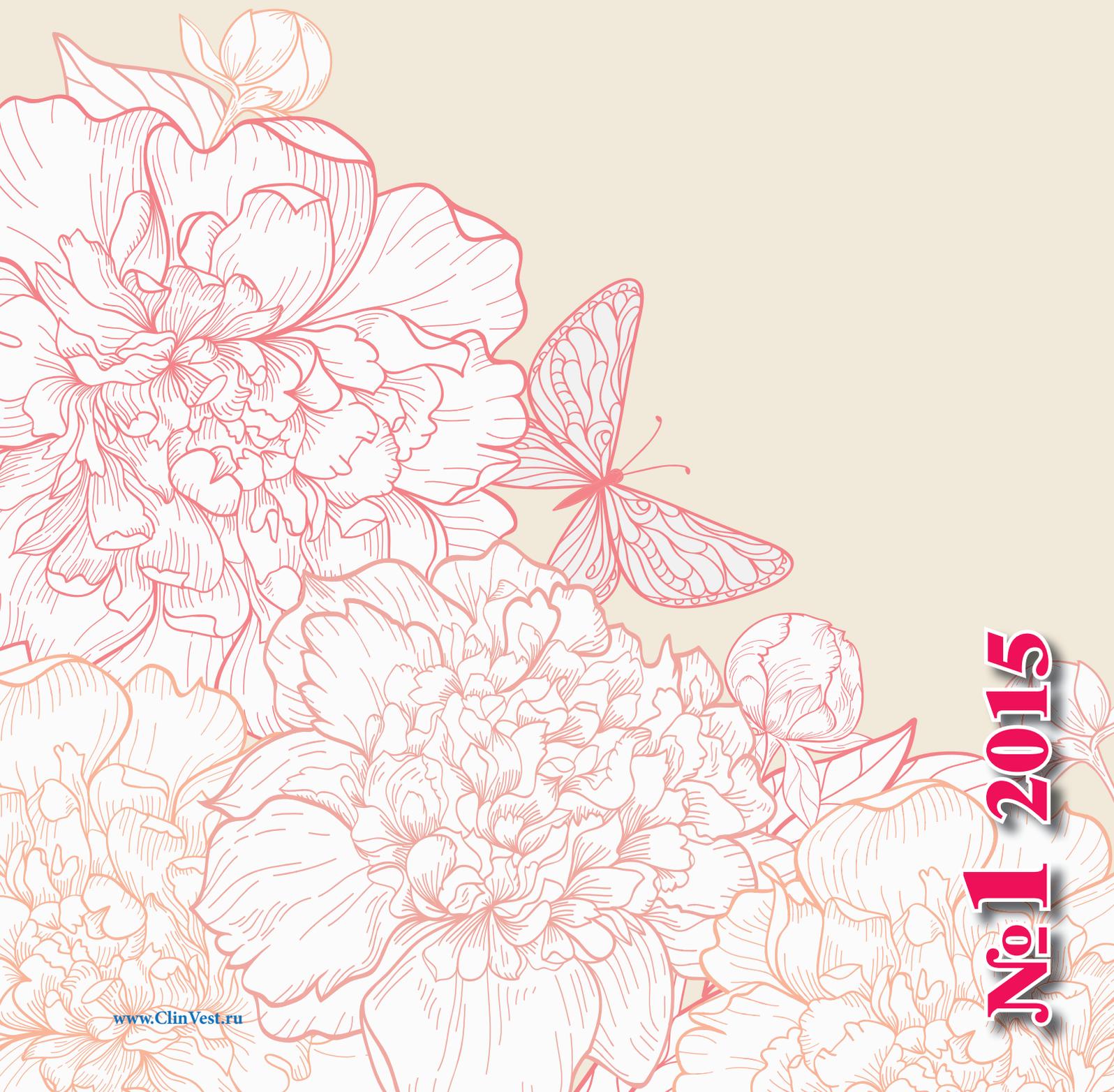


КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА



№1 2015



- Независимая научная организация в области экономической оценки программ здравоохранения
- Более 180 исследований в области экономической оценки медицинских технологий
- Опубликовано около 190 научных работ в рецензируемых медицинских журналах
- Партнёры – 36 ведущих зарубежных и российских фармацевтических компаний

Основные направления научных исследований

- 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
- непрямые 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
- формирование доказательной базы
- разработка клинико-экономического досье
- экспертиза качества исследований
- образовательные услуги
- информационно-консультационные услуги



Награждён в 2013 и в 2014 гг. Всероссийской социальной премией в области организации здравоохранения, фармакоэкономики и рациональной фармакотерапии «Da.Signa»

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Белоусов Ю.Б.**

**Зам. главного редактора
Леонова М.В.**

Редакционная коллегия

Аверков О.В.	Лазебник Л.Б.
Акопян А.С.	Лобов М.А.
Арутюнов Г.П.	Майорова О.А.
Барт Б.Я.	Малаев М.Г.
Батищева Г.А.	Маликов А.Я.
Батурич В.А.	Морозова Т.Е.
Бондарева И.Б.	Мохов О.И.
Быков А.В.	Мухин К.Ю.
Вёрткин А.Л.	Незнанов Н.Г.
Власов П.Н.	Никанорова М.Ю.
Вольская Е.А.	Никитин И.Г.
Гельфанд Б.Р.	Огородова Л.М.
Грацианский Н.А.	Омельяновский В.В.
Гуревич К.Г.	Прохорович Е.А.
Гучев И.А.	Самсыгина Г.А.
Егоров Е.А.	Семернин Е.Н.
Звартау Э.Э.	Сидоренко С.В.
Зырянов С.К.	Соколов А.В.
Карпов О.И.	Сычёв Д.А.
Колбин А.С.	Трофимов В.И.
Кобалава Ж.Д.	Хохлов А.Л.
Котовская Ю.В.	Шляхто Е.В.
Кошкин В.М.	Щербаков П.Л.
	Явелов И.С.

Издательская группа:

Научный редактор: Белоусов Д.Ю.
Дизайн, верстка: Design2pro.ru
Подписано в печать: 08.03.2015.
Типография: ООО «Тверской Печатный Двор»
г. Тверь, с. Никольское, д. 26
Тираж: 3700 экз.
Свободная цена.

Учредитель: Общество клинических исследователей

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ
по печати 28.05.2001 г.
Свидетельство о регистрации средства
массовой информации ПИ №779142.

