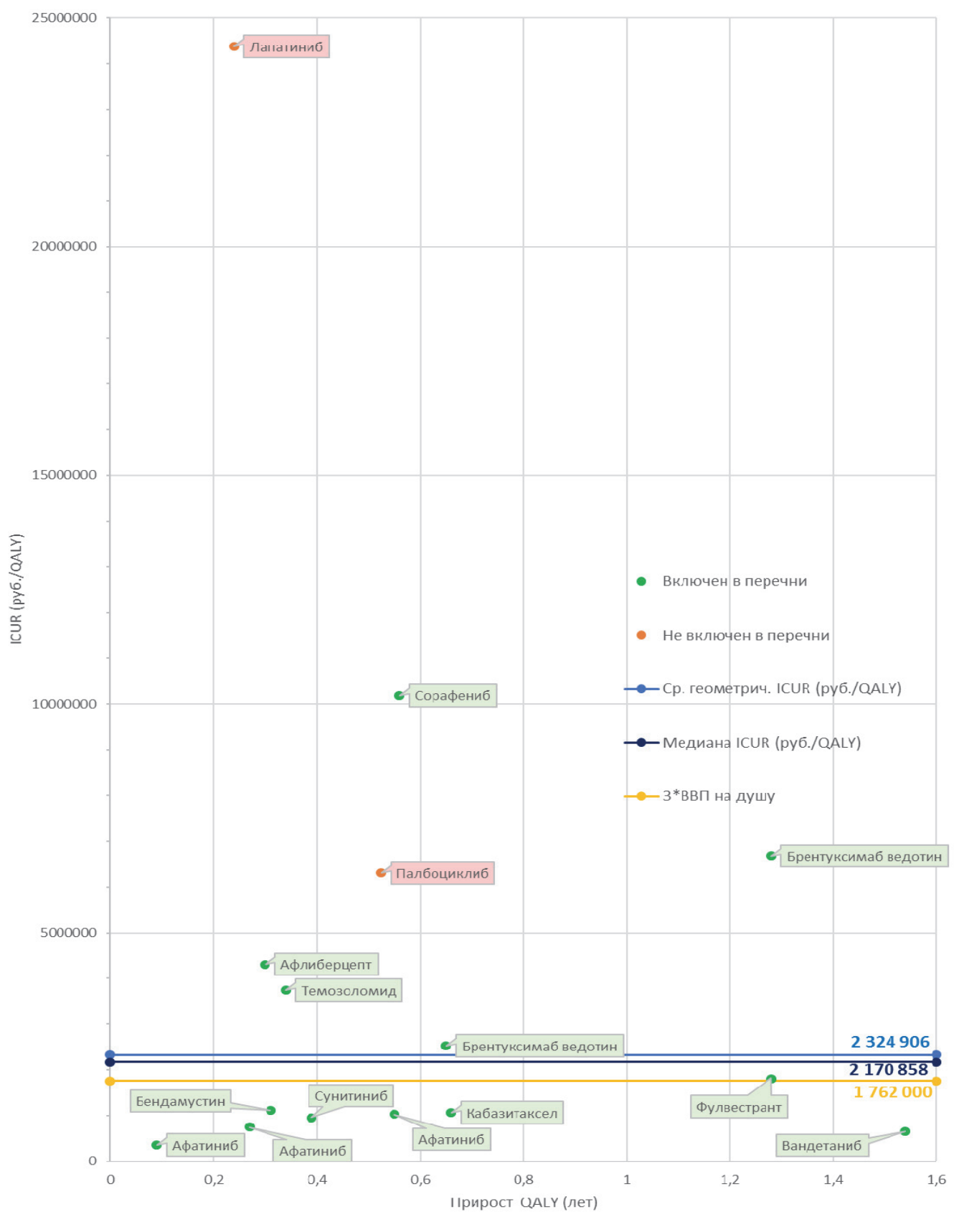


Рис. 3. Стоимость одного дополнительного года жизни с поправкой на качество

Примечание: Данные приведены для каждого отдельного ФЭ исследования. Для одного МНН возможно несколько ФЭ исследований, в которых проводилось сравнение с более чем одним ЛП.

Таблица 2

Значения инкрементных коэффициентов (ICER и ICUR) в группах ЛС, вошедших и не вошедших в лекарственные перечни (ЖНВЛП, ОНЛС, 7ВЗН)

Параметр	ICER ОВ все ЛС (руб./год)	ICER ОВ ЛС включены в перечни (руб./год)	ICER ОВ ЛС не включены в перечни (руб./год)	ICUR все ЛС (руб./QALY)
Геометрическое среднее	2 484 175	2 335 076	2 945 137	2 324 906
Медиана	2 343 954	2 343 954	3 514 236	2 170 858
Минимум	478 752	478 752	608 892	359 826
Максимум	20 177 520	10 768 752	20 177 520	24 381 183
Нижний квартиль	803 796	803 796	807 408	1 010 617
Верхний квартиль	6 339 768	5 767 440	9 542 664	5 231 766
Количество	30	22	8	20

различаются, в то же время значения этих параметров выше в подгруппе ЛП, не включённых в лекарственные перечни. Таким образом, медиана показателя ICER ОВ и ICUR, находящаяся в интервале 2 300 000 — 2 500 000 руб./год может рассматриваться как референтное значение при принятии решений о включении ЛС в лекарственные перечни.

Выводы

1. Значение ICER ОВ для подгруппы ЛС, включённых в перечни, находится в пределах 2 330 000 — 2 350 000 руб./год.
2. Значение ICER ОВ для подгруппы ЛС, включённых в перечни, ниже на 33 и 21%, соответственно, по сравнению с таковыми параметрами в подгруппе ЛС, не включённых в перечни.
3. Значение ICUR находится в пределах 2 170 000 — 2 325 000 руб./год.
4. Референтное значение ICER ОВ попадает в интервал 2 300 000 — 2 500 000 руб./год.

Литература

1. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 "Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи."
2. Прасолов А.В., Колбин А.С., Максимкина Е.А., Голант З.М., Курылев А.А., Виллом И.А., Балыкина Ю.Е., Полушин Ю.С. Моделирование включения лекарственных средств в ограничительные перечни (пример — ЖНВЛП). Анализ данных 2014 года. Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2015; 4: 58—64.
3. Прасолов А.В., Колбин А.С., Максимкина Е.А., Голант З.М., Полушин Ю.С., Курылев А.А., Виллом И.А., Балыкина Ю.Е. Анализ перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) 2014 года с помощью математического моделирования. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2015; 4 (22): 13—19.
4. Колбин А.С., Омеляновский В.В., Курылев А.А. Анализ твердых и суррогатных показателей эффективности лекарственных средств, включенных в ограничительные перечни в 2016 г. Ремедиум Журнал О Российском Рынке Лекарств И Медицинской Технике. 2017; 5: 44—48.
5. Husereau D., et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2013;16 (2): 231—250.
6. Оценка медицинских технологий, Рекомендации 2013 г. / Под общей редакцией: Белоусова Ю.Б. М.: Издательство ОКИ. 2013; 40.
7. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие / Под общ. ред. Колбина А. С., Зырянова С. К., Белоусова Д. Ю. М.: Издательство ОКИ, 2013: 42.
8. Авксентьева М.А., Б.В. Герасимов, Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи) / Под ред. П.А. Воробьева 2004, Ньюдиамед: М.: 404.
9. World Health Organization. Choosing Interventions that are Cost-Effective. Электронный ресурс. URL: <http://www.who.int/choice/cost-effectiveness/en/> Дата обращения: 07.12.2017 г.
10. National Cancer Institute. Dictionary of Cancer Terms. Электронный ресурс. URL: <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=44782> [Electronic resource].
11. Колбин А.С., Максимкина Е.А., Курылев А.А. Стоимость дополнительной эффективности противоопухолевых препаратов (по данным ограничительных списков). Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2016; 11: 56—61.
12. Правительство Российской Федерации. Распоряжение №2323-р от 23.10.2017 г.

ЦИТИРОВАТЬ:

Колбин А.С., Курылев А.А.

Определение референтного значения инкрементного коэффициента эффективности и полезности затрат в России в онкологии // Качественная клиническая практика. — 2017. — №4. — С. 38—44.

doi: 10.24411/2588-0519-2017-00028

Ограничения исследования

Представленные данные основываются исключительно на сравнительных ФЭ исследованиях, в большинстве из которых затраты на поддерживающее лечение онкологических больных не учитываются их авторами. Моделируемая группа пациентов в большинстве ФЭ исследований представляет собой пациентов с метастатическим опухолевым заболеванием — IV стадия. В анализируемых исследованиях затраты на лекарственную терапию в последней стадии заболевания, затраты на высокотехнологическую медицинскую помощь, хирургическое лечение, лучевую терапию и т.д. до момента развития отдалённого метастазирования не учитывались авторами ФЭ исследований.

Необходимо так же отметить, что процедура включения ЛП в ограничительные перечни на этапе окончательного решения межведомственной комиссии не может считаться формализованной, так как по данным математического моделирования даёт ошибку около 35% [2].

Влияние на бюджет программы ОНЛП внедрения ведолизумаба для лечения воспалительных заболеваний кишечника

Зырянов С.К.¹, Дьяков И.Н.^{2,3}, Веселов А.В.⁴, Кашников В.Н.⁴

¹ — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

² — ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова», г. Москва

³ — АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», г. Москва

⁴ — ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва

Резюме. *Цель.* Оценка влияния на бюджет программы по обеспечению необходимыми лекарственными препаратами (ОНЛП) отдельных категорий граждан включения нового лекарственного препарата (ЛП) ведолизумаб для лечения взрослых пациентов со среднетяжёлым или тяжёлым активным язвенным колитом (ЯК) и среднетяжёлой или тяжёлой активной болезнью Крона (БК). *Материал и методы.* Проведённый анализ представляет ретроспективное исследование на основании опубликованных данных. По результатам аукционов по закупке сравниваемых препаратов в рамках программы ОНЛП был рассчитан размер целевой популяции пациентов. Расчёт проводили с учётом доли препаратов, применяемых для терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в общем объёме закупаемых ингибиторов ФНОα. Для установленной целевой группы определено влияние на бюджет при постепенной замене ингибиторов ФНОα на ведолизумаб. Горизонт исследования составил 3 года. В расчётах использовали средневзвешенные тендерные цены за упаковку препарата за 2016 г. *Результаты.* Установлено, что стоимость 1 года терапии ведолизумабом ниже таковой для инфликсимаба, адалимумаба и голимумаба. Включение ведолизумаба в программу ОНЛП подразумевает последующую замену ингибиторов ФНОα на ведолизумаб: в 1-й год у 11% пациентов с ЯК и 15% пациентов с БК, на 2-й год — у 17 и 32%, соответственно, на 3-й год — 28 и 43%, соответственно. Это позволит суммарно снизить нагрузку на бюджет за 3 года при лечении ЯК на 11,9 млн руб., а при терапии БК — на 24,1 млн руб. При увеличении доли ведолизумаба на рынке путём замещения ингибиторов ФНОα экономия бюджетных средств возрастает. Терапия ведолизумабом является наиболее эффективной опцией при лечении ВЗК с клинической и клинико-экономической точки зрения в сравнении с ингибиторами ФНОα. *Заключение.* Включение препарата ведолизумаб в программу ОНЛП является фармакоэкономически целесообразным. Применение ведолизумаба с точки зрения влияния на бюджет является предпочтительным в сравнении с текущим режимом терапии, включающим инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб пэгол.

Ключевые слова: фармакоэкономика, анализ «влияния на бюджет», ведолизумаб, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, моноклональные антитела, программа ОНЛП

Impact on the budget of ONLS program of vedolizumab introduction for the treatment of inflammatory bowel disease

Ziryayov S.K.¹, Diakov I.N.^{2,3}, Veselov A.V.⁴, Kashnikov V.N.⁴

¹ — PEOPLES' FRIENDSHIP UNIVERSITY OF RUSSIA, Moscow

² — Federal State Budgetary Scientific Institution «I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», Moscow

³ — Autonomous Nonprofit Organization «Research and Practical Centre for Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics», Moscow

⁴ — State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow

Abstract. *Aim.* Evaluation of the impact on the budget of the program for the provision of necessary medications (ONLS program) for the inclusion of a new drug vedolizumab for the treatment of adult patients with moderate or severe active ulcerative

colitis (UC) and moderate or severe active Crohn's disease (CD). *Material and methods.* The analysis provides a retrospective study based on published data. Based on the results of the auctions for the purchase of compared drugs, the size of the target population of the patients was calculated in the framework of ONLS. The calculation was carried out taking into account the proportion of drugs used for the therapy of inflammatory bowel diseases (IBD) in the total volume of purchased inhibitors of TNF- α . For the target group identified, the budget load is determined with the gradual replacement of TNF α inhibitors with vedolizumab. The horizon of the study was 3 years. The calculations used the average tender prices for the package of the preparation for 2016. *Results.* It is established that the cost of 1 year of therapy with vedolizumab is lower than that for infliximab, adalimumab or golimumab. The inclusion of vedolizumab in ONLS implies the subsequent replacement of TNF α inhibitors by vedolizumab: in the first year in 11% of patients with UC and 15% of patients with CD, in the second year in 17 and 32%, respectively, in the 3rd year 28 and 43% respectively. This allows to reduce the budget impact for 3 years for the treatment of UC by 11,9 million rubles, and for CD therapy by 24,1 million rubles. With the increase in the share of vedolizumab on the market by replacing TNF α inhibitors, budgetary savings are increasing. Vedolizumab therapy is the most effective option in the treatment of IBD from a clinical and clinico-economic point of view in comparison with TNF α inhibitors. *Conclusion.* The inclusion of the drug vedolizumab in ONLS is pharmacoeconomically feasible. The use of vedolizumab in terms of Budget impact Analysis is preferable to the current treatment regimen including infliximab, adalimumab, golimumab and cerolizumab pegol.

Keywords: pharmacoeconomics, impact analysis on the budget, vedolizumab, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, monoclonal antibodies, ONLS program

Автор, ответственный за переписку:

Зырянов Сергей Кенсаринович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии РУДН; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — общий термин, которым обозначают группу хронических болезней, характеризующихся деструктивным неспецифическим иммунным воспалением стенки кишки. К ВЗК относят: язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). По морфологической картине воспаления, механизмам его развития и клиническим проявлениям ЯК и БК очень схожи. Однако в отличие от ЯК, протекающего с изолированным поражением толстой кишки, при БК в патологический процесс могут вовлекаться любые отделы пищеварительного тракта — от полости рта до анального канала.

Согласно клиническим рекомендациям ЯК можно охарактеризовать как хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки толстой кишки неизвестной этиологии с развитием в ней язвенно-некротических изменений, локализованное преимущественно в её дистальных отделах, поражающее первоначально прямую кишку с последующим распространением в проксимальном направлении и в 10% случаев захватывающее всю толстую кишку (редко — с рефлюксным илеотифлитом); протекает с различными местными и системными осложнениями и внекишечными проявлениями. БК — это хроническое гранулематозное ВЗК неизвестной этиологии с вовлечением в патологический процесс всех слоёв стенки кишки, характеризующееся прерывистым (сегментарным) типом поражения различных отделов пищеварительного тракта с образованием свищей и абсцессов, стенозированием пораженных участков кишки и многообразными кишечными и внекишечными проявлениями и осложнениями [1, 3, 4, 7, 10, 11, 27, 31].

Заболеваемость ЯК в разных странах различается и варьирует в пределах 27—117 чел. на 100 000 населения. Пик заболеваемости отмечается в возрасте 20—40 лет, причём чаще у мужчин, чем у женщин, вторая волна возрастания заболеваемости приходится на возраст после 55 лет. БК встречается с частотой 40—50 чел. на 100 000 населения и за последние 30—40 лет отмечен рост заболеваемости. БК несколько чаще встречается у женщин [7].

Для ЯК и БК характерно длительное и торпидное течение с периодическими тяжёлыми обострениями (атаками). Хроническое рецидивирующее течение ЯК и БК выявляют в 70—80% случаев [5]. Тяжесть клинических проявлений этих заболеваний напрямую зависит от распространённости (протяжённости) поражения кишечника, его выраженности, наличия осложнений, характера и количества внекишечных поражений [1, 2, 7—9, 32].

Лечение ЯК и БК проводят с целью достижения стойкой и длительной клинической ремиссии, предотвращения осложнений, улучшения качества жизни больных. Фармакотерапия ЯК и БК проводится следующими лекарственными препаратами (ЛП): 5-аминосалициловой кислоты (5-аСК); глюкокортикоиды системного и местного действия; нестероидные иммуносупрессоры; моноклональные антитела к фактору некроза опухолей α (ФНО α); моноклональные антитела — блокатор $\alpha 4\beta 7$ интегрин [1, 7, 28, 29].

В настоящее время в России зарегистрировано 4 препарата ингибиторов ФНО α , используемых при лечении ЯК и БК: адалимумаб, цертолизумаб пэгол, голимумаб и инфликсимаб. Ингибиторы ФНО α обладают системным иммуносупрессивным действием, что обуславливает большее количество нежелательных явлений. Терапия ингибиторами ФНО α

сопровождается повышением риска развития серьёзных и оппортунистических инфекций [19—20]. В частности, по данным регистра с участием более 6 000 пациентов с болезнью Крона, отношение рисков развития серьёзной инфекции на терапии ингибиторами ФНО α в сравнении со стандартной терапией составляет 1,4 (95% доверительный интервал 1,1—1,8) [19]. Мета-анализ 22 рандомизированных клинических исследований продемонстрировал 2-кратное повышение риска оппортунистической инфекции на терапии ингибиторами ФНО α [20].