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
PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru

Журналы

Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Клиническая фармация
Фармакогенетика и Фармакогеномика

WEB-порталы

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

СОДЕРЖАНИЕ

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Анализ «минимизации затрат» применения препаратов ацетилсалициловой кислоты у кардиологических пациентов пожилого возраста
Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. 3

Фармакоэкономический анализ применения деносумаба у пациентов, страдающих раком молочной железы с метастазами в кости
Колбин А.С., Курылев А.А., Проскурин М.А., Балькина Ю.Е...... 10

Сравнительная клинико-экономическая оценка кабазитаксела и абиратерона при раке предстательной железы по результатам клинических исследований и данных реальной практики
Колбин А.С., Курылев А.А., Павлыш А.В. 18

Фармакоэкономический анализ применения ибрутиниба в первой линии терапии хронического лимфолейкоза у пациентов с делецией 17p
Колбин А.С., Виллом И.А., Проскурин М.А., Балькина Ю.Е. 32

Сравнительный клинико-экономический анализ Йодантипирина для экстренной профилактики клещевого энцефалита
Ашихмин Я.И., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. 44

Фармакоэкономический анализ применения прамипексола пролонгированного действия в режиме монотерапии на ранних стадиях болезни Паркинсона
Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. 53

Фармакоэкономический анализ применения препарата Мовалис у больных с остеоартрозом и ревматоидным артритом
Цветкова Е.С., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. 66

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Перспективное многоцентровое наблюдательное исследование ПРОТОКОЛ: Персонализированная терапия клОпидогрелем при сТентировании по поводу Острого Коронарного синдроМа с учётом генетических полиморфизмов
Лифшиц Г.И., Апарцин К.А. 78

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Проблема информирования пациентов по рациональному использованию лекарственных средств
Джакубекова А.У. 87

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Качество жизни и индекс полезности для здоровья при разных формах гипогликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа, получающих базис-болюсную терапию инсулином
Ионова Т.И., Никитина Т.П., Курбатова К.А. 92

EDITOR-IN-CHIEF

Belousov U.B.

Deputy Editor-In-Chief

Leonova M.V.

Editorial Board

Averkov O.V.	Lazebnik L.B.
Akopyan A.S.	Lobov M.A.
Arutyunov G.P.	Mayorov O.A.
Bart B.J.	Malaev M.G.
Batishcheva G.A.	Malikov A.J.
Baturin V.A.	Morozova T.E.
Bondareva I.B.	Mokhov O.I.
Bykov A.V.	Mukhin K.Y.
Vertkin A.L.	Neznanov N.G.
Vlasov P.N.	Nikanorova M.Y.
Volskay E.A.	Nikitin I.G.
Gelfand B.R.	Ogorodova L.M.
Gratsianskii N.A.	Omelyanovskii V.V.
Gurevich K.G.	Prokhorovich E.A.
Guchev I.A.	Samsygina G.A.
Egorov E.A.	Semernin E.N.
Zvartau E.E.	Sidorenko S.V.
Ziryanov S.K.	Sokolov A.V.
Karpov O.I.	Sychev D.A.
Kolbin A.S.	Trofimov V.I.
Kobalava J.D.	Khokhlov A.L.
Kotovskaya Y.V.	Shlyakhto E.V.
Koshkin V.M.	Shcherbakov P.L.
	Yavelov I.S.

Publishing Group:

Scientific editor: Belousov D.U.
Design by Design2pro.ru
Signed in print: 08.03.2015
Printing house: Ltd «Tver Pechatniy Dom»,
Tver, s. Nikolskoe, 26
Circulation: 3700 copies. Free price.

Founder: Russian society of clinical investigators

The journal is registered by the Committee of the Russian Federation of Press 28.05.2001
Certificate of media registration ПИ №779142.

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

PharmacoKinetica.ru
ClinVest.ru
Clinical-Pharmacy.ru
PharmacoGenetics.ru
PharmacoGenomics.ru

Journals

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
Good Clinical Practice
Clinical Pharmacy
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics

WEB-portals

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

CONTENTS

PHARMACOECONOMICS

Cost-minimization analysis of application acetylsalicylic acid in cardiac elderly patients <i>Belousov D.U., Afanasyeva E.V.</i>	3
Pharmacoeconomic analysis of the application of denosumab in patients with breast cancer with bone metastases <i>Kolbin A.S., Kurylev A.A., Proskurin M.A., Balykina Y.E.</i>	10
Comparison of clinical-economic evaluation of cabazitaxel and abiraterone for prostate cancer based on the results of clinical trials and actual practice data <i>Kolbin A.S., Kurylev A.A., Pavlysh A.V.</i>	18
Pharmacoeconomic analysis of the use of ibrutinib in therapy of the first line of a chronic lymphocytic leukaemia for patients with deletion 17p <i>Kolbin A.S., Vilum I.A., Balykina Yu.E., Proskurin M.A.</i>	32
Comparative clinical and economic analysis Jodantipyryn for emergency prevention of tick-borne encephalitis <i>Ashihmin Y.I., Belousov D.U., Afanasyeva E.V.</i>	44
Pharmacoeconomic evaluation of pramipexole extended release monotherapy in early Parkinson's disease <i>Belousov D.U., Afanasyeva E.V.</i>	53
Pharmacoeconomic analysis of Movalis in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis <i>Tsvetkova E.S., Belousov D.U., Afanasyeva E.V.</i>	66

CLINICAL TRIALS

Prospective multicenter observational the personalized therapy with clopidogrel for stenting in acute coronary syndrome regarding the genetic polymorphisms (PROTOCOL) study <i>Lifshits G.I., Apartsin K.A.</i>	78
---	----

PHARMACOEPIDEMIOLOGY

The problem of patient`s informing on rational drug use <i>Dzhakubekova A.U.</i>	87
---	----

QUALITY OF LIFE

Quality of life and health utility index in type 2 diabetes mellitus patients with various forms of hypoglycemia receiving basal-bolus insulin therapy <i>Ionova T.I., Nikitina T.P., Kurbatova K.A.</i>	92
---	----

Анализ «минимизации затрат» применения препаратов ацетилсалициловой кислоты у кардиологических пациентов пожилого возраста

Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва, www.HealthEconomics.ru

Резюме. *Цель:* Провести сравнительный фармакоэкономический анализ препаратов Кардиомагнил и Тромбо АСС при проведении антиагрегантной терапии кардиологических пациентов. *Методология:* Исследование представляет собой анализ «минимизации затрат» и состоит из одной линии терапии, предоставляя краткосрочные экономические оценки (12 мес. терапии). *Результаты:* Антиагрегантная терапия препаратом Кардиомагнил кардиологических пациентов пожилого возраста позволяет снизить затраты на годовой курс фармакотерапии на 220 рублей в расчёте на одного пациента по сравнению с терапией Тромбо АСС за счёт снижения затрат на коррекцию побочных эффектов. Затраты на коррекцию побочных эффектов при применении препарата Кардиомагнил в расчёте на 1 пациента на 737 рублей меньше, чем при применении Тромбо АСС.

Ключевые слова: фармакоэкономика, анализ минимизации затрат, ишемическая болезнь сердца, антиагреганты, ацетилсалициловая кислота, НПВП-ассоциированная гастропатия

Cost-minimization analysis of application acetylsalicylic acid in cardiac elderly patients

Belousov D.U., Afanasyeva E.V.

«Center of pharmacoeconomic studies», Moscow

Abstract. *Objective:* To conduct a comparative pharmacoeconomic analysis of Cardiomagnyl and Trombo ACC during antiplatelet therapy of cardiac patients. *Methodology:* Clinical studies have demonstrated equal efficacy of drugs containing acetylsalicylic acid so this analysis model is a «cost-minimization» and consists of a single line therapy, providing short-term economic evaluation (12 months therapy). *Results:* Antiplatelet therapy with Cardiomagnyl in cardiac elderly patients reduce the cost of the annual rate of pharmacotherapy for 220 rubles in the calculation of per patient compared with therapy Trombo ACC by reducing the cost of correction the side effects. Expenses for correction of side effects when using Cardiomagnyl less on 737 rubles per patient than with Thrombo ACC.

Keywords: pharmacoeconomics, cost-minimization analysis, coronary heart disease, antiplatelet agents, acetylsalicylic acid, NSAID-associated gastropathy

Автор, ответственный за переписку:

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: clinvest@mail.ru, тел. +7 (910) 449-22-73, www.HealthEconomics.ru

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, такие, как инфаркт миокарда и инсульт, занимают ведущее место в структуре общей смертности в большинстве развитых стран. Так, по данным ВОЗ, в 2008 году от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умерло 17,3 миллиона человек, что состави-

ло 30% всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,3 миллиона человек умерло от ишемической болезни сердца (ИБС) и 6,2 миллиона человек в результате инсульта. По оценкам ВОЗ к 2030 году около 23,3 миллионов человек умрёт от ССЗ, главным образом, от болезней сердца и инсульта, которые, по прогнозам, останутся единственными основными причинами смерти [7].

Снижение риска развития тромботических осложнений у больных ССЗ остаётся актуальной задачей современной фармакотерапии. Препаратом первого ряда, сохраняющим лидирующее положение во всех рекомендациях по лечению больных ИБС, остаётся ацетилсалициловая кислота (АСК). В 2002 году Antithrombotic Trialists' Collaboration опубликовало крупнейший мета-анализ рандомизированных клинических исследований о преимуществах АСК у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). По данным этого мета-анализа, ежедневное применение АСК в низкой дозе может уменьшить число серьёзных сосудистых осложнений у 40 из 1000 пролеченных больных в год [1]. Эти и другие исследования позволили включить АСК во все современные международные и российские рекомендации по лечению инфаркта миокарда, ишемического инсульта, атеросклероза периферических сосудов с уровнем доказательности класса I A [8]. В соответствии с рекомендациями Российского Общества профилактики неинфекционных заболеваний, низкая доза ацетилсалициловой кислоты или её комбинации с антацидом также показаны пациентам старше 50 лет с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений даже при отсутствии других ССЗ или пациентам с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина. Доказано, что польза от снижения риска сердечно-сосудистых осложнений при использовании ацетилсалициловой кислоты превышает риск развития кровотечения.

Однако, несмотря на высокую эффективность в качестве средства вторичной профилактики сердечно-сосудистой патологии, применение АСК может вызывать побочные гастроинтестинальные явления. Так, по данным американских экспертов, длительный приём даже низких доз АСК связан с увеличением риска осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта в 2-4 раза [2].

Основной механизм эрозивно-язвенного процесса, вызванного применением АСК, связан с подавлением продукции простагландинов E_2 , I_2 и D_2 , обеспечивающих секрецию бикарбонатов и процессы репарации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Число и тяжесть осложнений со стороны ЖКТ при этом возрастают с увеличением длительности приёма препаратов АСК.

В популяционном когортном исследовании случай-контроль риск развития ЖКТ-кровотечений у лиц, принимающих АСК в качестве средства профилактики, выше, чем у пациентов, не принимающих АСК, и вероятность развития события составляет 1 случай на 601 пациента в течение года [5]. Однако, по мнению авторов исследования, этот риск оправдан снижением частоты угрожающих жизни сердечно-сосудистых событий. Самыми значимыми из них является развитие гастропатий, ассоциированных с приёмом нестероидных противовоспалительных

препаратов (НПВП-ассоциированные гастропатии), под которой понимают эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, связанные с приёмом этих препаратов и имеющие характерную клинко-эндоскопическую картину. Особенно важно учитывать возможность возникновения НПВП-ассоциированных гастропатий у пожилых пациентов, длительно применяющих низкие дозы АСК.

Одним из методов уменьшения гастротоксичности длительной терапии АСК является назначение специальных лекарственных форм АСК. В настоящее время, широкое применение получили обычная или непокрытая форма АСК, энтерик или покрытая форма с неактивными компонентами, слабо растворимыми в кислой среде желудка, и буферная, также покрытая кислотонестойчивым водорастворимым слоем, но сочетающая в себе АСК и антацид (окись алюминия, гидроксид магния). Предполагается, что включение в состав антацида приводит к снижению гастротоксичности АСК благодаря ослаблению прямого раздражающего действия кислоты на слизистую оболочку ЖКТ [3].

Таким образом, для снижения риска ССО со стороны ЖКТ в повседневной кардиологической практике используются преимущественно две формы АСК: энтерик и буфер. Подавление чрезмерной активности тромбоцитов и благодаря этому снижение риска развития тромботических осложнений является основным эффектом АСК, мотивирующим врача к её назначению, а пациента к приёму.

Несмотря на большой массив доказательной информации, накопленный в отношении АСК, в т.ч. антиагрегантной эффективности [9] и безопасности [6, 13] препаратов в зависимости от используемой формы, остаётся открытым вопрос о фармакоэкономической эффективности, чему и посвящён данный анализ.