Как российские [21], так и мировые эксперты [22] относят пациентов, получающих ингибиторы ФНО α к группе высокого риска заболевания туберкулезом. Данное явление связано с тем, что ФНО α являются ключевым цитокином для формирования гранулематозного воспаления — основного защитного механизма при внедрении в организм человека микробактерий [23].

В частности, риск реактивации туберкулёза на терапии ингибиторами ФНО α в 5—30 раз выше, чем в общей популяции по данным популяционных исследований, проведённых до внедрения алгоритма скрининга перед началом биологической терапии [24, 25]. Течение туберкулёза у пациентов на ингибиторах ФНО α чаще атипичное, с внелёгочной локализацией и диссеминацией, что затрудняет диагностику. Смертность у пациентов с туберкулёзом, развившимся во время лечения анти-ФНО, достигает 13% [22].

В то же время недавно на фармацевтическом рынке РФ появился новый препарат — ведолизумаб, который является первым и единственным среди биологических препаратов, зарегистрированных в РФ для лечения ВЗК, с селективным воздействием на кишечник, не обладающим установленной системной иммуносупрессорной активностью [6, 26], что обуславливает благоприятный профиль безопасности в сочетании с высокой эффективностью [13—15, 28], в связи с чем был включён в клинические рекомендации по лечению ЯК и БК [3, 4]. Механизм действия препарата принципиально отличается от таковых ингибиторов ФНО α и состоит в специфическом связывании с $\alpha 4\beta 7$ интегрином [6].

Нужно отметить, что применение биологических препаратов является весьма затратным и в настоящее время использование упомянутых выше ингибиторов ФНО α обеспечивается за счёт государственных программ, в том числе программы обеспечения необходимыми лекарственными препаратами отдельных категорий граждан (далее программа ОНЛП) [29, 30]. В связи с этим необходимо рассмотрение нового препарата ведолизумаб для включения в перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан. Одним из ключевых характеристик препаратов, влияющих на их включение в программу, является результат анализа влияния на бюджет — новый включаемый препарат не должен приводить к увеличению нагрузки на бюд-

жет программы, а снижение затрат за счёт его использования является весомым фактором выбора в пользу включения данной медицинской технологии. Исходя из этого, актуально проведение оценки фармакоэкономической целесообразности включения препарата ведолизумаб в программу ОНЛП. Таким образом, целью представленной работы была оценка влияния на бюджет программы ОНЛП включения нового ЛП ведолизумаб для лечения взрослых пациентов со среднетяжёлым или тяжёлым активным ЯК и среднетяжёлой или тяжёлой активной БК.

Методология

Представленный фармакоэкономический анализ проводится ретроспективно по опубликованным данным клинических исследований. В ходе фармакоэкономического исследования разработана модель в Microsoft Excel, в которой производится расчёт анализа влияния на бюджет внедрения ведолизумаба в программу ОНЛП для лечения пациентов с ВЗК. Поскольку в работе рассматривается целесообразность включения препарата ведолизумаб в указанную программу, подразумевающую возмещение только затрат на ЛП, при оценке влияния на бюджет учитывали только прямые медицинские затраты на ЛП, включённые или предлагаемые для включения в данную программу. В исследовании сравнивали текущий сценарий, в котором для лечения ЯК и БК используют только ингибиторы ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пэгол), и планируемый сценарий, подразумевающий постепенную замену части ингибиторов ФНО α на ведолизумаб в течение трёх лет.

Исследование состояло из следующих этапов:

1. Анализ результатов аукционов в рамках программы ОНЛП, по данным IMS Health за 2016 г., с целью определения бюджета программы ОНЛП, общего количества закупленных упаковок и средневзвешенных аукционных цен по каждому из сравниваемых препаратов для обеспечения пациентов с ВЗК;
2. Расчёт количества пациентов, обеспечиваемых за счёт программы ОНЛП с учётом их распределения среди исследуемых препаратов в текущем сценарии для ЯК и БК;
3. Расчёт затрат на обеспечение пациентов с ЯК и БК при внедрении ведолизумаба (планируемый сценарий);
4. Определение влияния на бюджет программы ОНЛП внедрения ведолизумаба взамен ингибиторов ФНО α в течение трёх лет.

В качестве целевой группы пациентов, которым показано назначение препарата ведолизумаб, были определены взрослые пациенты со среднетяжёлым или тяжёлым активным ЯК с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одно-

го, или нескольких препаратов стандартной терапии, а также ингибиторов ФНОα и среднетяжёлой или тяжёлой активной БК с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного, или нескольких препаратов стандартной терапии, а также ингибиторов ФНОα. Поскольку включение ведолизумаба в программу ОНЛП подразумевает замену им ингибиторов ФНОα, важным критерием для ограничения размера целевой популяции был приём пациентами препаратов данной группы: инфликсимаба, адалимумаба, голимумаба, цертолизумаба пэгол. Таким образом, размер таргетной популяции оценивали, как общее число пациентов с ЯК или БК, получающих ингибиторы ФНОα. Расчёт производился исходя из данных аукционов за 2016 г., по данным IMS Health, об объёме закупленных ингибиторов ФНОα с учётом доли каждого из препаратов. Доли ингибиторов ФНОα, предназначенных для лечения ЯК и БК, из их общего закупаемого объёма, в том числе для обеспечения больных ревматоидным артритом, псориазом и другими заболеваниями, были определены на основании результатов анализа аукционов и опроса специалистов (табл. 1). Согласно этому для пациентов с ЯК предназначено 7% закупаемого адалимумаба, 25% голимумаба и 7% инфликсимаба. Цертолизумаба пэгол у данной группы пациентов не применяется. В то же время пациентам с БК предназначены: 10% адалимумаба, 25% цертолизумаба пэгол и 10% инфликсимаба.

Таблица 1

Доля препаратов для лечения ВЗК среди всего объёма закупленных ингибиторов ФНОα

Международное непатентованное наименование	Язвенный колит	Болезнь Крона
Инфликсимаб	0,07	0,1
Адалимумаб	0,07	0,1
Цертолизумаба пэгол	0,00	0,25
Голимумаб	0,25	0,00

Из общего объёма рынка ингибиторов ФНОα определена доля сравниваемых препаратов, которая используется при лечении ВЗК. Объём бюджета программы ОНЛП для обеспечения терапией таргетной популяции пациентов был пересчитан с учётом данных табл. 1. Число пациентов целевой группы (N), получающих каждый из сравниваемых препаратов, рассчитывали с использованием средневзвешенной цены на ЛП по формуле:

$$N = C \div P \div n$$

где: *N* — число пациентов, получающих ЛП;
C — объём затрат на ЛП для терапии пациентов с ЯК или БК, руб.;
P — средневзвешенная цена за упаковку ЛП за 1 год, руб.;
n — число упаковок ЛП, необходимое для лечения 1 пациента в течение 1 года, уп.

Горизонт проводимого анализа был установлен равным периоду планирования бюджета ОНЛП и составил 3 года. В рамках горизонта исследования замена ингибиторов ФНОα на ведолизумаб проводилась постепенно. При этом долю пациентов, получающих каждый из ингибиторов ФНОα, снижали пропорционально доли пациентов, переводимых на ведолизумаб. Прогнозируемые доли ведолизумаба в рамках 3-летнего горизонта исследования были определены по данным маркетингового исследования компании Такеда (табл. 2).

Таблица 2

Замена ингибиторов ФНОα на ведолизумаб в рамках 3-летнего горизонта исследования (планируемый сценарий)

Период	Ингибиторы ФНОα	Ведолизумаб
Язвенный колит		
Год 1	89%	11%
Год 2	83%	17%
Год 3	72%	28%
Болезнь Крона		
Год 1	85%	15%
Год 2	68%	32%
Год 3	57%	43%

Поскольку медиана выживаемости пациентов целевой группы превышает горизонт проводимого исследования, при проведении расчётов летальность среди пациентов не учитывали.

При расчёте затрат использовали режимы терапии в соответствии с данными официальных инструкций по медицинскому применению. Объём терапии каждым ЛП был рассчитан для пациента массой 75 кг (табл. 3).

При расчёте затрат на лечение пациентов с ВЗК использовали средневзвешенные цены за упаковку препарата за 2016 г., определённые на основании данных аукционов (табл. 4).

Для определения влияния на бюджет программы ОНЛП внедрения ведолизумаба была рассчитана разница затрат на лекарственную терапию пациентов целевой популяции при планируемом и текущем режимах терапии. Отрицательное значение разницы затрат свидетельствовало о снижении нагрузки на бюджет программы ОНЛП при замене ингибиторов ФНОα на ведолизумаб, а положительное — о её увеличении.

Анализ чувствительности в представленной работе проводился для проверки устойчивости полученных результатов к изменениям цен на сравниваемые препараты.

Таблица 3

Режимы применения сравниваемых препаратов

МНН	Режим применения	Число флаконов для пациента массой 75 кг		
		Год 1	Год 2	Год 3
Ведолизумаб	300 мг в/в, затем по 300 мг через 2 нед, последующие введения проводят каждые 4 нед по 300 мг	8	6,5	6,5
Инфликсимаб	5 мг/кг в/в, затем по 5 мг/кг через 2 и 6 нед после первого введения, последующие введения с интервалом 8 нед	32	28	24
Адалимумаб	В первый день 160 мг, через 2 нед — 80 мг, ещё через 2 нед — 40 мг. Последующие дозы вводят по 40 мг каждые 2 нед	30	26	26
Цертолизумаба пэгол	П/к 400 мг в первый день, затем по 400 мг через 2 и через 4 нед. Последующие введения по 400 мг каждые 4 нед	30	26	26
Голimumаб	П/к первая доза 200 мг, через 2 нед 100 мг, затем каждые 4 нед по 50 мг	18	13	13

Таблица 4

Стоимость анализируемых препаратов

Международное непатентованное наименование	Упаковка	Средневзвешенная аукционная стоимость упаковки, руб.
Ведолизумаб	300 мг, №1	135 406,17
Инфликсимаб	100 мг, №1	44 418,38
Адалимумаб	40 мг, №2	73 738,34
Голimumаб	50 мг, №1	67 246,02
Цертолизумаба пэгол	200 мг, №2	58 106,39

Результаты

На первом этапе оценили затраты на терапию 1 пациента сравниваемыми препаратами. Результаты расчёта стоимости терапии 1 пациента по годам приведены в табл. 5.

Таблица 5

Средние затраты на биологические препараты при ЯК и БК на одного пациента

МНН	Год 1, руб.	Год 2, руб.	Год 3, руб.
Язвенный колит			
Ведолизумаб	1 083 249,36	880 140,13	880 140,13
Инфликсимаб	1 421 388,02	1 243 714,52	1 066 041,02
Адалимумаб	1 106 075,06	958 598,38	958 598,38
Голimumаб	1 210 428,40	874 198,29	874 198,29
Болезнь Крона			
Ведолизумаб	1 083 249,36	947 843,22	812 437,05
Инфликсимаб	1 421 388,02	1 243 714,52	1 066 041,02
Адалимумаб	1 106 075,06	958 598,38	958 598,38
Цертолизумаба пэгол	813 489,48	755 383,09	755 383,09

Из приведённых данных видно, что при использовании ведолизумаба с течением времени затраты сокращаются. При определении средних затрат на терапию одного пациента биологическими препаратами установлено, что ведолизумаб позволяет сэкономить денежные средства по сравнению с терапией инфликсимабом, адалимумабом и голimumабом. Важно отметить, что при наименьших затратах ведолизумаб — единственный биологический препарат для лечения ВЗК с селективным воздействием на кишечник, который обладает высокой эффективностью, безопасностью, а также характеризуется как терапия выбора с фармакоэкономической точки зрения [16—18].

Размер целевой популяции был рассчитан, как указано в Методологии. На момент проведения исследования (октябрь—декабрь 2017 г.) были доступны данные по объёму рынка за весь год только для 2016 г. В результате анализа аукционов установлено, что в 2016 г. в рамках программы ОНЛП было закуплено: 19 521 упаковка инфликсимаба, 24 174 упаковки адалимумаба, 2 549 упаковок голimumаба, 660 упаковок цертолизумаба пэгол. Исходя из этого было рассчитано число пациентов, обеспеченных терапией ВЗК за счёт программы ОНЛП, и определено долевое распределение пациентов с ВЗК, получающих различные ингибиторы ФНОα (табл. 6).

Таблица 6

Число и доля пациентов, обеспечиваемых ингибиторами ФНОα (текущий сценарий)

МНН	Язвенный колит		Болезнь Крона	
	Пациенты, n	Доля пациентов, %	Пациенты, n	Доля пациентов, %
Ведолизумаб	0	0	0	0
Инфликсимаб	43	22,51	61	26,07
Адалимумаб	113	59,16	161	68,80
Голимуаb	35	18,32	0	0
Цертолизумаба пэгoл	0	0	12	5,13
Суммарно	191	100	234	100

Таким образом, размер целевой популяции для ЯК составил 191 пациент, а для БК — 234 пациента. Общее число пациентов с ВЗК, обеспеченное лекарственной терапией в рамках программы ОНЛП в 2016 г. составило, согласно расчётам, 425 человек.

При анализе влияния на бюджет учитывали постепенное замещение ведолизумабом ингибиторов ФНОα, представленное в табл. 7.

Таблица 7

Доля пациентов с ВЗК, получающих различные препараты в рамках горизонта исследования при планируемом варианте терапии

МНН	Год 1	Год 2	Год 3
Язвенный колит			
Ведолизумаб	11,00%	17,00%	28,00%
Инфликсимаб	20,04%	18,69%	16,21%
Адалимумаб	52,65%	49,10%	42,60%
Голимуаb	16,31%	15,21%	13,19%
Болезнь Крона			
Ведолизумаб	15,00%	32,00%	43,00%
Инфликсимаб	22,16%	17,73%	14,86%
Адалимумаб	58,48%	46,79%	39,22%
Цертолизумаба пэгoл	4,36%	3,49%	2,92%

Исходя из полученных соотношений, были рассчитаны затраты при включении препарата ведолизумаб в программу ОНЛП для лечения пациентов целевой группы и проведено сравнение затрат в при текущем и планируемом сценарии. Результаты расчётов для ЯК и БК приведены в табл. 8 и 9, соответственно.

Как видно из представленных выше данных, частичная замена ингибиторов ФНОα ведолизумабом при включении его в программу ОНЛП, позволяет снизить нагрузку на её бюджет. Предложенный план увеличения доли ведолизумаба позволяет добиться снижения затрат на 2,0% при лечении пациентов с ЯК и 3,3% — пациентов с БК. Суммируя данные, полученные для ЯК и БК можно рассчитать, что в целом для всех пациентов с ВЗК снижение нагрузки на бюджет ОНЛП составит 2,7%. При увеличении доли

ведолизумаба на рынке путём замещения ингибиторов ФНОα экономия бюджетных средств возрастает. Кроме того, на фоне данной экономии терапия ведолизумабом является наиболее эффективной опцией при лечении ВЗК с клинической и клинико-экономической точки зрения [16].

Проведённое сравнение показывает, что применение ведолизумаба позволит снизить затраты на лечение пациентов с ВЗК за счёт программы ОНЛП и позволит перераспределить средства для обеспечения терапией большего числа пациентов — дополнительно лечением можно будет обеспечить 11 пациентов с ЯК и 22 пациента с БК, что в сумме составляет 33 пациента с ВЗК.

Ключевой параметр, влияющий на затраты на ЛП — его стоимость. В связи с этим был проведён анализ чувствительности полученных результатов к изменению входного параметра — цен на исследуемые препараты. Анализ чувствительности показал, что полученные результаты для 3-летнего горизонта исследования являются устойчивыми к возрастанию цены ведолизумаба на 13% или снижению цены ингибиторов ФНОα на 11%. Полученные значения близки к стандартным колебаниям рыночной цены на ЛП.

Выводы

1. Внедрение ведолизумаба в программу ОНЛП с постепенной заменой применяемых в текущей практике ингибиторов ФНОα, в первый год — на 11%, во второй — на 17% и в третий год — на 28%, позволит снизить нагрузку на бюджет ОНЛП при лечении ЯК у 191 пациента на 11,9 млн руб. за 3 года или на 2,0%.
2. Внедрение ведолизумаба в программу ОНЛП с постепенной заменой применяемых в текущей практике ингибиторов ФНОα, в первый год — на 15%, во второй — на 32% и в третий год — на 43%, позволит снизить нагрузку на бюджет ОНЛП при лечении БК у 234 пациентов на 24,1 млн руб. за 3 года или на 3,3%.
3. При увеличении доли ведолизумаба на рынке путём замещения ингибиторов ФНОα экономия бюджетных средств возрастает. Кроме того,

Таблица 8

Затраты на ЛП при сравниваемых режимах терапии ЯК в рамках программы ОНЛП по годам при постепенной замене ингибиторов ФНОα ведолизумабом

Период	Затраты на лекарственную терапию, млн руб.		Изменение нагрузки на бюджет при включении ведолизумаба	
	Текущий сценарий	Планируемый сценарий (Ведолизумаб)	млн руб.	%
Год 1	228,5	226,0	-2,5	-1,1%
Год 2	186,6	184,8	-1,8	-1,0%
Год 3	173,8	166,1	-7,7	-4,4%
Итого за 3 года	588,9	576,9	-12,0	-2,0%

Таблица 9

Затраты на ЛП при сравниваемых режимах терапии БК в рамках программы ОНЛП по годам при постепенной замене ингибиторов ФНОα ведолизумабом

Период	Затраты на лекарственную терапию, млн руб.		Изменение нагрузки на бюджет при включении ведолизумаба	
	Текущий сценарий	Планируемый сценарий (Ведолизумаб)	млн руб.	%
Год 1	274,5	271,5	-3,0	-1,1%
Год 2	232,1	226,6	-5,5	-2,4%
Год 3	214,9	199,4	-15,5	-7,2%
Итого за 3 года	721,6	697,4	-24,1	-3,3%

терапия ведолизумабом является наиболее эффективной опцией при лечении ВЗК с клинической и клинико-экономической точки зрения в сравнении с ингибиторами ФНОα.