Цель исследования

Провести сравнительный фармакоэкономический анализ двух препаратов ацетилсалициловой кислоты — Кардиомагнил (комбинированный препарат с гидроксидом магния) и Тромбо АСС (кишечнорастворимая форма) при проведении антиагрегантной терапии кардиологических пациентов.

Методология исследования

Фармакоэкономический анализ был проведён согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования», применяемому в Российской Федерации (РФ) [10].

Целевой популяцией являются пациенты старше 60 лет с высоким риском развития ССО, т.е. больных с:

- ишемической болезнью сердца;
- перенесённым ишемическим инсультом;
- церебральным или периферическим атеросклерозом.

Перспектива анализа. Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции российской системы здравоохранения в рамках обязательного медицинского страхования.

Основной аудиторией являются терапевты, кардиологи, невропатологи, организаторы здравоохранения, специалисты по экономике здравоохранения.

Временной горизонт. Горизонт фармакоэкономического анализа был принят за 12 месяцев, исходя из предположения, что в течение этого периода времени пациенты получают максимальную пользу от лечения, или препарат будет отменён из-за развития нежелательных явлений.

Препараты сравнения. В рамках данного фармакоэкономического анализа препаратами сравнения являются широко применяемые в России препараты, содержащие АСК:

- Кардиомагнил (АСК с гидроксидом магния);
- Тромбо АСС (кишечно-растворимая форма АСК).

Назначение данных препаратов у пациентов с высоким риском развития ССО рекомендовано международными и российскими специалистами [8].

Источники данных об эффективности. В фармакоэкономическом анализе в качестве источника данных об эффективности использованы результаты российского клинического исследования *Ломакина Н.В. и соавт., 2014 г.* [9].

Источники данных о безопасности. В фармакоэкономическом анализе в качестве источника данных о безопасности использованы результаты российских клинических исследований *Вёрткина А.Л., 2009 г., Яковенко Э.П., 2013 г.* [6, 13], в которых оценивалась сравнительная безопасность применения препаратов, содержащих АСК.

Исходы терапии:

- частота встречаемости НПВП-ассоциированных гастропатий (%);
- без развития НПВП-ассоциированных гастропатий (%).

Источник данных о ценах на сравниваемые препараты: розничные цены по РФ за январь 2014 — март 2014 г. на сравниваемые препараты (по данным IMS Russia «Розничный аудит лекарственных средств в РФ»).

Параметры использования ресурсов здравоохранения. По тарифам на медицинские услуги Московского городского фонда обязательного медицинского страхования (МГФОМС), введённых в действие с 01.10.2014 г. [11] была рассчитана стоимость терапии осложнений (НПВП-ассоциированных гастропатий).

Обзор клинко-экономической модели. Модель оценивает экономическую эффективность препаратов сравнения и основана на результатах клинических исследований.

Поскольку данные исследований показали равную эффективность препаратов, содержащих АСК,

модель представляет собой анализ «минимизации затрат» (Cost-Minimization Analysis / CMA) конкретного препарата и состоит из одной линии терапии, предоставляя краткосрочные экономические оценки (рис. 1).



Рис. 1. Модель анализа принятия решений для оценки фармакоэкономической эффективности стратегии лечения препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту

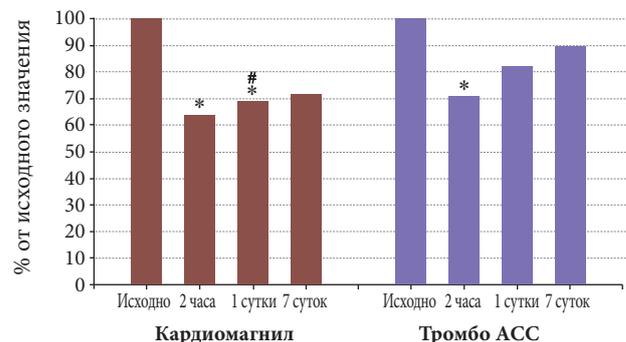
Дисконтирование. Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания и результатов не производилось, т.к. временной горизонт анализа не превышал 12 месяцев [12].

Прочее. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2014 года, произведены в MS Excel, 2010 г., доступны и «прозрачны» для анализа. Окончательные данные выражены в рублях в показателях экономии затрат.

Результаты

Анализ эффективности

Результаты проведённого *Ломакиным Н.В. и соавт., 2014 г.* исследования [9] показали, что недельный приём двух разных форм АСК (Кардиомагнил и Тромбо АСС) приводил к достоверному снижению агрегации тромбоцитов, индуцированной как низкими (1,0 мкМ), так и высокими (5,0 мкМ) дозами АДФ, и восстановлению феномена дезагрегации (рис. 2).



Данные представлены в виде % от степени агрегации по сравнению с исходной.
* — $p < 0,05$ по сравнению с исходной для данного препарата;
— $p < 0,05$ по сравнению со сходной точкой для препарата сравнения

Рис. 2. Влияние препаратов Кардиомагнил и Тромбо АСС на индуцированную 1,0 мкМ АДФ агрегацию тромбоцитов

На фоне приёма препарата Кардиомагнил наблюдалось достоверное снижение активности тромбоцитов по сравнению с приёмом Тромбо АСС.

В группе пациентов, получавших Тромбо АСС, отмечено достоверно больше случаев резистентности к препарату по сравнению с препаратом Кардиомагнил. Кардиомагнил в значимо большей степени, чем Тромбо АСС, снижал уровень тромбоксана В₂ (54,4 и 34,7% соответственно). Таким образом, были выявлены различия в дезагрегантной активности сравниваемых препаратов АСК. Буферная форма АСК (Кардиомагнил) оказывает более выраженное антиагрегантное действие и ассоциирована с меньшим уровнем резистентности по сравнению с кишечно-растворимой формой (Тромбо АСС).

Однако, несмотря на имеющиеся в литературе данные о различиях в их дезагрегантной активности, клиническая эффективность препаратов Кардиомагнил и Тромбо АСС в данном исследовании не рассматривалась.

Анализ безопасности

Безопасность применения препарата Кардиомагнил и Тромбо АСС у кардиологических пациентов пожилого возраста была оценена в сравнительном клиническом исследовании, проведённом Яковенко Э.П. и соавт. [13]. Был проведён сравнительный анализ влияния двух форм АСК: таблеток, покрытых энтеросолюбильными оболочками (Тромбо АСС 100 мг), и таблеток, в состав которых включён невсасывающийся антацид гидроксид магния — Кардиомагнил (АСК 150 мг + магния гидроксид 30,4 мг) на частоту развития желудочных диспепсических расстройств и эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка.

В исследование было включено 132 больных, из них 80 женщин, 52 мужчин, средний возраст — 65,2 лет. Одним из важных критериев включения в исследование был приём не менее 12 месяцев, предшествующих данному исследованию, АСК по поводу сердечно-сосудистой патологии. Включённые в исследование пациенты были распределены на две группы. Первую группу, получавшую Кардиомагнил 150 мг/сут, составили 68 пациентов, из них 27 (39,7%) мужчин и 41 (60,3%) женщина, средний возраст составил 67,9±7 года. Во вторую группу, принимающую Тромбо АСС 100 мг/сут, вошли 25 (39,1%) мужчин и 39 (60,9%) женщин, в среднем возрасте 65±11 лет. При анализе клинических проявлений оказалось, что эпизоды желудочной диспепсии, которые являлись причиной обращения за медицинской помощью и дополнительного приёма лекарственных средств для коррекции диспепсии, у больных, получавших на протяжении года Кардиомагнил, возникали значительно реже, чем у принимавших Тромбо АСС (30% и 55% соответственно, $p > 0,05$). Частота выявления эритематозно-геморрагических изменений слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки (ДПК) без язв и эрозий в группе пациентов,

получающих Кардиомагнил, оказалась существенно ниже. В то же время частота выявления эрозий и язв, а также степень тяжести поражения слизистой оболочки желудка и луковицы ДПК в группах существенно не различались.

Анализ затрат

В данном исследовании были оценены только прямые медицинские затраты на годовой курс терапии препаратами Кардиомагнил и Тромбо АСС. К прямым медицинским затратам были отнесены следующие затраты:

- на базовую антиагрегантную фармакотерапию;
- на коррекцию побочных эффектов (частота встречаемости эпизодов желудочной диспепсии в группе препарата Кардиомагнил составила 30%, а в группе Тромбо АСС 55% ($p < 0,05$)).

Было принято допущение, что при развитии желудочной диспепсии больным требовалась консультация гастроэнтеролога и курс лечения: омепразол 40 мг в сутки, Маалокс 4-6 доз в сутки в течение 4 недель.

Анализ затрат на лекарственные средства осуществляли на основе данных о стоимости лекарственного препарата, представленных в сети Интернет на сайте <http://www.pharminindex.ru/> по состоянию на 15 декабря 2014 г. Расчёты производились в ценах конечного потребителя в связи с тем, что профилактика ИБС проводится не только в стационаре, но и на амбулаторном этапе, когда пациенты оплачивают лекарственные препараты самостоятельно. Для оценки затрат на консультацию гастроэнтеролога использовались тарифы на медицинские услуги МГФОМС [11].

При расчёте затрат в группе пациентов, получавших Кардиомагнил использовались цены на Кардиомагнил 150 мг/сут, так как в исследовании, проведённом под руководством Яковенко Э.П. и соавт. [13], больные получали именно эту лекарственную форму.

Результаты

Затраты на годовой курс антиагрегантной терапии препаратами Кардиомагнил и Тромбо АСС представлены в табл. 1.

Средняя стоимость 1 мг препарата Кардиомагнил составила 0,02309 руб./мг, средняя стоимость 1 мг Тромбо АСС — 0,02046 руб./мг. После определения средней стоимости 1 мг рассчитывали стоимость суточной и курсовой дозы лекарственных средств, а также общей стоимости фармакотерапии препаратами Кардиомагнил и Тромбо АСС.

Исходя из условий клинического исследования, больные в одной группе получали по 150 мг/сутки Кардиомагнила, а в другой — по 100 мг/сутки Тром-

бо АСС. Длительность курса составила 1 год. Стоимость суточной дозы Кардиомагнила составила 3,46 руб./сут, а Тромбо АСС — 2,05 руб./сут. Стоимость годового курса фармакотерапии препарата Кардиомагнил составила 1264,51 руб., Тромбо АСС — 747,12 руб.

Оценка затрат на коррекцию побочных эффектов

Далее были рассчитаны затраты на коррекцию побочных эффектов. По принятому допущению для коррекции побочных эффектов у пациентов обеих групп использовались омепразол по 40 мг в сутки и Маалокс 4-6 доз по 15 г в сутки. Курс терапии составлял 1 месяц. По данным базы данных IMS Health Russia наибольшая доля рынка среди омепразолов за 2014 год принадлежит брендированному дженерику Омез. Средняя розничная цена на омепразол (Омез) составила 308,68 руб. за упаковку 40 мг №28, средняя розничная цена на Маалокс составила 486,28 руб. за упаковку суспензии для приёма внутрь по 15 мл №30. Итого затраты на курс лекарственной терапии диспепсии составили 2762,13 руб. в месяц на одного пациента.

Для назначения терапии предполагалось, что пациенту требовалась консультация гастроэнтеролога. Согласно тарифам на медицинские услуги МГФОМС затраты на консультацию гастроэнтеролога составили 185,86 руб.

Суммарные затраты на коррекцию желудочной диспепсии, состоящей из консультации гастроэнтеролога и фармакотерапии, в группе пациентов, получавших Кардиомагнил, составила 884,40 руб., а в группе пациентов, получавших Тромбо АСС, — 1621,39 руб. Результаты представлены в табл. 2.

Следующим этапом был расчёт прямых медицинских затрат. Прямые медицинские затраты были рассчитаны путём суммирования затрат на основную антиагрегантную терапию и затрат на консультацию гастроэнтеролога и лекарственную терапию желудочной диспепсии.

Прямые медицинские затраты в группе пациентов, получавших Кардиомагнил, составили 2148,91 руб., а в группе пациентов, получавших Тромбо АСС, — 2368,51 руб. в расчёте на одного пациента (табл. 3).