4. Включение препарата ведолизумаб в программу ОНЛП является фармакоэкономически

целесообразным. Применение ведолизумаба с точки зрения влияния на бюджет является предпочтительным в сравнении с текущим режимом терапии, включающим инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб пэгол.

Литература

- Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит: Пер. с нем. М.: 2001.
- Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь; 2002.
- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. М., 2017, 31 с.
- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. М.: 2017; 31.
- Ногаллер А.М. Новое в изучении патогенеза и в лечении воспалительных заболеваний толстой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003; 5: 72—4.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Энтивио® РУ 1ЛП-003697. Дата регистрации 22.06.2016 г.
- Рахимова О.Ю., Юрков М.Ю., Митрофанова И.П., Пайзуллаева З.К. Воспалительные заболевания кишечника / В кн.: Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., ред. Руководство по гастроэнтерологии. М.: 2010; 379—408.
- Ривкин В.Л., Капуллер Л.Л. Спорные и нерешенные вопросы дифференцировки язвенного колита и болезни Крона. Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология. 2012; 1: 5—7.
- Халиф И.Л. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение. М.: 2008.
- Циммерман Я.С. Классификация основных гастроэнтерологических заболеваний и синдромов. 3-е изд. Пермь; 2012.
- Циммерман Я.С., Циммерман И.Я., Третьякова Ю.И. Язвенный колит и болезнь Крона: современные представления. Часть 1. Дефиниция, терминология, распространенность, Этиология и патогенез, клиника, осложнения, классификация. Клиническая медицина. 2013, 11: 27—33.
- Циммерман Я.С., Циммерман И.Я., Третьякова Ю.И. Язвенный колит и болезнь Крона: современные представления. Часть 2. Диагностика и дифференцированная терапия. Клиническая медицина. 2013, 12: 9—16.
- Colombel J.F., Sands B.E., Rutgeerts P. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut. 2017 May; 66 (5): 839—851. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311079.
- Wang M.C. Zhang L.Y., Han W. et al. PRISMA — efficacy and safety of vedolizumab for inflammatory bowel diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Medicine. 2014; 93 (28): 18.
- Yajnik V., Khan N., Dubinsky M. et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age. Adv Ther. 2017 Feb; 34 (2): 542—559. doi: 10.1007/s12325-016-0467-6.

16. Пядушкина Е.А. Анализ влияния на бюджет применения биологических препаратов в терапии взрослых пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017; 10: 1: C11—20.
17. Rutgeerts P, Sandborn W. J., Feagan B. G., Reinisch W., Olson A., Johans J., et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2005; 353(23): 2462—2476.
18. Final Clinical Study Report C13006. A phase 3, randomized, placebo-controlled, blinded, multicenter study of the induction and maintenance of clinical response and remission by vedolizumab (MLN0002) in patients with moderate to severe ulcerative colitis. Takeda. Data on file: 04 September 2012.
19. Lichtenstein G.R. et al. Serious Infection and Mortality in Patients With Crohn's Disease: More Than 5 Years of Follow-Up in the TREAT™ Registry Am. J. Gastroenterol. 2012 Sep; 107(9): 1409—22.
20. Ford A.C., Peygrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: Meta-analysis of randomized clinical trials. Am.J.Gastroenterol. 2013; 108: 1268—76.
21. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Слогодская Л.В. и др. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты //Туберкулез и болезни легких. 2011; 6: C42—50.
22. Rahier J.F. et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's and Colitis. 2014; 8: 443—468.
23. Ehlers S. Role of tumour necrosis factor (TNF) in host defence against tuberculosis: implications for immunotherapies targeting TNF Ann Rheum Dis. 2003; 62: ii37—ii42.
24. Tubach F, Salmon D., Ravaud P., et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. Arthritis Rheum 2009; 60(7): 1884—94.
25. Stallmach A. et al. Adverse effects of biologics used for treating IBD. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2010; 24: 167—182.
26. Сайт Государственного реестра лекарственных средств РФ <http://grls.rosminzdrav.ru>. Доступ 08.12.2017.
27. Халиф И.Л., Шапина М.В. Биологическая (антицитокиновая) терапия при болезни Крона: эффективность и потеря ответа. Доказательная гастроэнтерология. 2013; 3: C17—23.
28. Халиф И.Л., Шапина М.В. Применение ведолизумаба при воспалительных заболеваниях кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26(6): C92—100.
29. Журавлева М.В., Крысанова В.С., Веселов А.В., Лыникова Т.И. Оптимизация лекарственного обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями с использованием зарубежного опыта и результатов фармакоэкономического анализа «влияния на бюджет» на примере язвенного колита. Современная организация лекарственного обеспечения. 2014; 3: C19—28.
30. Деркач Е.В., Веселов А.В., Фролов М.Ю., Авксентьев Н.А., Котс Н.А. Оценка экономической целесообразности применения цертолизумаба пегола у больных с болезнью Крона. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016; 4(26): C51—62.
31. Халиф И.Л., Вардьян А.В., Шапина М.В., Полетова А.В. Противорецидивная терапия болезни Крона в послеоперационном периоде (обзор литературы). Колопроктология. 2017; 3 (61): C63—70.
32. Нанаева Б.А., Головенко А.О., Халиф И.Л., Головенко О.В. Отдаленные результаты консервативного лечения тяжелой атаки язвенного колита. Колопроктология. 2015; S1: C105-105a.

ЦИТИРОВАТЬ:

Зырянов С.К., Дьяков И.Н., Веселов А.В., Кашников В.Н.

Влияние на бюджет программы ОНЛП внедрения ведолизумаба для лечения воспалительных заболеваний кишечника // Качественная клиническая практика. — 2017. — №4. — С. 45—52.

doi: 10.24411/2588-0519-2017-00029

Предварительные результаты исследования влияния применения надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан на потребление ресурсов системы здравоохранения

Серенко К.А.¹, Покровский В.Е.²

¹ — Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, г. Москва

² — Юсуповская больница, г. Москва

Резюме. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой заболевание с комплексом характерных симптомов, которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме. ХСН отличается неблагоприятным прогнозом и большим вкладом в нагрузку на систему здравоохранения. Надмолекулярный комплекс сакубитрил/валсартан показал способность существенно снижать частоту госпитализаций и вызовов скорой медицинской помощи (СМП) в международных рандомизированных контролируемых исследованиях, что делает особенно актуальным проведение российских исследований, посвящённых последствиям внедрения новой тактики лечения ХСН с использованием надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан в реальной клинической практике, что и стало предметом проведённого авторами исследования по оценке потребления ресурсов здравоохранения при его применении. **Методология.** В ходе исследования определялись эпидемиологические характеристики пациентов с сердечной недостаточностью, находящиеся на стандартной терапии, а также последствия перевода пациентов на новую терапию с использованием комплекса сакубитрил/валсартан. Нами было проведено анкетирование 75 врачей амбулаторного звена в 10 крупных городах РФ. В ходе анкетирования врачами были предоставлены агрегированные данные по эпидемиологическим характеристикам пациентов, проведена оценка частоты госпитализаций в связи с ХСН и частоты вызовов СМП. **Результаты.** Подтверждено соответствие эпидемиологических параметров пациентов ранее проведённым российским эпидемиологическим исследованиям. Выявлено существенное снижение частоты госпитализаций и вызовов СМП: за 3 мес наблюдения у пациентов, находящихся на «типичной» терапии, средняя частота госпитализации в связи с утяжелением сердечной недостаточности (СН) составила 0,8 случая на одного пациента, а частота обращения за СМП по причине ухудшения СН — также 0,8. При этом при переводе пациента с бета-адреноблокатора на сакубитрил/валсартан средняя частота госпитализации по поводу утяжеления СН значительно снижалась и составляла за 3 мес 0,3 случая, аналогичная динамика наблюдалась и в отношении вызовов СМП. **Выводы.** Предварительный анализ полученных нами результатов подтверждает высокую эффективность новой терапевтической тактики с использованием надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан в условиях российского здравоохранения в отношении снижения частоты клинически значимых неблагоприятных событий, а именно госпитализаций и обращений за скорой медицинской помощью. Это указывает на потенциально благоприятное влияние данной тактики на нагрузку, испытываемую лечебно-профилактическими учреждениями и целесообразность проведения дальнейших исследований, посвящённых данному вопросу.

Ключевые слова: сакубитрил валсартан, хроническая сердечная недостаточность, ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, АРНИ, потребление ресурсов здравоохранения, госпитализация

Preliminary results of investigation regarding influence of sacubitril/valsartan supramolecular complex on healthcare resource consumption

Serenko K.A.¹, Pokrovsky V.E.²

¹ — E.M.Tareev Clinic of Nephrology, Internal and Occupational Diseases, Moscow

² — Yusupov hospital, Moscow

Abstract. Chronic heart failure (CHF) is a disease characterized by a number of typical symptoms, which are related to inadequate blood perfusion of internal organs both at rest and under exercise, which often also leads to liquid retention. It has poor prognosis and constitutes considerable burden on healthcare system. Supramolecular sacubitril/valsartan complex

has been shown to significantly reduce frequency of hospitalization and emergency room visits in international RCT's. This indicates that there is a significant interest in performing local, Russian studies focusing on effects of using sacubitril/valsartan may have on healthcare system burden. *Methodology.* Epidemiological characteristics of patients with CHF receiving "standard" care were assessed. 75 healthcare professionals have been questioned to investigate patient parameters and significant event frequency. The study was carried out in 10 large cities of Russian Federation. Effects of switching patients to the new therapy were also assessed. *Results.* It was confirmed that epidemiological properties of patient population is within parameters found during previous large Russian epidemiological studies. It was found that utilization of sacubitril/valsartan is associated with significant reduction in healthcare resource utilization due to reduction in hospitalizations and emergency service use. Per 3 month of observation, patients receiving standard treatment had average hospitalization frequency of 0,8 and a similar frequency of requiring ambulance dispatch. Switching patients to sacubitril/valsartan resulted in drop of hospitalization frequency to 0,3 (per 3 month of observation) and a similar reduction of ambulance calls. *Conclusions.* Preliminary analysis of data obtained during this study confirms high efficacy of new therapy using sacubitril/valsartan supramolecular complex within Russian healthcare, specifically regarding reduction of clinically significant unfavorable events such as hospitalizations and ambulance calls. This indicates that this treatment approach has potentially beneficial effect on burden experienced by medical facilities and expedience of carrying out further research in this direction.

Keywords: sacubitril/valsartan, chronic heart failure, ARNI, consumption of healthcare resources, hospitalization

Автор, ответственный за переписку:

Покровский Василий Евгеньевич — врач-терапевт; 117186, г. Москва, ул. Нагорная, д.17, корп.6, Юсуповская больница; e-mail: vasily.pokrovsky@gmail.com.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

— это патофизиологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы или под влиянием других этиологических причин происходит нарушение способности сердца к наполнению или опорожнению, сопровождающееся дисбалансом нейрогуморальных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпатно-адреналовой, кинин-калликреиновой системы, системы натрийуретических пептидов), с развитием вазоконстрикции и задержкой жидкости, что приводит к дальнейшему нарушению функции сердца (ремоделированию) и других органов мишеней (пролиферации), а также к несоответствию между обеспечением органов и тканей организма кровью и кислородом с их метаболическими потребностями [9].

ХСН представляет собой заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость и снижение физической активности, отеки и др.), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме. Первопричиной является ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем [9].

Основными причинами развития ХСН в Российской Федерации (РФ) являются артериальная гипертензия (АГ) — 95,5%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 69,7%, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) или острый коронарный синдром (ОКС) — 15,3%, сахарный диабет — 15,9% [10]. Комбинация ИБС и АГ встречается у большинства больных ХСН [6].

Распространенность ХСН в различных регионах РФ варьирует в пределах 7—10% [9].

Доля пациентов с ХСН I—IV функционального класса (ФК) увеличилась с 4,9% (1998 г.) до 8,8% (2014 г.). За 16 лет число пациентов с любым ФК ХСН увеличилось в 2 раза (с 7,18 млн до 14,92 млн), а пациентов с тяжелой ХСН III—IV ФК — в 3,4 раза (с 1,76 млн до 6,0 млн человек). Распространенность ХСН I ФК составляет 23%, II ФК — 47%, III ФК — 25% и IV ФК — 5% [9].

Больные ХСН стали достоверно старше: их средний возраст увеличился с $64,0 \pm 11,9$ лет (1998 год) до $69,9 \pm 12,2$ лет (2014 г.). Более 65% больных ХСН находятся в возрастных группах старше 60 лет [9].

Соотношение числа женщин, имеющих ХСН, к числу мужчин составляет, примерно, 3:1 [9].

Согласно исследованию ОРАКУЛ, проведенному в 2010—2013 гг. на 2498 пациентах в течение 30 дней после выписки из стационара повторно было госпитализировано 31% пациентов, в течение 90 и 180 дней — по 11%, а к 360 дню — 9,5%. Госпитальная смертность составила 9%, к 30-му дню наблюдения общая смертность составила 13%, в течение 180 дней — 33%, а в течение года — 43% [5].

ХСН зачастую проявляется не снижением систолической функции, а лишь в виде диастолической дисфункции. При этом бессимптомная дисфункция ЛЖ является маркером наступающей или уже имеющейся сердечной недостаточности [1]. По разным данным, у 40—60% пациентов с ХСН диагностируется диастолическая дисфункция при нормальной фракции выброса левого желудочка (ЛЖ). Раннее выявление бессимптомного снижения ФВ ЛЖ менее 40% позволяет раньше начать лечение и, как следствие, замедлить манифестацию заболевания и продлить жизнь больным.

С учетом общего расчетного числа пациентов с СН, тарифов на медицинские услуги и стоимостью лекарственной терапии, прогнозируемые затраты на оказание стационарной медицинской помощи в РФ в 2014 г. составили свыше 520 млрд руб. [7].

Таким образом, решение проблемы заболеваемости и распространённости ХСН для России является одной из важнейших задач и требует улучшения буквально всех составляющих медицинской помощи в отношении этого заболевания, а также дальнейшего изучения лекарственных препаратов, позволяющих предотвратить развитие и вылечить имеющееся уже заболевание ХСН.

Основные принципы лечения ХСН с сохранённой фракцией выброса (ФВ): строгий контроль АД, использование диуретиков, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, лечение связанных заболеваний. При этом бета-блокаторы, иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы фосфодиэстеразы, дигоксин, нитраты не влияют положительно на течение и исход заболевания [4, 9].

Лечение ХСН со сниженной ФВ включает воздействие на следствия и причины этого заболевания, изменение образа жизни, фармакотерапию, использование технических средств, кардиореабилитацию и профилактику, образовательные и поддерживающие программы для пациентов. С целью уменьшения симптомов заболевания и увеличения продолжительности жизни используются диуретики, бета-блокаторы, иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, гидралазин в сочетании с нитратами, дигоксин, антагонисты альдостерона [4, 9].

Многообещающие результаты показало внедрение в практику терапии ХСН надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан (Юперิโอ®), являющегося первым представителем нового класса препаратов ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) для терапии ХСН со сниженной ФВ. Препарат Юперิโอ® доступен в РФ с начала 2017 г.

Впечатляющие результаты эффективности препарата продемонстрировало двойное слепое международное клиническое исследование III фазы PARADIGM-HF с участием 8442 пациентов из 47 стран, в том числе более 800 пациентов было включено в российских центрах [2, 3]. В исследовании принимали участие пациенты с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (менее 40%), II–IV функционального класса по классификации NYHA. Пациенты в дополнение к обычной рекомендованной терапии должны были получать или Юперิโอ®, или эналаприл.

По результатам исследования препарат Юперิโอ® доказал своё превосходство над эналаприлом по всем основным конечным точкам:

- снижение риска сердечно-сосудистой смерти по причине ухудшения СН на 20%;
- снижение риска внезапной смерти на 20%;
- снижение риска смерти по всем причинам на 16%;
- снижение частоты первой госпитализации по причине утяжеления СН на 20%;
- уменьшение частоты обращений за скорой медицинской помощи (СМП) по причине утяжеления СН на 34% [2, 3].

Было доказано, что продолжительность жизни у пациентов, получавших препарат Юперิโอ® увеличивалась по сравнению с пациентами на терапии эналаприлом. При этом безопасность препарата Юперิโอ® сопоставима с эналаприлом. В связи с явным преимуществом терапии Юперิโอ® исследование PARADIGM-HF было досрочно прекращено по этическим соображениям.

Следует отметить, что снижение частоты госпитализаций является важным как с позиции интересов пациента, так и с позиции более эффективного использования ресурсов системы здравоохранения.

В свете вышесказанного, актуальной является проблема проведения российских исследований, посвящённых последствиям внедрения новой тактики лечения ХСН с использованием надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан в реальной клинической практике в РФ, что и стало предметом проведённого авторами исследования по оценке потребления ресурсов здравоохранения при его применении.

Цели исследования

Целями данного исследования были выявление типичного клинико-демографического портрета пациента с ХСН и оценка влияния использования препарата сакубитрил/валсартан на снижение частоты госпитализаций и обращений за СМП по причине утяжеления сердечной недостаточности.

Методология исследования

В ходе исследования определялись эпидемиологические характеристики пациентов с сердечной недостаточностью, находящиеся на стандартной терапии, т.е. получающие блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (блокаторы РААС), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и бета-адреноблокаторы (БАБ).

Нами было проведено анкетирование 75 врачей амбулаторного звена в 10 крупных городах РФ. В ходе анкетирования врачами были предоставлены агрегированные данные по эпидемиологическим характеристикам пациентов, сопутствующей патологии, получаемой терапии, а также оценивались госпитализации и вызовы СМП. В ходе исследования количество госпитализаций и вызовов СМП отслеживались на стандартной терапии в течение 3 мес до перевода на сакубитрил/валсартан, а также в течение 3 мес на терапии сакубитрил/валсартан.

В итоге при проведении исследования были получены агрегированные данные по 1050 пациентам с СН.

Результаты исследования

Эпидемиологические параметры были сходны с опубликованными данными по российской популяции. Средний возраст больных составил 63 года, при

этом в выборке преобладали мужчины. Достаточно высокой оказалась доля работающих: на момент исследования имело работу около четверти пациентов. В то же время обращает на себя то, что более половины всех больных имело I или II группу инвалидности.

Если говорить о клинических характеристиках изученной популяции, то около 60% пациентов имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда. Абсолютно у всех пациентов ФВЛЖ составила менее 50%, при этом почти у половины этот показатель были ниже 40%. Одновременно с этим в выборке было выявлено преобладание III функционального класса ХСН — у 58% больных (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных по результатам исследования

Показатели	
Средний возраст пациентов, лет	63
ФВЛЖ 40—49%	51%
ФВЛЖ >40%	49%
Число работающих пациентов	26%
Число пациентов имеющих инвалидность I и II группы	51%
II ФК по NYHA	39%
III ФК по NYHA	58%
Сахарный диабет 2 типа	31%
Инфаркт миокарда в анамнезе	59%
Хроническая болезнь почек	41%
Фибрилляция предсердий (любая форма)	45%
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	13%
Анамнез операций на сердце	30%
Имплантированное устройство (кардиовертер-дефибриллятор или сердечная ресинхронизирующая терапия)	7%

Если говорить о терапии, которую получают пациенты с ХСН, то обращает на себя внимание то, что абсолютно все пациенты принимают те или иные блокаторы РААС, что соответствует российским и международным рекомендациям по лечению данного заболевания. Одновременно с этим, доля бета-адреноблокаторов была несколько ниже (порядка 90%), а антагонисты минералокортикоидных рецепторов получали только $\frac{3}{4}$ больных (табл. 2). Известно, что альдостерон — один из важнейших гормонов сердечно-сосудистой системы, он играет важнейшую роль в патогенезе СН, и это было показано различными клиническими исследованиями. Например, в работах EPNESUS [11] и EMPHASIS-HF [12] было продемонстрировано, что присоединение АМКР к стандартной терапии иАПФ и бета-адреноблокатором дополнительно улучшает клиническое течение и прогноз больных с ХСН. Одновременно с этим мы видим, что в российской практике не все пациенты охвачены этой терапией.

Таблица 2

Типичная терапия пациентов, страдающих ХСН

Группа препаратов	Доля пациентов, получающих группы, %
Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	100
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	77
Бета-адреноблокаторы	91

Если говорить о ресурсах здравоохранения, расходуемых на больных ХСН, то в результате работы были получены следующие данные.

За 3 мес наблюдения средняя частота госпитализации в связи с утяжелением СН составила 0,8 случая на одного пациента, а частота обращения за СМП по причине ухудшения СН — также 0,8.

Одновременно с этим, согласно результатам исследования, при переводе пациента с блокатора РААС на сакубитрил/валсартан средняя частота госпитализации по поводу утяжеления СН значительно снижалась и составляла за 3 мес 0,3 случая. Аналогичная частота была показана и для вызовов СМП — 0,3 случая за 3 мес (рис. 1).

Другими словами, в РФ пациент с СН, находящийся на стандартной терапии, фактически раз в квартал госпитализируется и ещё раз в квартал вызывает СМП (рис. 1).

При этом внедрение в практику препарата сакубитрил/валсартан позволяет снизить как частоту госпитализаций по причине ХСН, так и количество вызовов СМП, что, согласно результатам рандомизированных клинических исследований и данной работы, отразится как на снижении смертности больных ХСН, так и уменьшит потребление ресурсов здравоохранения.

Заключение

Проведение исследований влияния внедрения новых методов лечения на течение заболеваний в условиях РФ представляет большой интерес и позволяет дополнить данные зарубежных рандомизированных клинических исследований сведениями, отражающими особенности российской популяции пациентов, клинической практики и системы здравоохранения в целом.

Как стало видно из портрета пациента, многие больные с ХСН не охвачены достаточно давно известными препаратами группы АМКР, значительно улучшающими прогноз пациентов с ХСН, что было доказано в многочисленных клинических исследованиях. При этом в последнее время в руках врачей стали появляться новые возможности ведения таких пациентов, например, препарат сакубитрил/валсартан.

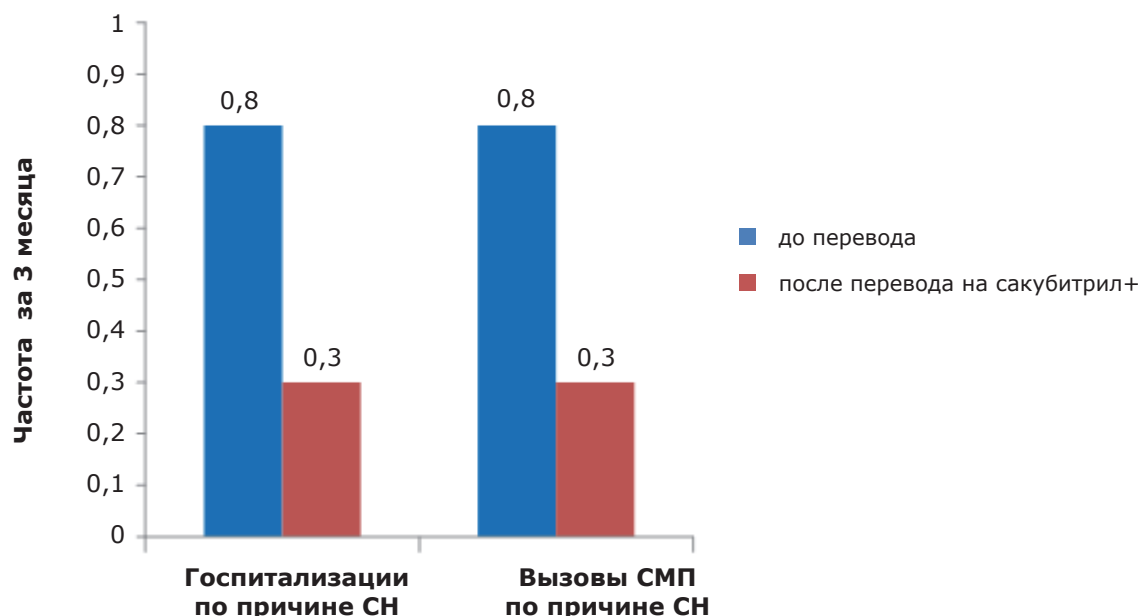


Рис. 1. Предварительные результаты анализа полученных данных

Предварительный анализ полученных нами результатов подтверждает высокую эффективность новой терапевтической тактики с использованием надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан в условиях российского здравоохранения в отношении снижения частоты клинически значимых неблагоприятных событий, а именно

госпитализаций и обращений за скорой медицинской помощью. Это указывает на потенциально благоприятное влияние данной тактики на нагрузку, испытываемую лечебно-профилактическими учреждениями и целесообразность проведения дальнейших исследований, посвящённых данному вопросу.

Литература

1. Bonneux L., Barendregt J.J., Meeter K., et al. Estimating clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: the future rise of heart failure. *Am J Public Health* 1994; 84: 20.
2. Desai A.S., Claggett B.L., Packer M. et al. PARADIGM-HF Investigators. Influence of sacubitril/valsartan (LCZ696) on 30-Day readmission after heart failure hospitalization. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 241—248.
3. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371: 993—1004.
4. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2129.
5. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Паишевич Д.Д., Витер К.В., и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015; 55 (5): 12—21.
6. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Бадин Ю.В., Галявич А.С., и др. Распространённость хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации данные ЭПОХА—ХСН (часть 2). *Журнал Сердечная недостаточность*. 2006; 7 (3): 3—7.
7. Горохова С.Г. и др. О бремени сердечной недостаточности в России. *Лечебное дело*. 2014; 3: 28—32.
8. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов при хронической сердечной недостаточности: показания к назначению и выбор препарата в свете современных знаний. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2015; 1: 21—26.
9. Клинические рекомендации ОССН и РКО. Хроническая сердечная недостаточность (2016 г.). [Электронный ресурс] URL: <http://ossn.ru/news/klinicheskie-rekomendatsii-khronicheskaya-serdechnaya-nedostatochnost/> (дата обращения: 01.12.2017).
10. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016; (8): 7—13. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
11. Pitt B., White H., Nicolau J. et al.; EPHEsus Investigators. Eplerenone reduced mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 425—431.
12. Zannad F., McMurray J.J.V., Henry Krum H. et al. for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med*. 2011; 364: 11—21.

ЦИТИРОВАТЬ:

Серенко К.А., Покровский В.Е.

Предварительные результаты исследования влияния применения надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан на потребление ресурсов системы здравоохранения // Качественная клиническая практика. — 2017. — №4. — С. 53—57.
doi: 10.24411/2588-0519-2017-00030

Недостаточность витамина D и коморбидные состояния у детей 7–16 лет: интеллектуальный анализ данных

Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.^{1,3}, Захарова И.Н.⁴, Малявская С.И.³, Егорова Е.Ю.², Лиманова О.А.², Семёнов В.А.⁵

¹ — ФГУ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, г. Москва

² — ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иваново

³ — ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской, г. Архангельск

⁴ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

⁵ — ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово

Абстракт. Представлены результаты анализа когорты детей и подростков от 7 до 16 лет из центрального и северо-западного регионов России, стоящих на диспансерном учёте ($n=250$). Обеспечены витамином D ($25(\text{OH})\text{D}>30$ нг/мл) не более 6% участников. Диагноз E55 «Недостаточность витамина D» коморбиден с диагнозами бронхиальная астма ($p=0,003856$), заложенность носа ($p=0,003016$), свистящее дыхание ($p=0,000133$), сезонные аллергические риниты ($p<0,00001$), сахарный диабет ($p<10^{-10}$), ожирение ($p<10^{-10}$), а также с повышенным риском травм голеностопного сустава и стопы ($p<10^{-10}$) и сколиоза ($p<10^{-10}$). Представлена схема расчёта дозы витамина D для детей школьного возраста.

Ключевые слова: уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в крови, кросс-секционные исследования, интеллектуальный анализ данных, дети и подростки

Vitamin D deficiency and comorbid conditions in children 7–16 years of age: intelligent data analysis

Gromova O.A.^{1,2}, Torshin I.Yu.^{1,3}, Zakharova I.N.⁴, Malyavskaya S.I.³, Egorova E.Yu.², Limanova O.A.², Grishina T.R.¹, Semyonov V.A.⁵

¹ — Institute of Modern Information Technologies in Medicine, Federal Research Center «Computer Science and Control», RAS

² — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ivanovo State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

³ — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Arkhangelsk

⁴ — Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

⁵ — Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Kemerovo State Medical University» of the Ministry of Healthcare, Kemerovo

Abstract. The results of the analysis of the cohort of children and adolescents 7–16 years old from the central and northwestern regions of Russia ($n=250$) are presented. Levels $25(\text{OH})\text{D}>30$ ng/ml were observed no more than in 6% of participants. The diagnosis E55 «Vitamin D deficiency» was comorbid with diagnoses of bronchial asthma ($P=0.003856$), nasal congestion ($P=0.003016$), wheezing ($P=0.000133$), seasonal allergic rhinitis ($P<0.00001$), diabetes mellitus ($P<10^{-10}$), obesity ($P<10^{-10}$), as well as with an increased risk of ankle/foot injuries ($P<10^{-10}$) and scoliosis ($P<10^{-10}$). A age-dependent scheme for calculating the required dose of vitamin D is presented.

Keywords: $25(\text{OH})\text{D}$ in the blood, cross-sectional studies, data mining, children and adolescents

Автор, ответственный за переписку:

Громова Ольга Алексеевна — д.м.н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА МЗ России; адрес: 153000, Иваново, Шереметевский пр., 8; тел.: +7 (4932) 41-65-25; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Введение

На способность витамина D снижать общую (в том числе инфекционную) заболеваемость одними из первых обратили внимание врачи-педиатры. Ещё в 1960 годах советскими исследователями было отмечено, что назначение витамина D детям раннего возраста (1 мес — 3 года), страдающим рахитом, снижало риск заболеваемости и смертности от бронхопневмонии [1]. Однако ассоциации между недостаточностью витамина D и заболеваемостью детей более старшего возраста остаются малоизученными.

Между тем, низкая концентрация 25(OH)D в сыворотке крови является универсальным фактором риска различных заболеваний и у детей, и у взрослых. Следует особо отметить влияние недостаточности витамина D на липидный состав крови, артериальное давление, когнитивную функцию [2] и риск развития инфекционных и опухолевых заболеваний [3], ожирения, туберкулёза [4] и ОРЗ [5]. Данные доказательной медицины указывают на важность использования препаратов витамина D для профилактики и лечения туберкулёза, хронического бронхита, профилактики инфекций дыхательных путей, в т. ч. вызванных респираторно-синцитиальным вирусом RSV и вирусом гриппа А [6].

Определение концентрации 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови — важный биохимический показатель, отражающий обеспеченность пациента витамином D. Основной причиной дефицита витамина D является дефицит витамина в рационе питания и нарушение всасывания (вследствие мальабсорбции, воспалительных заболеваний кишечника, резекции кишечника, дискинезии желчевыводящих путей, перегруженности рациона насыщенными жирами и др.).

Недостаточность витамина D (уровни 25(OH)D менее 20—30 нг/мл) широко распространена во всём мире, в т. ч. в странах западной Европы. Например, недавнее исследование когорты из 1 006 подростков 12—17 лет показало низкую обеспеченность витамином в 9 странах ЕС. В этом исследовании статус витамина D оценивался как оптимальный (уровни 25-гидроксивитамина D более 30 нг/мл), недостаточный (20—30 нг/мл), дефицитный (10—20 нг/мл) и как тяжёлый дефицит (менее 10 нг/мл). Среднее значение уровней 25-гидроксивитамина D в когорте составило 22,8 нг/мл, причём 80% обследованных характеризовались субоптимальными уровнями (39% — недостаточный, 27% — дефицит, 15% — тяжёлый дефицит) [7]. Таким образом, исследование показало достаточно удручающее положение с обеспеченностью витамином D у подростков живущих, казалось бы, в таких «хорошо обеспеченных» странах как страны — представители ЕС.

Многоцентровое исследование «Родничок» (n=1230), проведённое в 15 регионах России, указало

на крайне низкую обеспеченность витамином D детей 2—3 лет. В то же время, дети до 2 лет, регулярно получавшие витамин D для профилактики рахита, были обеспечены значительно лучше. В частности, дефицит витамина D (уровни 25(OH)D < 20 нг/мл) встречался у 35,2% детей до 6 мес, у 20,4% детей до 1 года, у 45,1% детей в возрасте 2 года и у 62,1% детей в возрасте 3 года [8].

Представляемые в настоящей работе результаты основаны на анализе ИМБД (База Данных Института Микроэлементов) — базы данных (БД) разносторонней медицинской информации для нескольких тысяч пациентов, обследованных в рамках исследовательских программ Московского сотрудничающего центра международного Института Микроэлементов при ЮНЕСКО в течение последних 10 лет. В частности, в ИМБД имеется существенное количество информации о пациентах до 16 лет, у которых при обследовании было проведено определение уровней 25(OH)D в сыворотке крови.

Для анализа комплексных взаимодействий в достаточно сложных данных (тысячи пациентов, тысячи показателей для каждого пациента) были использованы современные методы интеллектуального анализа данных, основанные на теории классификации значений признаков [9—12]. Использование именно этих новейших методов анализа данных связано с тем, что обычные статистические модели, повсеместно используемые для анализа биомедицинских данных, не позволяют проводить исчерпывающего анализа взаимосвязей в больших массивах разнородных признаков описаний (тысячи биомедицинских показателей для пациентов) и большого числа объектов (описания тысяч пациентов).

Материалы и методы

База данных. ИМБД — база данных Московского сотрудничающего центра международного Института микроэлементов при ЮНЕСКО. ИМБД содержит медицинскую информацию для нескольких тысяч пациентов, обследованных в рамках исследовательских программ за последние 15 лет. Для каждого пациента в ИМБД вводится такая информация, как демографические параметры, род занятий, антропометрия, состояние сердечно-сосудистой системы, оценка физической активности, употребление алкоголя и курение табака детьми и/или родителями, стандартный и биохимический анализы крови (в том числе глюкоза, инсулин, С-пептид, гликированный гемоглобин, витамины), медицинский анамнез (в том числе эндокринологический, дерматологический, урологический и др.), коморбидные диагнозы, приём фармакологических препаратов, оценки потребления различных витаминов, макро- и микроэлементов по опросникам и по дневникам диеты.