Из данных представленных в табл. 3 видно, что годовой курс антиагрегантной фармакотерапии препаратом Кардиомагнил на 220 руб. дешевле тера-

Таблица 1

Оценка затрат на базовую антиагрегантную фармакотерапию

Лекарственный препарат	Средняя цена упаковки, руб.	Средняя стоимость 1 мг, руб.	Стоимость суточной дозы, руб.	Стоимость годовой терапии, руб.
<i>Кардиомагнил</i>				
150 мг №100	266,05	0,02309	3,46	1264,51
150 мг №30	128,05			
<i>Тромбо АСС</i>				
100 мг №30	60,8	0,02046	2,05	747,12
100 мг №28	57,88			

Таблица 2

Затраты на коррекцию желудочной диспепсии

Группа	Частота возникновения эпизодов желудочной диспепсии	Затраты на		Суммарные затраты на коррекцию желудочной диспепсии, руб.
		лекарственное лечение эпизодов желудочной диспепсии, руб.	консультацию гастроэнтеролога, руб.	
Кардиомагнил	0,30	828,64	55,76	884,40
Тромбо АСС	0,55	1519,17	102,22	1621,39

Таблица 3

Прямые медицинские затраты

Лекарственный препарат	Затраты на		Общие затраты на годовой курс лечения, руб.
	основную терапии, руб.	коррекцию желудочной диспепсии, руб.	
Кардиомагнил	1264,51	884,40	2148,91
Тромбо АСС	747,12	1621,39	2368,51

пии Тромбо АСС. Однако, стоит отметить, что большая часть в структуре прямых медицинских затрат в обеих группах пациентов приходится на препараты для коррекции побочных эффектов. В связи с этим, в случае, если для нивелирования побочных эффектов будут использоваться другие лекарственные препараты, то результаты должны быть скорректированы.

Обсуждение

Доказано, что приём АСК увеличивает продолжительность и улучшает качество жизни пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Однако побочные эффекты со стороны пищеварительного тракта, в том числе и при приёме защищённых форм АСК, могут лимитировать их использование.

Проведённый фармакоэкономический анализ показал, что эпизоды желудочной диспепсии, которые являются причиной обращения за медицинской помощью, у больных, получающих на протяжении года Кардиомагнил, возникали значительно реже, чем у принимавших Тромбо АСС (30 и 55% соответственно, $p < 0,05$), что вело к экономии затрат на терапию побочных эффектов.

При этом нужно иметь в виду, что снижение частоты развития диспепсии приводит не только к экономии затрат на терапию побочных эффектов,

но и способствует повышению приверженности к терапии. Так, было показано, что около трети всех пациентов, прекративших приём АСК, отказались от препарата вследствие развития побочных эффектов со стороны ЖКТ [4].

Снижение частоты развития желудочных диспепсических расстройств при приёме Кардиомагнила связано с наличием в его составе антацида — гидроксида магния.

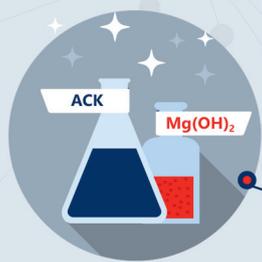
Вывод

Антиагрегантная терапия препаратом Кардиомагнил кардиологических пациентов пожилого возраста позволяет снизить затраты на годовой курс фармакотерапии на 220 рублей в расчёте на одного пациента по сравнению с терапией препаратом Тромбо АСС. Однако, следует отметить, что в структуре общих затрат при лечении препаратом Тромбо АСС преобладают затраты на коррекцию желудочной диспепсии. Затраты на коррекцию побочных эффектов при применении препарата Кардиомагнил в расчёте на 1 пациента на 737 рублей меньше, чем при применении Тромбо АСС.

Важно помнить, что безопасность лечения увеличивает приверженность пациентов к лечению, что, в свою очередь, является основой эффективной терапии.

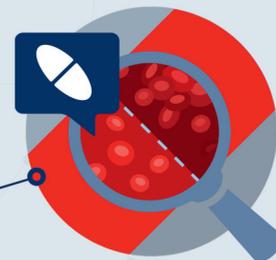
Литература

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. // *BMJ*. 2002;324 (7329):71—86.
2. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF / AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. // *J Am Coll Cardiol*. 2008 Oct 28;52 (18):1502—17.
3. Clarke R.J., Mayo G., Price P., FitzGerald G.A. Suppression of thromboxane A2 but not of systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. // *N Engl J Med*. 1991 Oct 17;325 (16):1137—41.
4. Herlitz J., T?th P.P., Naesdal J. Low-dose aspirin therapy for cardiovascular prevention: quantification and consequences of poor compliance or discontinuation. // *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(2):125-41.
5. Lin K.J., De Caterina R., Garcia Rodriguez L.A. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal bleeding in primary versus secondary cardiovascular prevention. // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014 Jan;7 (1):70—7.
6. Вёрткин А.Л., Аристархова О.Ю., Адонина Е.В., Галкин И.В., Коцеланова Э.Ю. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС. // *Русский медицинский журнал*, ТОМ 17, №9, 2009 г., стр. 1-6.
7. ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень №317, январь 2015 г. [Электронный ресурс]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>
8. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (председатель — академик РАН Чазов Е.И.), М., 2004, — 28 С.
9. Ломакин Н.В., Русанова А.В., Бурячковская Л.И., Вершинина М.Г. Сравнение антиагрегантной эффективности разных форм ацетилсалициловой кислоты. // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. Том 13, №4 (78), 2014 г.
10. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104.
11. Тарифы на медицинские услуги Московского городского фонда ОМС, введённые в действие с 01.10.2014 г. [Электронный ресурс]. <http://www.mgfoms.ru>.
12. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серник В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика*. 2009; №4: с.10-13.
13. Яковенко Э.П., Краснолобова Л.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., Богомолова Е.А., Павлова Ю.Ю., Прянишникова А.С. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста. // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. Том 12, № 3 (71), 2013 г., стр. 145-150.