Методика забора крови и определение уровней 25(ОН)D3

Кровь бралась натошак в стерильную пробирку Vacuette® с активатором свёртывания и гелем для получения сыворотки. Сразу же после помещения крови в пробирку производилось перемешивание (перевернуть пробирку 5—10 раз) без встряхивания, т.к. резкое смешивание вызывает пенообразование и гемолиз. Не позднее 1 ч с момента взятия крови проводилось центрифугирование при 1800 g, 10 мин при комнатной температуре. Во 2-ю пробирку отбиралось не менее 0,5 мл сыворотки. Для длительного хранения пробы замораживались при -20°C , без повторного замораживания. Уровни 25(ОН)D3 определялись методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) на анализаторе Liaison DiaSorin Pleutschland GmbH, Germany с использованием набора реактивов Liaison 25 OH Vitamin D Total Assay (кат. номер 310600). В зависимости от установленного уровня 25(ОН)D3 в сыворотке крови выделялись следующие подгруппы детей по уровню обеспеченности: <10 нг/мл — авитаминоз (тяжёлый дефицит), $10\text{—}20$ нг/мл — дефицит, $20\text{—}29$ нг/мл — недостаточность.

Методы интеллектуального анализа данных

Для стандартной обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчёт числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия Хи-квадрат, Т-критерия Вилкоксона—Манна—Уитни и теста Стьюдента. Использовалась прикладная программа STATISTICA 6.0 и электронные таблицы Microsoft Excel.

Помимо стандартных методов статистики, в ходе анализа данных скрининга были использованы новые математические подходы для установления интервалов информативных значений численных показателей, нахождение метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования и построения метрических карт [11, 12].

Установление интервалов информативных значений численных показателей состояний пациентов. Диагностические критерии в медицине формируются как совокупности логических правил «если... то...» и других, т. е. врачи-исследователи, как правило, сводят диагностические критерии к некоторой бинарной форме (например, «температура выше или равна 37°C » — «температура ниже 37°C », «уровни гемоглобина ниже 100 г/л» «гемоглобин более 100 г/л») или комбинациям нескольких бинарных признаков («гемоглобин ниже 130 г/л, у мужчин,

возраст более 70 лет»). Поэтому, при анализе данных необходимо проведение некоторой процедуры разбиения значений численных показателей на интервалы информативных значений (т. н. факторизация).

Таким образом, после сбора данных исследования каждый пациент характеризуется набором описаний — клиническими симптомами, демографическими, биохимическими и другими параметрами. Пусть T — исходная таблица данных описаний n пациентов, в которой каждая строка соответствует массиву данных из m признаков о состоянии конкретного пациента; $\mathbf{r}_\lambda = (r_{\lambda 1}, r_{\lambda 2}, \dots, r_{\lambda m})$ — λ -й вектор размерности факторизации, $\lambda=1..L$ и X_λ — λ -ая факторизованная таблица бинарных описаний. Факторизирующей функцией φ_λ назовём отображение $\varphi(\mathbf{r}_\lambda): X_\lambda = \varphi(\mathbf{r}_\lambda, T)$. Определим операцию конкатенации матриц описаний « $X_1 \cup X_2$ » как теоретико-множественное объединение столбцов матриц X_1 и X_2 . Тогда $X = \bigcup X_\lambda = \{x_{ij}\}$ — таблица элементарных бинарных описаний пациентов над заданным $\{\mathbf{r}_\lambda\}$, в которой x_{ij} — значение i -го элементарного бинарного описания j -го пациента.

Очевидно, что бинарные признаки в X соответствуют интервалам информативных значений, а элементы вектора \mathbf{r}_λ задают число этих интервалов. При факторизации на основе установления интервалов типичных значений, функция $\varphi(\mathbf{r}_\lambda)$ определяется как композиция элементарных факторизирующих функций

$$\varphi(\mathbf{r}_\lambda) = \prod_{k=1}^m \varphi_\lambda(\mathbf{r}_k),$$

причём каждая из элементарных функций $\varphi_\lambda(r_i)$ построена так, что строит интервалы значений на основе выделения максимумов частоты распределения значений k -го признака таблицы T при заданном числе информативных интервалов (т. е. r_k). В настоящей работе r_k вычислялось автоматически как плато максимальной длины на графике распределения числа получаемых интервалов в зависимости от шага разбиения.

Нахождение метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования. Одной из основных проблем анализа биомедицинских данных является адекватное проведение мультипараметрического анализа, что связано с эффектами т. н. «множественного тестирования» (термин математической статистики) или «смешивания эффектов различных факторов» (биостатистика). В настоящей работе использован подход, основанный на фундаментальной концепции метрики (в математике, метрика — функция измерения расстояния между точками, которая удовлетворяет аксиоме треугольника). «Точками» в данном случае являются изученные параметры пациентов. Набор точек с заданной метрикой называется метрической конфигурацией. Измеряя попарные расстояния между этими точками, становится возможным установление метрических сгущений (кластеров близко лежащих точек) и, затем, по-

строение метрических карт (проекций метрических конфигураций на плоскость), которые являются наглядными диаграммами, отражающими весь массив исследованных корреляций биомедицинских параметров. Ниже приведены краткое описание алгоритма поиска метрических сгущений на основе ρ -сетей, выбор вершин ρ -сети, построение метрической конфигурации как матрицы попарных расстояний и процедур поиска собственно метрических сгущений.

Пусть X — таблица элементарных бинарных описаний пациентов, в которой каждый из пациентов описывается набором из N признаков. Будем считать каждый из признаков точкой в пространстве соответствующей размерности, тогда $X = \{x_1, \dots, x_N\}$ — множество, состоящее из N точек. Задана метрика $\rho_{ij} = \rho(x_i, x_j)$, определённая на всех парах точек из X .

Метрическим сгущением называется множество близких, в смысле заданной метрики, точек, образующих компактные области.

Полученные в работах [9, 10] результаты позволили разработать семейство новейших алгоритмов поиска сгущений (или т. н. «алгоритмов кластеризации»), которые основаны на «восстановлении» множества по компонентам его проекции на оси метрической конфигурации. Параметрами произвольного алгоритма из этой группы являются способ вычисления значений метрики ρ_{ij} и распределение σ . Алгоритмы могут отличаться друг от друга используемым определением обобщённой плотности η , способом построения непрерывных представлений i -спектров $\{\gamma_i^\sigma(r)\}$ (осуществляемым, причём, с точностью до σ), способом выбора окрестности точки при анализе сгущений, способом выбора границ «сгущений» (или, наоборот, «разрежений»), критериями оценки качества набора сгущений и др.

В целом, алгоритм данного семейства строится следующим образом. На первом шаге алгоритма, при заданном распределении σ -изоморфизма, для каждой i -ой точки ρ -конфигурации α вычисляются i -спектры $\{F_i(r) = \gamma_i(r)\}$, их непрерывные представления $\{F_i(r) = \gamma_i^\sigma(r)\}$ и профили обобщённой плотности $\{\eta_i(r) = F_i'(r) = f_i(r)\}$. i -Спектром называется функция $\gamma_i(r)$, которой соответствует подстановка

$$\gamma_i = ((\rho_{ij1}, |\hat{O}_i(\alpha, \rho_{ij1})|/N), \rho_{ij1} \leq \rho_{ij2} \leq \dots \leq \rho_{ijN}),$$

где $\hat{O}_i(\alpha, x) = \{j \in \alpha \mid \rho_{ij} \leq x\}$ — замкнутая сферическая x -окрестность i -ой точки в α .

На втором шаге, для каждой точки находится соответствующее множество \hat{S}_j — множество множеств S_{ik} , в которые входит j -ая точка α , $\hat{S}_j = \{S_{ik} \mid j \in S_{ik}\}$. Множества S_{ik} определяются как

$$S_{ik} = \{s_{ikm} = j \mid \rho_{ij} \in \pi_{ik}, m = 1..n_{ik}, j = 1..N\}, \text{ где } n_{ik} = |S_{ik}|, \text{ а множества } \{\pi_{ik}\} \text{ представляют собой множества интервалов, локализирующих пики обобщённой плотности } \eta_i(r) \text{ на } i\text{-ой оси. Множества } p_i = \{\pi_{ik}\} = \{[lb(r_k, \kappa_{i,\min}) \dots rb(r_k, \kappa_{i,\min})] \mid r_k \in \kappa_{i,\max}\}, k = 1..|\kappa_{i,\max}| \text{ вычисляются с использованием функ-}$$

ции выделения элемента множества κ , ближайшего к r слева,

$$lb(r, \kappa) = a \in \kappa, a < r \mid \forall b \in \kappa, b < r : r - b > r - a,$$

функции выделения элемента множества κ , ближайшего к r справа,

$$rb(r, \kappa) = a \in \kappa, a > r \mid \forall b \in \kappa, b > r : b - r > a - r.$$

Множества $\kappa_{i,\min}$ и $\kappa_{i,\max}$ вычисляются на основании определённых на первом этапе профилей обобщённой плотности $\{\eta_i(r) = F_i'(r) = f_i(r)\}$,

$$\kappa_{i,\min} = \{r \in R \mid (\eta_i'(r) = 0) \wedge (\eta_i''(r) > 0)\}, \text{ а множество координат всех максимумов обобщённой плотности — как } \kappa_{i,\max} = \{r \in R \mid (\eta_i'(r) = 0) \wedge (\eta_i''(r) < 0)\}.$$

На третьем шаге, на основании множества $\{\hat{S}_j\}$ находится множество $X_\alpha = \{\chi_j = |\hat{S}_j|/N\}$, каждый элемент которого является оценкой того, насколько часто j -ая точка входит в пики плотности (и, потенциально, входит в сгущение). Строится упорядоченное множество \hat{I}^-X_α , в котором точки α расположены по убыванию значений оценок $|\hat{S}_j|/N$. Одновременно, для каждой точки в списке \hat{I}^-X_α определяется система β -окрестностей $\hat{O}_\beta(j, r)$ и находится соответствующее зерно, $\hat{O}_\beta(j, 0)$. Альтернативно, возможно вычислить значения $B_\alpha = \{\frac{1}{N} \sum \lambda_i(j), i = 1..N\}$, где $\lambda_i(j)$ оценивает выполнимость условия вхождения j -ой точки в максимум обобщённой плотности i -ой оси, $\lambda_i(j) = (\exists r \in \kappa_{i,\max} \mid \sigma(|r - \rho_{ij}|) < 1)$ и провести упорядочение точек и зёрен по списку \hat{I}^-B_α . Далее, на основании упорядоченного списка зёрен и окрестностей $\hat{O}_\beta(j, r)$ строится дерево возможных (ξ, γ) -разбиений [10] точек α и на основании тех или иных критериев оценки качества набора сгущений проводится анализ дерева возможных (ξ, γ) -разбиений. Пример реализации такого алгоритма нахождения сгущений посредством итеративной процедуры более подробно описан в работах [11, 12].

Построение метрических карт. Как было указано выше, карта метрической конфигурации или метрическая карта является наглядной диаграммой, отражающей весь массив исследованных корреляций. С математической точки зрения, метрическая карта представляет собой проекцию метрической конфигураций на плоскость. Эта проекция осуществляется на основе определённой ранее матрицы D расстояний точек ρ -сети то остальных точек. Посредством гомоморфного преобразования метрическая конфигурация (X, ρ) , описанная матрицей D , проецируется в декартово пространство R^n размерности n . Подпространство $R^3 \subseteq R^n$, построенное на двух главных вершинах ρ -сети и содержит искомую проекцию исследуемой метрической конфигурации на плоскость.

Результаты и обсуждение

Из массива данных, имеющихся в ИМБД, была выделена когорта из 250 детей и подростков в возрасте от 7 до 16 лет, которые стоят на диспансерном учёте в связи с различными хроническими заболеваниями и у

которых были измерены уровни 25-гидроксивитамина в сыворотке крови. Большинство обследованных (71%) проживали в городах центрального и северо-западного регионов России (Москва, Санкт-Петербург, Архангельск, Иваново, Владимир, Кострома).

Установлено, что средние уровни 25-гидроксивитамина D в группе обследованных детей 7–16 лет ($n=250$) составили $17,2 \pm 8,9$ нг/мл. При этом не было обнаружено достоверных различий между различными возрастными группами детей. В соответствии с используемыми международными нормами диапазон нормы уровней 25-гидроксивитамина D составляет 30–80 нг/мл, уровни 20–30 нг/мл соответствуют умеренному дефициту, 10–20 нг/мл — выраженному дефициту, а уровни менее 10 нг/мл — тяжёлому дефициту. Таким образом, средние уровни гидроксивитамина D $17,2 \pm 8,9$ нг/мл уже указывают на существенное преобладание дефицита витамина D среди детей 7–16 лет.

Тяжёлый дефицит витамина D (<10 нг/мл) был установлен у 5% обследованных детей, выраженный дефицит — у 59% обследованных, умеренный дефицит (20–30 нг/мл) — у 30% обследованных. Таким образом, в когорте обследованных нами детей и подростков от 7 до 16 лет адекватно обеспечены витамином D не более 6% обследованных.

Далее представлены результаты анализа взаимодействий между уровнями витамина D в сыворотке крови

и показателями состояния здоровья детей. Сложный характер взаимодействий между обеспеченностью витамином D, метаболизмом тканей и связанными с нарушениями метаболизма различными патологиями обусловил применение в настоящей работе современного метода интеллектуального анализа данных — метода метрических сгущений и метрических карт.

Анализ результатов исследования методом метрических сгущений показал, что у детей 7–16 лет дефицит витамина D достоверно ассоциирован с бронхиальной астмой и с коморбидными ей патологическими состояниями (заложенность носа, свистящее дыхание, другие сезонные аллергические риниты), а также с нарушениями метаболизма (инсулиннезависимый сахарный диабет, ожирение), с повышенным риском травм голеностопного сустава и остеохондропатиями.

Метрическая карта исследования представляет каждый из исследованных параметров точкой на плоскости. Расстояние между каждой парой точек пропорционально статистической значимости взаимодействия между соответствующими показателями. Соответственно, кластеры (сгущения) на метрической карте исследования отражают степень корреляции между группами параметров. Анализ метрической карты настоящего исследования позволил установить наличие двух сгущений (кластеров) взаимодействий между исследованными показателями (рис. 1).



Рис. 1. Сгущения (кластеры), установленные на метрической карте настоящего исследования, описывающие медико-биологические эффекты витамина D группы детей 7–16 лет ($n=250$)

Примечание: Точки на метрической карте отображают параметры, собранные в ходе исследования. Расстояния между точками отражают степень статистической значимости взаимодействия исследуемых показателями: чем ближе точки, тем сильнее ассоциация между соответствующими показателями

Анализ метрической карты исследования (см. рис. 1) показал, что в обследованной группе детей 7—16 лет с недостаточностью витамина D (25(OH)D < 20 нг/мл) были достоверно ассоциированы 11 диагнозов (табл. 1). Недостаточность витамина D достоверно ассоциирована с бронхиальной астмой и с коморбидными ей патологическими состояниями (длительно и часто болеющие, свистящее дыхание, другие сезонные аллергические риниты, табл. 2), с нарушениями метаболизма (инсулиннезависимый

Таблица 1

Частота встречаемости диагнозов, достоверно ассоциированных с недостаточностью витамина D (25(OH)D < 20 нг/мл) в группе детей 7—16 лет (n=250)

Диагноз	n	%
Часто и длительно болеющие ОРЗ	55	22
R09.81 Заложенность носа	23	9,2
J45 Астма (бронхиальная астма)	22	8,8
M41 Сколиоз	14	5,6
E66.9 Ожирение неуточненное	9	3,6
E11 Инсулиннезависимый сахарный диабет	8	3,2
J30.2 Другие сезонные аллергические риниты	8	3,2
R06.2 Свистящее дыхание	6	2,4
E88.9 Нарушение обмена веществ неуточненное	6	2,4
X50.0XX Перенапряжение и резкие или повторяющиеся движения	4	1,6
S99.9 Травма голеностопного сустава и стопы неуточненная	3	1,2

сахарный диабет, ожирение), с повышенным риском травматизации (табл. 3).

Проведённый анализ позволил выявить кластер взаимодействий между недостаточностью витамина D и J45 бронхиальной астмой (ОР 10,33, 95% ДИ — 1,45—73,52, $p=0,003856$) и тяжестью протекания астмы по 4-балльной шкале (недостаточность витамина — $1,8 \pm 1,7$ балла, контроль — $0,7 \pm 0,6$ балла, $p=0,00014$). Также недостаточность витамина D была достоверно ассоциирована с более высоким риском состояний R09.81 Заложенность носа (ОР 10,77, 95% ДИ — 1,51—76,70, $p=0,003016$), R06.2 свистящее дыхание (ОР 21,43, 95% ДИ — 2,20—208,83, $p=0,000133$), J30.2 Другие сезонные аллергические риниты (ОР 30,42, 95% — ДИ 4,25—217,62, $p=6,3 \cdot 10^{-8}$), длительно и часто болеющий ОРЗ ($p=5,5 \cdot 10^{-10}$, рис. 2).

Очевидно, что весьма выраженная ассоциация недостаточности витамина D и бронхиальной астмы у детей связана также с ассоциациями между недостаточностью витамина D и приёмом фармакологических средств (β -адренергические бронходилататоры, $p=0,0099$, кортикостероидные спреи, $p=4,15 \cdot 10^{-10}$, интраназальные стероиды, $p=0,000152$). Также были установлены статистические ассоциации недостаточности витамина D с приёмом сальбутамола ($p=0,000078$), будесонида ($p=7,32 \cdot 10^{-19}$), монтелукаста ($p=3,91 \cdot 10^{-15}$) перорально; флутиказона ($p=0,000319$) и беклометазона ($p=9,52 \cdot 10^{-12}$) — интраназально.

Витамин D — важный фактор антибактериальной и противовирусной защиты. В литературе наиболее хорошо изучена роль витамина D в противотуберкулёзном иммунитете [4]. В нашем исследовании паци-

Таблица 2

Статистически достоверные ассоциации между недостаточностью витамина D, патологическими состояниями, коморбидными с бронхиальной астмой, и приёмом различных фармакологических препаратов

Показатель	P 0,003856	Норма 8,8%	Нед. D 50%	Риск	
				ОР	95% ДИ
J45 Астма (бронхиальная астма)				10,33	1,45—73,52
Балл тяжести астмы (0—4 балла)	0,00014	$0,7 \pm 0,6$	$1,8 \pm 1,7$	—	—
R09.81 Заложенность носа	0,003016	8,5%	42%	10,77	1,51—76,70
R06.2 Свистящее дыхание	0,000133	1,5%	20%	21,43	2,20—208,83
J30.2 Другие сезонные аллергические риниты	$6,36 \cdot 10^{-8}$	3,2%	57%	30,42	4,25—217,62
Длительно и часто болеющий ОРЗ	$5,5 \cdot 10^{-10}$	2,5%	46%	39,18	5,47—280,87
Сальбутамол	0,000078	5,4%	40%	17,41	2,44—124,16
Беклометазон интраназальный	$9,5 \cdot 10^{-12}$	0,5%	25%	62,98	6,30—629,27
Будесонид	$7,3 \cdot 10^{-19}$	0,3%	30%	106,82	10,42—1090
Флутиказон интраназальный	0,000319	1,7%	29%	19,29	1,98—187
Монтелукаст	$3,9 \cdot 10^{-15}$	1,6%	44%	61,37	8,52—442
β -адренергические бронходилататоры	0,0099	10,4%	39%	8,61	1,21—61,26
Кортикостероидные спреи	$4,2 \cdot 10^{-10}$	0,6%	27%	53,24	5,36—528,85
Интраназальные стероиды	0,000152	5,8%	43%	16,20	2,27—115,48

Примечание: «Нед. D» — недостаточность витамина D; «риск» — изменение риска патологического состояния при недостаточности витамина D; ОР — относительный риск, 95% ДИ — 95% достоверный интервал

ентов с туберкулёзом не наблюдалось. Однако были установлены ассоциации между сниженными уровнями 25(ОН)D в сыворотке крови и повышенной восприимчивостью у детей и подростков к стафилококкам. Сниженные уровни 25(ОН)D были ассоциированы с резистентностью стафилококков к антибиотикам (пациенты с резистентностью — $16,1 \pm 9,02$ нг/мл, контроль — $23,11 \pm 10,48$ нг/мл, $p=0,059$) и с наличием энтеротоксинов стафилококков в крови пациентов (пациенты с энтеротоксинами — $12,33 \pm 8,72$ нг/мл, контроль — $24,85 \pm 9,74$ нг/мл, $p=0,008$).

Установлены достоверные ассоциации между недостаточностью витамина D и метаболическими нарушениями у детей (табл. 3). Недостаточность витамина D соответствовала существенному повышению риска следующих диагнозов: E66.3 Ожирение ($p < 10^{-10}$, ОР — 92,53, 95% ДИ — 9,10—940), E88.9 Нарушение обмена веществ неуточнённое ($p < 10^{-10}$, ОР — 138,97, 95% ДИ — 13,30—1452). Существование выраженной ассоциации между недостаточностью витамина D и диагнозом E11 Инсулиннезависимый диабет ($p < 10^{-10}$ ОР — 47,70, 95% ДИ — 4,82—47,22)

Таблица 3

Статистически достоверные ассоциации между недостаточностью витамина D и патологическими состояниями, связанными с нарушениями метаболизма

Показатель	P	Норма, %	Нед. D, %	Риск	
				ОР	95% ДИ
E11 Инсулиннезависимый сахарный диабет	$<10^{-10}$	0,7	27,0	47,70	4,82—472
E88.9 Нарушение обмена веществ неуточнённое	$<10^{-10}$	0,2	26,0	138,97	13,30—1452
E66.9 Ожирение неуточнённое	$<10^{-10}$	0,6	47,0	166,16	22,51—1226
E66.3 Ожирение	$<10^{-10}$	0,4	23,0	92,53	9,10—940
Метформин	$<10^{-10}$	0,1	29,0	278,27	24,57—3152
Антидиабетические препараты из группы бигуанидов	$<10^{-10}$	0,2	21,0	173,79	16,29—1853
X50.0 Перенапряжение и резкие или повторяющиеся движения	$<10^{-10}$	0,6	28,0	51,26	5,17—508
S99.9 Травма голеностопного сустава и стопы неуточнённая	$<10^{-10}$	0,2	27,0	154,44	14,64—1628
M41 Сколиоз	$<10^{-10}$	0,2	25,0	173,79	16,29—1853

Примечание: «Нед. D» — недостаточность витамина D; «риск» — изменение риска патологического состояния при недостаточности витамина D; ОР — относительный риск, 95% ДИ — 95% достоверный интервал

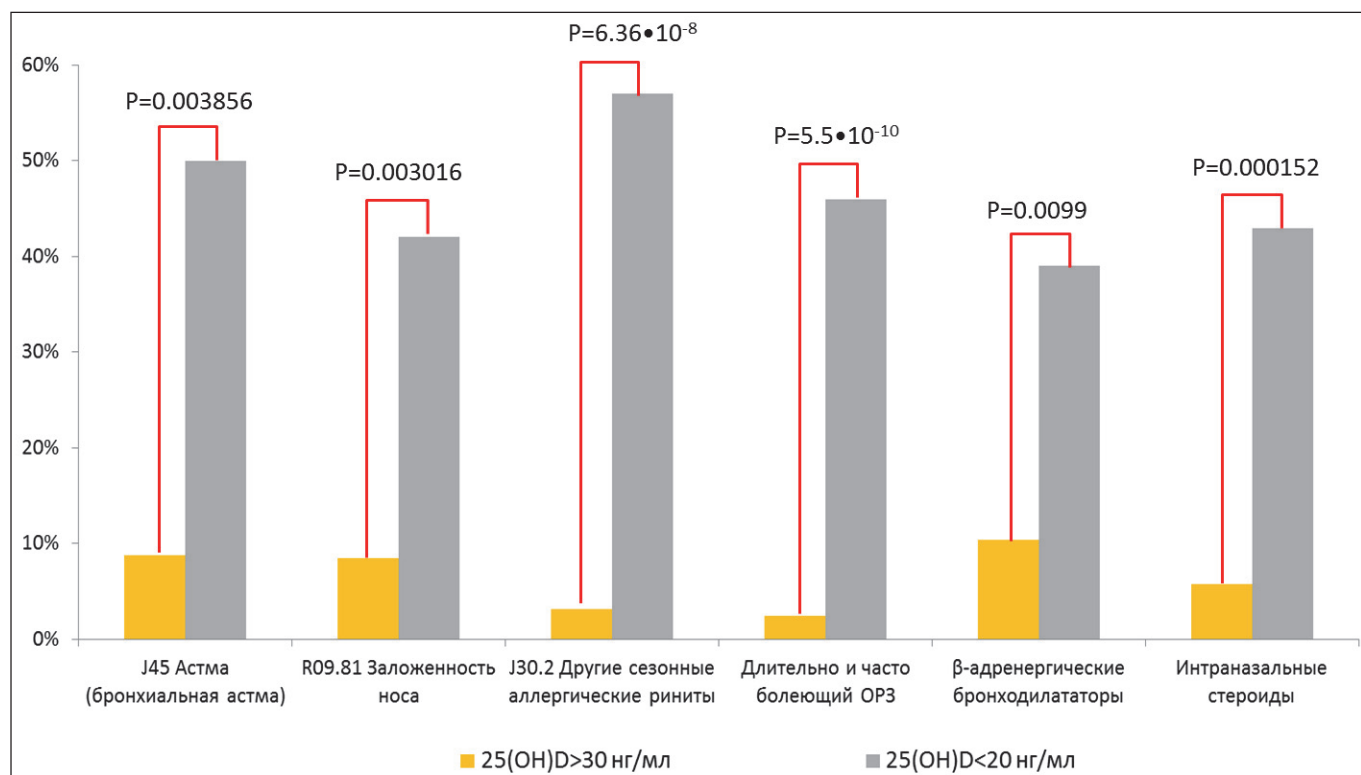


Рис. 2. Статистически достоверные ассоциации между недостаточностью витамина D и патологическими состояниями, коморбидными с бронхиальной астмой

делает вполне очевидными ассоциации с приёмом метформина и других бигуанидов ($p < 10^{-10}$).

Количественный анализ уровней 25(ОН)D в сыворотке крови подтвердил описанные выше ассоциации между недостаточностью витамина D и ожирением и также указал на дозозависимый характер корреляций между уровнями 25(ОН)D и соответствующими антропометрическими показателями. Дозозависимый характер был особенно выражен в корреляции между уровнями 25(ОН)D и массой тела ($p = 0,05$).

Данные литературы подтверждают, что недостаточная обеспеченность детей витамином D действительно ассоциирована с ожирением, высоким ИМТ, инсулинорезистентностью и толерантностью к глюкозе. Адекватная обеспеченность витамином D улучшает метаболический контроль и соответствует снижению заболеваемости сахарным диабетом [2]. Заметим, что в кластер метаболических нарушений, ассоциированных с недостаточностью витамина D, также попали состояния, связанные с нарушениями метаболизма соединительной ткани. Витамин D является одним из важнейших нутрициальных и гормональных факторов, поддерживающих метаболизм соединительной ткани [2].

В настоящем исследовании недостаточность витамина D была достоверно ассоциирована с диагнозом S99.9 Травма голеностопного сустава и стопы неуточнённая ($p < 10^{-10}$, ОР — 154,44, 95% ДИ — 14,64—1628,89) и с диагнозом M41 Сколиоз ($p < 10^{-10}$, ОР — 173,79, 95% ДИ — 16,29—1853). Важно подчеркнуть, что ассоциация недостаточности витамина D с травматизацией голеностопного сустава включала и ассоциацию с показателем X50.0 Перенапряжение и резкие или повторяющиеся движения из раздела «Внешние причины заболеваемости» классификации МКБ-10 ($P < 10^{-10}$, ОР — 51,26, 95% ДИ — 5,17—508,53). Данное сочетание диагнозов показывает, что на фоне хронической недостаточности витамина D резко возрастает риск травматизации голеностопного сустава ребёнка при условии резких внешних нагрузок (например, занятий физической культурой).

Патологии соединительной ткани, которая является структурной основой всех систем организма, имеют непосредственное отношение к нагрузке детей различными сочетаниями коморбидных патологий. Очевидно, что нарушение метаболизма соединительной ткани, происходящее в результате недостаточности витамина D, имеет системный характер и одновременно затрагивает несколько систем органов. В настоящей работе были установлены статистически достоверные ассоциации между недостаточностью витамина D и показателями коморбидности состояний (табл. 4).

Так, недостаточность витамина D достоверно ассоциирована с повышением числа визитов к врачу (недостаточность витамина D — $10,4 \pm 4,3$ визитов/год (как правило, по причине ОРЗ), контроль — $2,1 \pm 2,0$

визитов/год, $p < 10^{-10}$, рис. 3) и с более высоким числом коморбидных состояний, выявленных у одного и того же пациента (недостаточность витамина D — $4,0 \pm 3,0$ состояний, контроль — $1,2 \pm 1,0$ состояний, $p = 0,008$). С увеличением числа визитов к врачу и с более высокой «болезненностью» детей 7—16 лет были также ассоциированы более частое назначение ВМК (недостаточность витамина D — 75%, контроль — 1,4%, $p < 10^{-10}$), в т. ч. на основе холекальциферола (недостаточность витамина D — 25,0%, контроль — 0,3%, $p = 7,3 \cdot 10^{-19}$).

Следует отметить, что в комплексе ассоциаций между недостаточностью витамина D и показателями коморбидности состояний пациента имело значение именно число коморбидных состояний, а не какие-то конкретные сочетания диагнозов. Частота встречаемости пациентов с конкретными сочетаниями диагнозов (парных, тройных и др.) были крайне низки в исследованной выборке (не более 1% от всех обследованных детей). Иначе говоря, *недостаточность витамина D у детей и подростков была ассоциирована с более высокой суммарной нагрузкой коморбидными состояниями.*

О компенсации дефицита витамина D у детей

Результаты настоящего исследования показывают, что среди детей 7—16 лет не более чем 6% обеспечены витамином D (т. е. уровень 25(ОН)D в сыворотке крови составляет 30 нг/мл или выше). При этом сниженная обеспеченность витамином D ассоциирована с обширным комплексом патологий, включая бронхиальную астму, аллергические риниты, сахарный диабет и др. Эти результаты указывают на насущную необходимость регулярного использования дотаций витамина D для детей 7—16 лет.

Имеющаяся доказательная база указывает на эффективность более высоких доз витамина D длительными курсами (для детей старше 1 года — не менее 800 МЕ/сут постоянно в течение года, без перерыва на летний период). Например, анализ результатов исследований по применению витамина D в терапии бронхиальной астмы, бронхообструкции, ОРВИ, отита, туберкулёза, атопического дерматита показал, что эффективной дозой витамина D для детей в возрасте 0—1 мес является 740 МЕ/сут, а с каждым годом жизни результативная дозировка повышается, в среднем, на +93 МЕ/сут [13]. При использовании таких дозировок витамина D не будет наблюдаться побочных эффектов, а заболеваемость детей будет снижаться [14].

Заключение и выводы

Адекватная обеспеченность витамином D принципиально важна для поддержания здоровья детей и подростков. В оценке ролей витамина D у детей школьного возраста на первый план выходит не

Таблица 4

Статистически достоверные ассоциации между недостаточностью витамина D и показателями коморбидности состояний пациента

Показатель	P	Норма	Нед. D	Риск	
				ОР	95% ДИ
Число визитов к врачу за последний год	$<10^{-10}$	$2,1 \pm 2,0$	$10,4 \pm 4,3$	—	—
Число коморбидных состояний	0,00801	$1,2 \pm 1,0$	$4,0 \pm 3,0$	—	—
Назначен приём ВМК	$<10^{-10}$	1,4%	75,0%	209,49	21,48—2043,54
Назначен холекальциферол	$7,3 \cdot 10^{-19}$	0,3%	25,0%	106,82	10,42—1095,46

Примечание: «Нед. D» — недостаточность витамина D; «риск» — изменение риска патологического состояния при недостаточности витамина D; ОР — относительный риск, 95% ДИ — 95% достоверный интервал

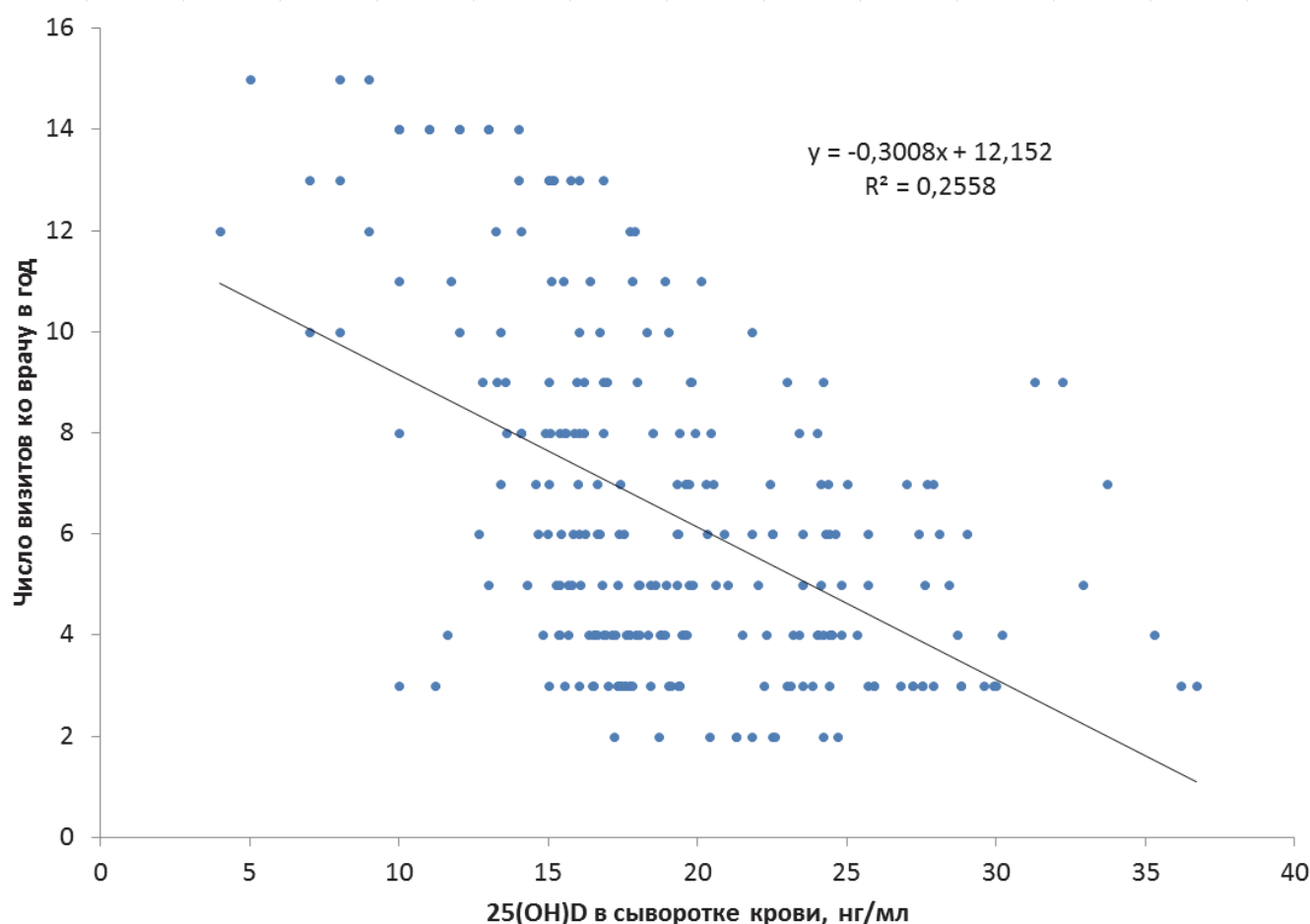


Рис. 3. Корреляция между уровнями 25(OH)D в сыворотке крови и числом визитов к врачу