УНИКАЛЬНОСТЬ

Единственная на российском рынке комбинация АСК и антацида магния гидроксида¹



ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Эффективнее подавляет агрегацию тромбоцитов,² чем кишечнорастворимые формы АСК*



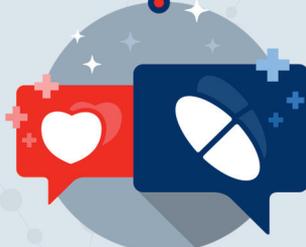
ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Реже вызывает диспепсию и боли в эпигастрии,³ чем кишечнорастворимые формы АСК*



УДОБСТВО

Всего 1 таблетка в день независимо от времени суток и приема пищи¹



РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ДОЗИРОВКИ

Дозировки 75 мг и 150 мг рекомендованы российскими и зарубежными кардиологами^{4, 5}

Краткая инструкция по применению

Торговое название препарата: Кардиомагнил, МНН или группировочное название: ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, таких как тромбоз и острая сердечная недостаточность при наличии факторов риска. Профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза коронарных сосудов. Профилактика тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах. Нестабильная стенокардия. Противопоказания: повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП; кровоизлияние в головной мозг; склонность к кровотечению; бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; желудочно-кишечное кровотечение; тяжелая почечная недостаточность; беременность; период лактации; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; одновременный прием с метотрексатом; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: таблетки проглатывают целиком, запивая водой. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний при наличии факторов риска: 1 таблетка Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 150 мг, в первые сутки, затем по 1 таблетке Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75 мг 1 раз в сутки. Профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза коронарных сосудов; профилактика тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах; нестабильная стенокардия: 1 таблетка 75 мг Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75–150 мг 1 раз в сутки. Побочные действия: крапивница, отек Квинке, тошнота, изжога, рвота, бронхоспазм, повышенная кровоточивость, головная боль, бессонница. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. С осторожностью: при подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений желудочно-кишечного тракта или желудочно-кишечных кровотечений, почечной и/или печеночной недостаточности, бронхиальной астмы, сенной лихорадки, полипоза носа, аллергических состояниях, во II триместре беременности. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Ссылки

* по сравнению с препаратом Тромбо Асс

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. 2. Ломакин Н.В., Русанова А. А., Бурячковская А. И., Вершинина М. Г. «Сравнение антиагрегантной эффективности разных форм ацетилсалициловой кислоты» // «Сердце: журнал для практикующих врачей», 2014; 78(4):206-214. 3. Яковенко Э. П., Красноробова Л. П., Яковенко А. В. и др. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста // Сердце. 2013; 12 (3): 145–150. 4. Рекомендации РМОАГ и ВНОК по лечению АГ (четвертый пересмотр), 2010.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Фармакоэкономический анализ применения деносумаба у пациентов, страдающих раком молочной железы с метастазами в кости

Колбин А.С.^{1,2}, Курьлев А.А.¹, Проскурин М.А.², Балыкина Ю.Е.²

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

² — Санкт-Петербургский государственный университет

Резюме. Костные осложнения — значимая медико-экономическая проблема у женщин с метастазами на фоне лечения рака молочной железы. Была выполнена сравнительная клиничко-экономическая оценка применения деносумаба и золедроновой кислоты у данной категории пациенток. Использовали рекомендуемые фармакоэкономические методы — моделирование (горизонт 10 лет) с Марковскими циклами. Проводили расчёт прямых и косвенных затрат. В качестве критериев эффективности применяли количество предотвращённых костных осложнений и QALY. В результате было показано, что стратегия применения деносумаба обладала большей эффективностью по сравнению с золедроновой кислотой. При горизонте моделирования 10 лет суммарные затраты в расчёте на одного пациента при использовании золедроновой кислоты были меньше, чем при применении деносумаба. Вне зависимости от критериев эффективности и учёта прямых или косвенных затрат, ICER был ниже порога готовности общества платить, равного 1 341 308 руб. Результаты вероятностного многостороннего анализа чувствительности подтвердили выводы основного сценария. Таким образом, применение деносумаба у пациенток с раком молочной железы и метастазами в кости является экономически целесообразной стратегией.

Ключевые слова: костные осложнения, фармакоэкономика, прямые затраты, косвенные затраты, деносумаб

Pharmacoeconomic analysis of denosumab in patients with breast cancer and bone metastases

Kolbin A.S.^{1,2}, Kuryliov A.A.¹, Proskurin M.A.², Balykina Yu.E.²

¹ — First Saint-Petersburg Pavlov State Medical University

² — Saint-Petersburg State University

Abstract. Skeletal-related events — a significant medical and economic problem for women with metastases during the treatment of breast cancer. Clinico-economic evaluation was performed to compare the use of denosumab and zoledronic acid in this category of patients. The recommended pharmacoeconomic methods such as modelling (time horizon — 10 years) with Markov cycles were used. Direct and indirect costs were calculated. Number of skeletal-related events and QALY gained were used as efficacy criteria. As a result, it was shown that denosumab had greater efficacy than zoledronic acid. Using 10 years' time horizon total costs per patient were less for zoledronic acid than for denosumab. Regardless of efficacy criteria and direct or indirect costs, ICER was below the willingness-to-pay threshold (1,341,308 rubles). The results of the multivariate probabilistic sensitivity analysis confirmed the findings of the basic scenario. Thus, the use of denosumab in patients with breast cancer and bone metastases is cost-effective strategy.

Keywords: skeletal-related events, pharmacoeconomics, direct costs, indirect costs, denosumab

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: alex.kolbin@mail.ru, тел.: 8 (921) 759-04-49

Введение

Метастазы в костях являются следствием метастатического рака, особенно при раке молочной железы (РМЖ) [1-3]. Так, подсчитано, что 40-67% пациентов с поздними стадиями РМЖ имеют метастатическое поражение костной ткани [4]. Экспертами в области онкологии был предложен термин — костное осложнение (КО (SRE — skeletal related event)), который используют для обозначения явлений со стороны опорно-двигательной системы, возникающих у пациентов из-за вторичных метастазов в кости. К ним относят лучевую терапию костей с контролем хронической боли различной интенсивности, патологические переломы, которые могут снижать двигательную активность больного, хирургическое вмешательство на костях для предотвращения/лечения патологических переломов или купирования боли, компрессии спинного мозга с последующим онемением или слабостью, недержанием мочи или кала, или параличом. Необходимо отметить, что боли, связанные с костными метастазами и КО, являются значимыми, изнурительными для больных и трудно поддающимися лечению [5-10].

Внутривенное введение бисфосфонатов, в частности золедроновой кислоты, в большинстве стран мира считают стандартом лечения костных метастазов солидных опухолей. В тоже время, значительное количество пациентов, получающих лечение бисфосфонатами в 21-24 месячных исследованиях, всё равно испытывали хотя бы один эпизод КО [11, 12]. При этом, золедроновая кислота выделяется через почки, обладает почечной токсичностью, которая требует дополнительных процедур и затрат [13-15]. Деносумаб — первый и единственный ингибитор RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B (активатор рецептора ядерного фактора каппа-В)), продемонстрировавший клинически значимое увеличение эффективности предупреждения или задержки эпизодов КО при сравнении с золедроновой кислотой в трёх прямых РКИ (рандомизированных клинических исследованиях) на совокупной выборке из более чем 5000 пациентов с различными типами первичных солидных опухолей. В частности, деносумаб продемонстрировал преимущество перед золедроновой кислотой при лечении пациентов с прогрессирующим РМЖ [16]. В дополнение к своей высокой эффективности, деносумаб хорошо переносится, его метаболизм не зависит от функции почек, что в сумме может уменьшить использование прямых и косвенных затрат [13, 17].