терапия рахита, а поддержание антиинфекционно-го иммунитета, липидного обмена, профилактика бронхиальной астмы, ожирения, ранней гипертонии, опухолевых заболеваний, сколиоза и др. В настоящей работе представлены результаты анализа базы данных ИМБД на предмет обеспеченности витамином D когорты детей и подростков от 7 до 16 лет из центрального и северо-западного регионов России ($n=250$). Результаты проведенного исследования позволили установить, что обеспечены витамином D ($25(\text{OH})\text{D} < 30$ нг/мл) не более 6% детей 7—16 лет. Анализ результатов исследования методами тео-

рии классификации значений признаков показал, что у детей 7—16 лет недостаточность витамина D достоверно ассоциирована, с одной стороны, с бронхиальной астмой (J45 по МКБ—10, $p=0,003856$, ОР — 10,33, 95% ДИ — 1,45—73,52) и коморбидными ей патологическими состояниями: R09.81 Заложенность носа ($p=0,003016$), R06.2 Свистящее дыхание ($p=0,000133$), J30.2 Другие сезонные аллергические риниты ($p<0,00001$). С другой стороны, были установлены статистически достоверные ассоциации между недостаточностью витамина D и патологическими состояниями, связанными с такими нарушениями

метаболизма как E11 Инсулиннезависимый сахарный диабет ($p < 10^{-10}$, ОР — 47,70, 95% ДИ — 4,82—472,22), E66.3 Ожирение ($p < 10^{-10}$), E88.9 Нарушение обмена веществ неуточненное ($p < 10^{-10}$), а также с повышенным риском S99.9 Травмы голеностопного сустава и стопы ($p < 10^{-10}$, ОР — 154,44, 95% ДИ — 14,64—1628,89) и M41 Сколиоз ($p < 10^{-10}$). У детей школьного возраста недостаточность витамина D ассоциирована с 3-кратным возрастанием числа коморбидных состояний, выявленных у одного

и того же пациента ($p = 0,008$), т. е. с существенным возрастанием коморбидной нагрузки на организм ребёнка. Таким образом, для детей школьного возраста показан регулярный приём препаратов витамина D, что, во-первых, позволяет компенсировать повсеместно распространённый дефицит, а, во-вторых, снизить общую заболеваемость детей.

Работа выполнена при поддержке гранта 15—07—04143 Российского фонда фундаментальных исследований.

Литература

1. Zhuravskaya E.L. Effect of rickets prevention on bronchopneumonia morbidity and mortality in children during the 1st year of life in rural areas. *Pediatr Akus Ginekol.* 1962; 5: 32—3.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D — смена парадигмы. М.: ГЭОТАР—Медиа, 2017; ISBN: 978—5—9704—4058—2, 568.
3. Gallicchio L., Helzlsouer K.J., Chow W.H. et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and the risk of rarer cancers: Design and methods of the Cohort ConsortMEM Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol.* 2010 Jul 1; 172 (1):10—20.
4. Davies P.D. A possible link between vitamin D deficiency and impaired host defence to Mycobacterium tuberculosis. *Tubercle.* 1985 Dec; 66 (4): 301—6.
5. Sundaram ME, Coleman LA. Vitamin D and influenza. *Adv Nutr.* 2012; 3 (4): 517—25. doi: 10.3945/an.112.002162.
6. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Учайкин В.Ф., Егорова Е.Ю., Томилова И.К., Гилельс А.В. Роли витамина D в регуляции иммунитета, профилактике и лечении инфекционных заболеваний у детей. *Медицинский Алфавит*, 2017.
7. Béghin L., Huybrechts L., Vicent•10—Rodríguez G., De Henaauw S., Gottrand F., Gonzales—Gross M., Dallongeville J., Sjström M., Leclercq C., Dietrich S., Castillo M., Plada M., Molnar D., Kersting M., Gilbert C.C., Moreno L.A. Main characteristics and participation rate of European adolescents included in the HELENA study. *Arch Public Health*, 2012 Jun 19; 70 (1): 14. doi: 10.1186/0778—7367—70—14.
8. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малявская С.И., Вахлова И.В., Шуматова Т.А., Романцова Е.Б., Романюк Ф.П., Климов Л.Я., Елкина Т.Н., Пирожкова Н.И., Колесникова С.М., Курьянинова В.А., Васильева С.В., Мозжухина М.В., Евсеева Е.А. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России (результаты многоцентрового исследования — зима 2013—2014 гг.). *Вопросы фармакоэпидемиологии*, 2014; 75—80.
9. Torshin I.Y. and Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: Factorization approach. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2017; 27: 16. doi:10.1134/S1054661817010151.
10. Torshin I.Y. and Rudakov K.V. “On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties,” *Pattern Recogn. Image Anal.* 2016; 26: 483. doi:10.1134/S1054661816030202.
11. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустливая У.Е., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Лиманова О.А., Федотова Л.Э., Грачева О.Н., Никифорова Н.В., Сатарина Т.Е., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Кураמיшина Д.Б., Новикова Л.Б., Лисицына Е.Ю., Керимкулова Н.В., Владимирова И.С., Чекмарева М.Н. с соавт. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013; 6 (259): 116—129.
12. Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Владимирова И.С., Торшин И.Ю., Громова О.А. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных. *Земский Врач*, 2013; 2 (19): 34—38.
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Спиричев В.Б., Лиманова О.А., Боровик Т.Э., Яцык Г.В. О дозировании витамина D у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (1): 38—47. DOI:10.15690/vsp.v14i1.1261
14. Громова О.А., Торшин И.Ю., Егорова Е.Ю., Быков А.Т., Гоголева И.В. Коррекция дефицита витамина D — здоровьесохраняющая технология для всей семьи, Современная поликлиника. 2016; 2, Медицинский алфавит. 2016; 16 (279): 18—25.

ЦИТИРОВАТЬ:

Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Малявская С.И., Егорова Е.Ю., Лиманова О.А., Семёнов В.А.

Недостаточность витамина D и коморбидные состояния у детей 7–16 лет: интеллектуальный анализ данных // Качественная клиническая практика. — 2017. — №4. — С. 58—67.

doi: 10.24411/2588-0519-2017-00031

Нейротоксичность лекарств

Постников С.С.^{1,2}, Костылева М.Н.^{1,2}, Грацианская А.Н.^{1,2},
Ермилин А.Е.^{1,2}, Строк А.Б.^{1,2}, Шатунов С.М.¹

¹ — ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва

² — ФГБУ РДКБ МЗ РФ, г. Москва

Резюме. Нейротоксичность — нередкое явление при применении лекарственных средств многих терапевтических классов. Проявления нейротоксичности варьируют от ототоксичности, висцеральной нейропатии и нейромышечной блокады (поражение периферической нервной системы) до нарушения сознания, неспецифической энцефалопатии, судорог и неконвульсивного эпилептического статуса (поражение центральной нервной системы). В статье приведены предрасполагающие факторы нейротоксичности, а также механизмы её развития. На примере нейроактивных лекарств (антиконвульсанты, анестетики и психотропные средства) рассмотрено их воздействие в антенатальном периоде и во время кормления грудью. В постнеонатальном периоде заметную роль в оказании нейротоксического эффекта играют антибиотики, в частности β -лактамы и фторхинолоны.

Ключевые слова: нейротоксичность, антиконвульсанты, психотропные средства, анестетики, антибиотики, беременность, кормление грудью, фетальный антиконвульсантный синдром

Neurotoxicity of drugs

Postnikov S.S.^{1,2}, Kostyleva M.N.^{1,2}, Gratsianskaya A.N.^{1,2},
Ermilin A.E.^{1,2}, Strok A.B.^{1,2}, Shatunov S.M.¹

¹ — FGBOU RNIMU, named after N.I. Pirogov, Moscow

² — FGBU RDKB Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Abstract. Neurotoxicity is not uncommon in use of the drugs in many therapeutic classes. Manifestations of neurotoxicity vary from ototoxicity, visceral neuropathy and neuromuscular blockade (defeat of the peripheral nervous system) to impaired consciousness, nonspecific encephalopathy, seizures and non-convulsive epileptic status (central nervous system damage). The article presents predisposing factors of neurotoxicity, as well as the mechanisms of its development. On the example of neuroactive drugs (anticonvulsants, anesthetics and psychotropic drugs) their effect in the antenatal period and during lactation is examined. In the post-neonatal period antibiotics play an important role in the neurotoxic effect, in particular, β -lactams and fluoroquinolones.

Keywords: neurotoxicity, anticonvulsants, psychotropic agents, anesthetics, antibiotics, pregnancy, breast-feeding, fetal anticonvulsant syndrome

Автор, ответственный за переписку:

Грацианская Анна Николаевна — доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО РНИМУ им Н.И.Пирогова, Москва; e-mail: annagrats@rambler.ru

Введение

История изучения нейротоксичности лекарственных средств (ЛС) началась в ранние 90-е годы XX века, когда Turner описал побочный эффект бромидов в виде седации, снижения когнитивности и аффективных проявлений.

С тех пор внимание к этой проблеме только усилилось, во-первых, ввиду её важности, а, во-вторых, в связи с колоссальным ростом лекарственного рынка и многочисленности лекарственных средств, у которых был отмечен нейротоксический эффект — антибиотики, глюкокортикостероиды, противовирусные средства, статины, антипсихотики, антиконвульсанты, анестетики [1—4].

Общей встречаемости нейротоксичности лекарств, вероятно, быть не может ввиду огромного разрыва между описанием отдельных случаев, например, от генерализованных судорог при передозировке лидокаина [5], до значительной частоты депрессивных расстройств (40%) и суицидальных мыслей (47%) у антиконвульсантов [6]. Мешает общей статистике и разнообразию проявлений нейротоксичности лекарствен-

ных средств: изменение вкуса, поражение зрительного нерва, делирий, психотические реакции и достаточно высокий уровень смертности (12—26%) от неврологических осложнений пациентов после трансплантации костного мозга, большая часть которых (64,7%) вызвана кровоизлияниями или ишемией мозга [7, 8].

Предрасполагающие факторы

Прежде всего это способность лекарственных средств проникать и накапливаться в ЦНС, определяемое состоянием гемато-энцефалического барьера (ГЭБ), в частности, экспрессией (генетическим полиморфизмом) транспортера органических анионов (ОАТ 1,3 и 1A2); липофильностью препарата (соотношением концентрации СМЖ:плазма) и эффективностью работы эвакуаторных систем ЦНС. Последних несколько: Р-гликопротеин; белок, определяющий резистентность к раку груди (BCRP) и протеин-2, связанный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP-2).

Усиливает вероятность нейротоксичности лекарственных средств почечная и (или) печёночная недостаточность с нарушением элиминации, отяго-

щённый анамнез по нейропсихическим заболеваниям и фоновые структурные аномалии головного мозга. При этом особо отмечается склероз гиппокампа. Кроме того, поскольку влияние лекарственных средств на мозг может начаться ещё антенатально и продолжиться в период кормления грудью, то будут иметь значение такие фармакокинетические характеристики лекарственных препаратов, как их способность пересекать плаценту, а в последующем накапливаться в грудном молоке.

Но, главным предрасполагающим фактором нейротоксичности лекарственных средств у детей является их незрелый, но интенсивно развивающийся мозг, с наиболее ранимым периодом — от 6 мес гестации до первых нескольких лет постнатальной жизни [9].

Рассмотрим, прежде всего, нейротоксические последствия применения тех лекарственных средств, которые и предназначены для воздействия на ЦНС — антиконвульсанты и анестетики.

Антиконвульсанты (АК)

Несмотря на длительную историю применения фенобарбитала (>100 лет), фенитоина (>75 лет) и газовых анестетиков — галотан, изофлюран (>50 лет), их влияние на развитие мозга всё ещё плохо изучено. По этой причине применение этих и других нейроактивных лекарственных веществ во время беременности и в младенчестве является одной из острых проблем неонатологии, неврологии и клинической фармакологии [10].

Это особенно актуально с учётом роста за последние 10 лет числа беременных женщин, больных эпилепсией, и увеличения количества АК. Только в США ежегодно рожают детей более 30 000 больных эпилепсией женщин. При этом надо учесть и то, что АК применяются у беременных для лечения не только эпилепсии, но и других заболеваний — нейропатической боли, мигрени, биполярных психических расстройств [11].

Все АК тератогенны в той или иной степени. Однако их тератогенность связывается, прежде всего, с большими (старыми) препаратами (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин и, особенно, вальпроаты), значительно сокращаясь или вовсе убывая у более новых АК — леветирацетам, ламотриджин, топирамат [12].

В целом частота пороков развития (включая ЦНС) у детей, рождённых от матерей, принимавших АК, составляет примерно 4—6% против 2—4% у не принимавших эти препараты.

Хотелось бы отметить при этом, что принятое в литературе посиндромное деление пороков в привязке к какому-нибудь антиконвульсанту (фенитоиновый, фенобарбиталовый, карбамазепиновый и т.п. синдромы) нам кажется (как и Schmidt D., 1992 г.) не вполне оправданным ввиду недостаточной их специфичности. Во всех случаях это набор одних и тех же (в разных сочетаниях) стигм дисэмбриогенеза и поэтому более уместным мы бы считали название «*фетальный антиконвульсантный синдром*» [13].

Риск тератогенности АК (категория D по классификации FDA), помимо упомянутых в начале статьи факторов, во многом определяется особенностями фармакокинетики лекарственных средств у беременной и плода. И здесь надо выделить фетонегативные и фетопротективные факторы (табл. 1).

В условиях приёма беременной лекарственных средств плацента является элиминирующим органом, а плод становится невольным восприимчивым, объектом лечения, но его развивающийся мозг мало приспособлен для противодействия лекарственным препаратам.

Но существуют у беременной и внутриутробного ребёнка также контрнегативные, фетопротективные механизмы по отношению к принимаемым лекарственным средствам и их немало.

Допустимо, что названные фетопротективные механизмы и умелые действия врача в состоянии в большинстве случаев предотвратить или ослабить тератогенное действие АК. Предполагается также существование генотипа, особо чувствительного к тератогенному влиянию АК [15]. Так, по данным [11], только 6% беременных женщин с эпилепсией, лечившихся несколькими АК, рожают детей с большими пороками (включая микроцефалию и дефект нервной трубки) и 3,7% женщин, получавших монотерапию. Помимо оказания тератогенного эффекта у фенобарбитала, были описаны также отдельные случаи абстинентного синдрома у новорождённых. Неонатальный синдром отмены, кроме того, встречался у новорождённых, чьи матери во время беременности принимали антидепрессанты циталопрам или флуоксетин — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Однако не все изменения очевидны при рождении и в этом смысле представляет интерес катанез детей в возрасте 3 и 4,5 лет, подвергшихся внутриутробно воздействию АК и не имевших при рождении больших пороков. И тут мнения, как это часто бывает, разделились.

По данным, приводимым Gedzelman E. [15], монотерапия фенобарбиталом, фенитоином, карбамазепином, ламотриджином, леветирацетамом не влекла за собой существенных изменений IQ. Более низкие показатели IQ (в том числе снижение оперативной памяти) были выявлены у вальпроатов и имели дозозависимый характер. Эти дети нуждались в дополнительном обучении.

Однако в цитируемых Nie Q. [11] результатах отсроченных исследований говорится о том, что все АК (кроме карбамазепина) влияют на интеллектуальные способности детей, а Turski C. [16] не делает исключения и для карбамазепина.

Понятным образом когнитивные способности (поведенческий тератогенез) выглядели хуже у детей после политерапии АК беременных.

Ведущая гипотеза объясняет эти нарушения возникающим под влиянием АК апоптоза нейронов и дисфункцией выживших нейроклеток [15]. Подтверждение этой гипотезе было найдено при проведении МРТ головного

Таблица 1

Фетонегативные и фетопротективные факторы

Беременная	Плод
Фетонегативные факторы	
Политерапия и большие дозы антиконвульсантов.	Низкая метаболическая активность печени: <ul style="list-style-type: none">• биотрансформация диазепама снижена на 30—70%;• окисление фенилгидантоина только до эпоксидов (токсические метаболиты).
Снижение сывороточного альбумина на 20% → увеличение свободной фракции антиконвульсантов.	Снижение насосной функции эндотелиоцитов ЦНС за счёт низкого уровня специфического переносчика лекарственных средств — гликопротеина Р.
Уменьшение толщины плаценты к концу беременности с 25 до 3 мкм → облегчение перехода лекарственных средств к плоду.	
Фетопротективные факторы	
Резкий подъём гормональной активности — индукция метаболической активности печени с увеличением клиренса антиконвульсантов (фенитоин, ламотриджин).	Уровень энзимов (СYP 450) на грамм фетальной и взрослой печени сопоставим: 8,6±1,7 нмоль и 10 нмоль, соответственно.
Увеличение почечного кровотока с увеличением элиминации топирамата и леветирацетама в II и III триместрах.	Печень плода составляет 4% от массы тела, а у взрослых 2%.
У фенobarбитала и фенитоина большее сродство к материнским белкам, чем к плодовым — снижение поступления этих антиконвульсантов к плоду	Индукция СYP 450 печени при приеме беременной фенobarбитала.
Префетальный метаболизм: метаболическая активность плаценты (150 ферментов) как метаболический барьер на пути лекарственных средств к плоду.	Система биотрансформации у плода политопна — кроме печени, также надпочечники, гонады, поджелудочная железа, стенка кишки.
Индукция фенobarбиталом ферментов печени.	

мозга у молодых взрослых, подвергшихся пренатально воздействию АК. Были выявлены минимальные морфологические изменения в сером веществе (в сравнении с контрольной группой здоровых того же возраста) в базальных ганглиях и гипоталамусе [16].

Представляет интерес и такой отсроченный эффект АК (фенитоина), также связанный с нервной системой (на этот раз периферической), как развитие нейробластомы у детей с признаками гидантоинового синдрома [17].

Лактация и АК, психотропные препараты (антидепрессанты, антипсихотики). Практически все АК в той или иной степени проникают в грудное молоко, если кормящая мать постоянно их принимает. Однако выраженная нейротоксичность связывается только с барбитуратами и проявляется седативным эффектом: повышенная сонливость, вялое сосание, мышечная гипотония, плохая прибавка в массе тела. Рекомендательный в таких случаях отказ от грудного вскармливания может сопровождаться развитием у ребёнка абстинентного синдрома: резкая возбудимость, бессонница, тремор, постоянный крик [12].

Антидепрессанты

1. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Препаратом первого выбора рекомендуют пароксетин или сертралин, создающий низкие концентрации в грудном молоке и сыворотке ребёнка и ассоци-

ирующиеся с минимальным количеством побочных эффектов — повышенная раздражительность, беспокойство, нарушение сна.

Флуоксетин не рассматривается в качестве препарата выбора при лактации из-за длительного периода полувыведения (особенно активного метаболита) и способности накапливаться в крови новорождённого с угрозой развития тяжёлых неврологических осложнений (кома у ребенка, мать которого принимала препарат во время беременности и в период кормления грудью).

2. Трициклические антидепрессанты (ТЦА).

В группе ТЦА наиболее изученными и безопасными препаратами считаются нортриптилин и имипрамин, создающие ничтожные концентрации в крови грудного ребёнка. Кормящей грудью женщине не рекомендуется принимать доксепин из-за наличия у него метаболита длительного действия и способного вызвать у ребёнка выраженный седативный эффект и угнетение дыхания.

Антипсихотики

- 1) Препараты I поколения (например, хлорпромазин и флуфеназин) способны к кумуляции с оказанием седативного эффекта у грудного ребёнка. А вот галоперидол относится к числу достаточно безопасных, хотя и отмечается в отдельных случаях замедление темпов психомоторного развития.

2) Атипичные антипсихотики. Рисперидон (из-за повышенного риска экстрапирамидных расстройств), а клозапин (из-за способности накапливаться в грудном молоке при длительном приёме и вызывать повышенную сонливость, отставание в речевом развитии и даже судороги) не рекомендуется женщинам в период кормления грудью.

Сведения об оланзапине противоречивы, хотя считается, что риск от его применения в период лактации может превышать пользу.

Достаточно безопасным считается кветиапин (в монотерапии), создающий низкие концентрации в молоке и соответственно в крови ребёнка, что и обуславливает его хорошую переносимость [13].

Анестетики

При проведении общего обезболивания роженицы в случае патологических родов у новорождённого может развиваться синдром угнетения ЦНС («анестезированный ребёнок»). При использовании в/в препаратов для обезболивания (пропофол, кетамин) их элиминация зависит от биотрансформации в печени и экскреции через почки. Поскольку обе функции у новорождённых (особенно недоношенных) не полностью развиты, то время, требуемое для выведения этих анестетиков (и соответственно выхода из состояния анестезии) может быть более длительным, чем в случае применения ингаляционных средств — закись азота, севофлуран, галотан [14].

Вместе с тем однократное и непродолжительное (менее часа) воздействие как в/в, так и ингаляционных анестетиков, скорее всего, не способны вызвать серьёзных нейротоксических последствий.

Однако FDA предупреждает, что седация или общее обезболивание, длящееся более 3 ч или осуществляемое многократно в критический период развития мозга (последний триместр беременности и первые три года постнатального периода) ассоциировано в последующем с нарушением когнитивных функций (долговременная память, обучаемость) у ребёнка, что обусловлено гибелью нейроцитов [18].

Поскольку нейрогенез в отдельных областях мозга продолжается всю жизнь, то с окончанием критического периода в развитии мозга не заканчивается негативное влияние на него лекарственных средств. Так, по данным [19], клиническая картина злоупотребления психоактивными веществами у детей школьного возраста в 76,2% случаев характеризуется снижением интеллектуально-мнестических функций. Более широким спектром нейropsychических нарушений обладают антиконвульсанты и здесь выделяется фенobarбитал. Подавляя эпилептиформную активность, АК воздействуют также на области мозга, вовлечённые в процессы памяти, обучения и регуляции эмоциональных реакций через ГАМК, — серотонин, — и антиглутаматергические механизмы [12].

К сожалению, нейротоксичность не ограничивается приёмом только нейроактивных препаратов. Лекарств, чьими побочными эффектами является поражение (той или иной степени и вида) центральной или периферической нервной системы, достаточно длинный список. Остановимся на некоторых группах из этого списка более подробно.

По данным итальянских авторов [20], большинство нежелательных реакций (в том числе нейротоксических) развивалось при применении антибиотиков. Возможно это — не случайно, ведь многие из них, например, β -лактамы и фторхинолоны используются для лечения менингита, а значит должны хорошо проникать через ГЭБ и накапливаться в СМЖ и мозге.

β -лактамы

Нейротоксичность, ассоциированная с этой группой антибиотиков, разнообразна: энцефалопатия, нарушение ментального статуса, миоклонус, судороги, порхающий тремор, неконвульсивный статус эпилептикус.

Механизм:

- Концентрационно-зависимый конкурентный антагонизм мозговой γ -аминобутировой кислоты (GABA) — главного ингибиторного нейротрансмиттера.
- Индукция высвобождения цитокинов, включая TNF- α , который может оказывать прямую церебральную токсичность.
- Увеличение глутаматергической активности.

Предрасполагающие факторы:

- большие дозы;
- почечная недостаточность с увеличением соотношения концентрации СМЖ/кровь до 34—45% при обычных 10%;
- фоновые аномалии ЦНС [21, 22].

Фторхинолоны

Спектр нейropsychических нарушений при применении этой группы антибиотиков также достаточно широк: транзиторные психозы, инсомния, тревожность, депрессия, головная боль, очень редко (0,9—2%) встречаются судорожные реакции, главным образом у лиц с судорожной готовностью или как следствие неблагоприятного взаимодействия с другими лекарственными средствами (эуфиллин, имипенем, метронидазол).

Механизм этих осложнений видится в противодействии фторхинолонов связыванию γ -аминомасляной кислоты со своим рецептором.

Отмечается, что способность фторхинолонов проникать в ЦНС не всегда коррелирует с потенциальной эпилептогенностью. Так, например, офлоксацин, чья концентрация в СМЖ составляет 50% от сывороточной, менее нейротоксичен, чем ципрофлоксацин, у которого этот показатель вполнину меньше [23—25].

И последнее. Уже говорилось выше о значении генетических факторов, возраста и дозы лекарственных средств в возникновении нейротоксичности. Несколько примеров-напоминаний о препаратах из других терапевтических групп.

Нафазолин (Нафтизин) — средство для лечения ринита — противопоказан детям до 1 года в концентрации 0,05% и до 18 лет в концентрации 0,1%. Вследствие резорбции из носовой полости (из-за ошибочного применения у детей первого года жизни) оказывает выраженный нейротоксический эффект — тяжёлое угнетение ЦНС (собственные неопубликованные данные).

Пропофол — наркозное неингаляционное средство для поддержания анестезии и обеспечения седации у больных, находящихся на ИВЛ. Вследствие быстрого (через 30—60 с) наступления эффекта и поддержания седации в течение всего периода инфузии считается идеальным средством в анестезиологии. Однако превышение дозы выше 4 мг/кг/ч и длительности инфузии более 48 ч сопровождается рабдомиолизом, почечной недостаточностью и утратой сознания вплоть до глубокой комы [26].

Винкристин — противоопухолевый препарат расти-

тельного происхождения. К особенностям его фармакокинетики относится активная биотрансформация в печени с участием ферментов системы цитохрома P450 — CYP3A4 и CYP3A5. У кавказских народов наблюдается высокая частота (80%) полиморфизма CYP3A5 с резким снижением метаболизма винкристина в случае его применения и развитием висцеральной нейропатии — паралитической кишечной непроходимости [27].

Таким образом, нейротоксичность нередкое явление при применении лекарственных средств многих терапевтических классов, варьируя от ототоксичности, висцеральной нейропатии и нейромышечной блокады до нарушения сознания, неспецифической энцефалопатии, судорог и неконвульсивного эпилептического статуса.

Популяционный риск нейротоксичности, ассоциированной с различными классами лекарственных средств, включает полярные возрастные группы, тяжесть заболевания, этногенетические особенности, печеночную или почечную недостаточность, фоновые нейropsychические заболевания.

Учёт этих обстоятельств поможет хотя бы в ряде случаев избежать или смягчить возникновение такого нередко тяжёлого побочного эффекта лекарственных средств, как нейротоксичность.

Литература

1. Mira Harrison-Woolrich, Juan Garcia-Quiroga, Jahella Ashton and Peter Herbison "Safety and Usage of Atypical Antipsychotic Medicines in Children" Drug Safety. 2007; 30 (7): 569—79.
2. Tuccori M., Lapi F., Testi A. et al Statin-Associated Psychiatric Adverse Events. Drug Safety. 2008; 31 (12): 1115—23.
3. Toovey S., Rayner C., Prinszen E. et al Assessment of Neuropsychiatric Adverse Events in Influenza Patients Treated with Oseltamivir: A Comprehensive Review. Drug Safety. 2008; 31 (12): 1097—1114.
4. Cham S., Koslik H.J., Golomb B.A. Mood, Personality, and Behavior Changes During Treatment with Statins: A Case Series. Drug Safety – Case Reports. December 2016; 3: 1–13.
5. Rezvani M., Finkelstein Y., Verjee Z., Railton C., Koren G. Generalized seizures following topical lidocaine administration during circumcision: establishing causation. Paediatric drugs. 2007; 9 (2): 125—127.
6. Mula M., Sander J.W. Negative Effects of Antiepileptic Drugs on Mood in Patients with Epilepsy. Drug Safety. July 2007; 30: 7: 555—567.
7. James E. Tisdale, Douglas A. Miller Drug induced diseases. American Society of Health-system Pharmacists. Bethesda. 2010; 179—316.
8. Bleggi-Torres L.F., de Medeiros B.C., Werner B. Neuropathological findings after bone marrow transplantation: an autopsy study of 180 cases. Bone Marrow Transplant. 2000; 25 (3): 301.
9. Ikonomidou C.I., Bittigau P., Ishimaru M.J. et al. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. Science. 2000 Feb 11; 287 (5455): 1056—60.
10. Forcelli P.A., Short- and Long-Term Neurological and Psychiatric Sequelae of Developmental Exposure to Antiepileptic and Anesthetic Drugs. Front Neurol. 2015; 6: 41.
11. Nie Q., Su B., Wei J. et al. Neurological teratogenic effects of antiepileptic drugs during pregnancy. Exp Ther Med. 2016 Oct; 12 (4): 2400—2404. Epub 2016; Aug 29.
12. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. Издательство «Гарант», 2016.
13. Ушкалова Л.В., Ушкалова Е.А. Безопасность психотропных препаратов в период грудного вскармливания. Фарматека. 2013; 1: 55—63.
14. Schmidt D. Anticonvulsants. In: Meyler's side-effects of drugs (Dukes M.N.G., ed.). 12th ed. New York: Elsevier Science Publishers BV 1992; 122—43.
15. Клиническая фармакология при беременности. Под редакцией Х.П. Кьюмерле и К. Брендела. «Медицина», 1987; 1: 193—216
16. Gedzelman E., Meador K. Neurological and psychiatric sequelae of developmental exposure to antiepileptic drugs. Front Neurol. 2012; 3:182. doi:10.3389/fneur.2012.00182.
17. Turski C.A., Ikonomidou C. Neuropathological sequelae of developmental exposure to antiepileptic and anesthetic drugs. Front Neurol. 2012; 3:120. doi: 10.3389/fneur.2012.00120.
18. Hanson J.W. Teratogen update: fetal hydantoin effects. Teratology. 1986; 33: 3: 349—353.
19. Bosnjak Z.J., Logan S., Liu Y. Recent Insights Into Molecular Mechanisms of Propofol-Induced Developmental Neurotoxicity: Implications for the Protective Strategies. Anesthesia and analgesia. August 2016; 123 (5): 1286—1296.
20. Каширская Е.И. Клинико-биохимическая оценка и прогнозирование здоровья детей, развивающихся под воздействием психоактивных веществ. Автореферат докторской диссертации. Астрахань, 2010.
21. Ferrajolo C., Capuano A., Trifiro G. Pediatric drug safety surveillance in Italian pharmacovigilance network: an overview of adverse drug reactions in the years 2001—2012. Expert opinion on drug safety.2014; 13: Suppl 1: S9—20. Epub2014/08/30.doi:10.1517/14740338. 2014.939581PMID:25171155.
22. Durand-Maugard C., Lemaire-Hurtel A.-S., Gras-Champel V. Blood and CSF monitoring of cefepime-induced neurotoxicity: Nine case reports. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2012; 67 (5): 1297—9.
23. Bae Kim K.B., Moon Kim S., Park W. et al. Ceftioxone-Induced Neurotoxicity: Case Report, Pharmacokinetic Considerations, and Literature Review. Journal of Korean medical science. 2012; 27 (9): 1120—3.
24. Падейская Е.Н., Яковлев С.В. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике». Логета». М.: 1998.
25. Яковлев В.П., Падейская Е.Н., Яковлев С.В. Ципрофлоксацин в клинической практике. М.: 2000.
26. Rama K Maganti. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: Management considerations. British Journal of Clinical Pharmacology. 2011; 72 (3): 381—93.
27. Постников С.С., Костылева М.Н., Брюсов Г.П. Случай синдрома инфузии пропофола у ребенка 10 лет. Безопасность и риск фармакотерапии. 2016; 4: 5—10.
28. Renbarger J.L., McCammack K.C., Rouse C.E., Hall S.D. Effect of race on vincristine associated neurotoxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. Pediatric Blood and Cancer. 2008 April; 50 (4): 769—71. PMID:18085684.

ЦИТИРОВАТЬ:

Постников С.С., Костылева М.Н., Грацианская А.Н., Ермилин А.Е., Строк А.Б., Шатунов С.М. Нейротоксичность лекарств // Качественная клиническая практика. — 2017. — №4. — С. 68—72. doi: 10.24411/2588-0519-2017-00032



Учебное пособие «Управление клиническими исследованиями» описывает методологию эффективного управления проектом по изысканию, разработке и выводу на фармацевтический рынок лекарственных средств, начиная с этапа поиска перспективных химических соединений, проведения доклинических испытаний веществ—кандидатов, клинических исследований лекарств—кандидатов, фармаконадзора, управления данными, анализа полученных данных, составления окончательного отчёта об исследовании, получения регистрационного удостоверения, публикации результатов, заканчивая организацией пострегистрационных исследований безопасности, проведением неинтервенционных и фармакоэпидемиологических исследований, а также процесс обеспечения качества, проведения аудита и инспекций уполномоченных органов здравоохранения, создания стандартных операционных процедур, архивирования документов исследования.

Изложенный материал основывается на современных регулирующих требованиях законодательства Российской Федерации и стран – участниц Евразийского экономического союза. Кропотливая работа авторского коллектива практикующих специалистов по клиническим исследованиям позволила сделать сложные понятия ясными в изложении и простыми для понимания читателем любого уровня опыта и подготовки.

Студентам, мониторам клинических исследований, стремящимся стать проектными менеджерами, и предназначено данное учебное пособие. Также книга будет интересна тем, кто непосредственно участвует в процессе разработки новых лекарственных средств: клиническим проектным менеджерам, специалистам по клиническим исследованиям, фармаконадзору, управлению данными, статистическому анализу, обеспечению качества, медицинским писателям, регистрации, представителям регуляторных и медицинских отделов, работающих в инновационных фармацевтических компаниях и контрактных исследовательских организациях. Представленные материалы будут полезны опытным врачам-исследователям, сотрудникам научно-исследовательских институтов и организаций, участвующих в поиске новых лекарственных веществ, организующих доклинические и клинические испытания, а также служащим уполномоченных органов здравоохранения, регулирующих их проведение.

Приобрести книгу

можно в офисе ООО «Издательство ОКИ»

тел.: +7 (910) 449-22-73

e-mail: eva88@list.ru

Выходные данные

Управление клиническими исследованиями / под общ. ред. Белоусова Д.Ю., Зырянова С.К., Колбина А.С. — 1-е изд. — М.: Буки Веди: Издательство ОКИ, 2017. — 676 с.: ил. ISBN 978-5-4465-1602-5