В связи с этим, целью настоящего анализа была оценка клинико-экономической целесообразности применения деносумаба у пациентов, страдающих раком молочной железы с метастазами в кости.

Методы

При методологии клинико-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты

«Клинико-экономического исследования», применяемые в Российской Федерации (РФ), и рекомендации международных и отечественных экспертов [18-22]. Был применён анализ эффективности затрат с расчётом соответствующего коэффициента (cost-effectiveness ratio — CER). Данные по затратам и эффективности были получены в результате применения метода моделирования по Маркову. При превышении эффективности и затрат одного из исследуемых режимов по сравнению с другим был проведён инкрементальный анализ с расчётом соответствующего коэффициента (incremental cost-effectiveness ratio — ICER). Результаты, полученные в исследовании, были оценены относительно такого показателя, как «порог готовности общества платить» (порог фармакоэкономической целесообразности, willingness-to-pay threshold), который, в свою очередь, рассчитывают, как трёхкратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения [23].

Характеристика затрат и показателей эффективности

Стоимость лечения. Был составлен перечень прямых затрат (ПЗ): стоимость лечения КО рака молочной железы — затраты на лекарственные средства (ЛС): деносумаб и золедроновая кислота; стоимость курса лекарственной терапии, направленного на коррекцию нежелательных явлений (НЯ), вызванных применением деносумаба и золедроновой кислоты; стоимость поддерживающей терапии, в том числе паллиативного лечения; стоимость проведения лабораторных и инструментальных методов диагностики. Затраты на ЛС и медицинские услуги были оценены на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен [24] и других источников [25, 26]. Дополнительно оценивали непрямые затраты, связанные с временной нетрудоспособностью.

Эффективность лечения. За эффективность при лечении были взяты показатели, полученные в условиях клинических исследований: количество лет жизни с поправкой на качество (QALYs — quality-adjusted life years); количество случаев КО, развития которых удалось избежать [16].

Структура моделей. Фармакоэкономическая модель анализа решений построена таким образом, что в каждой из ветвей модели были проанализированы затраты и эффективность в группе из 100 пациентов. Затем для каждой из групп рассчитана стоимость лечения одного пациента. Модель начинали с выбора ЛС терапии: деносумаб (Эксджива, Амджен Европа Б.В.) в дозе 120 мг 1 раз в течение 4 недель; золедроновая кислота (Зомета, Новартис Фарма АГ) в дозе 4 мг 1 раз в течение 4 недель. Терапию продолжают до момента наступления смерти или прогрессирования заболевания. Далее пациенты входили в цикл Маркова. При прогрессировании заболевания терапию

деносумабом и золедроновой кислотой прекращали. Таким пациентам проводили поддерживающую и паллиативную терапию. Конечным состоянием цикла Маркова считали летальный исход. Длительность цикла — 1 месяц, горизонт моделирования — 10 лет или до момента смерти всех пациентов моделируемой когорты. Схематическое представление модели 1 и цикла Маркова для модели 1 приведено на рис. 1 и 2.

Источники данных для математического моделирования. Оценочная модель определяла стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий в различных моделях — эффективного лечения, а также осложнений. Основываясь на данных анализов выживаемости по методу Каплан-Мейера, были построены таблицы частот переходов в цикле Маркова (данные могут быть предоставлены). Количество лет жизни с

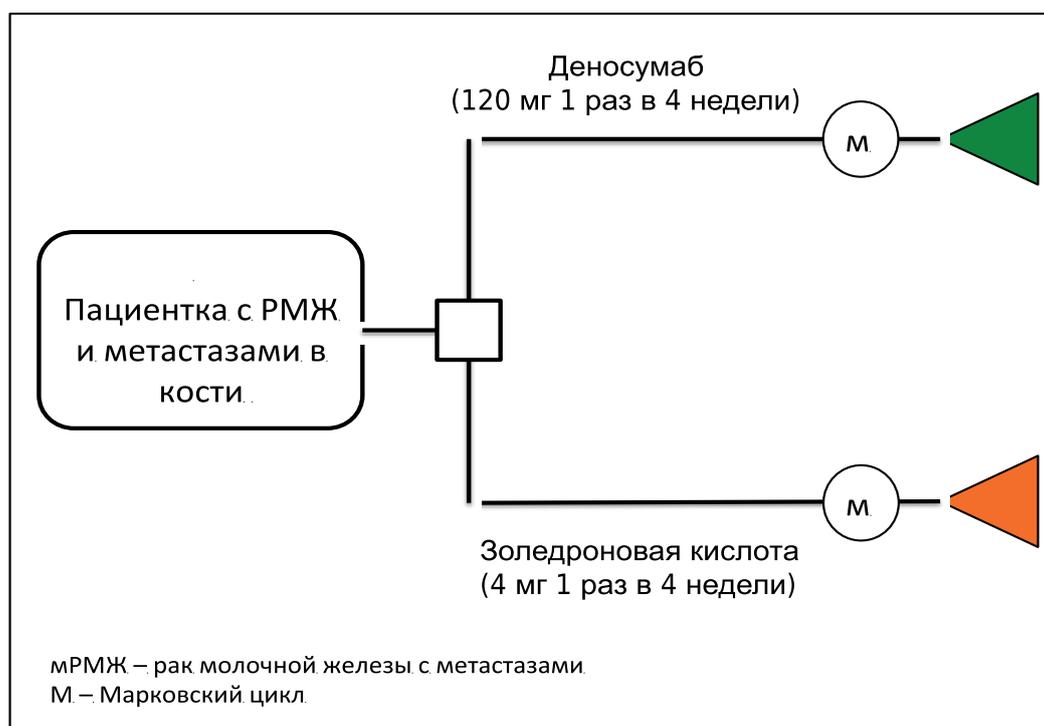


Рис. 1. Модель 1 — анализа решений для фармакоэкономической оценки применения деносумаба в сравнении с золедроновой кислотой у пациентов, страдающих раком молочной железы с метастазами в кости

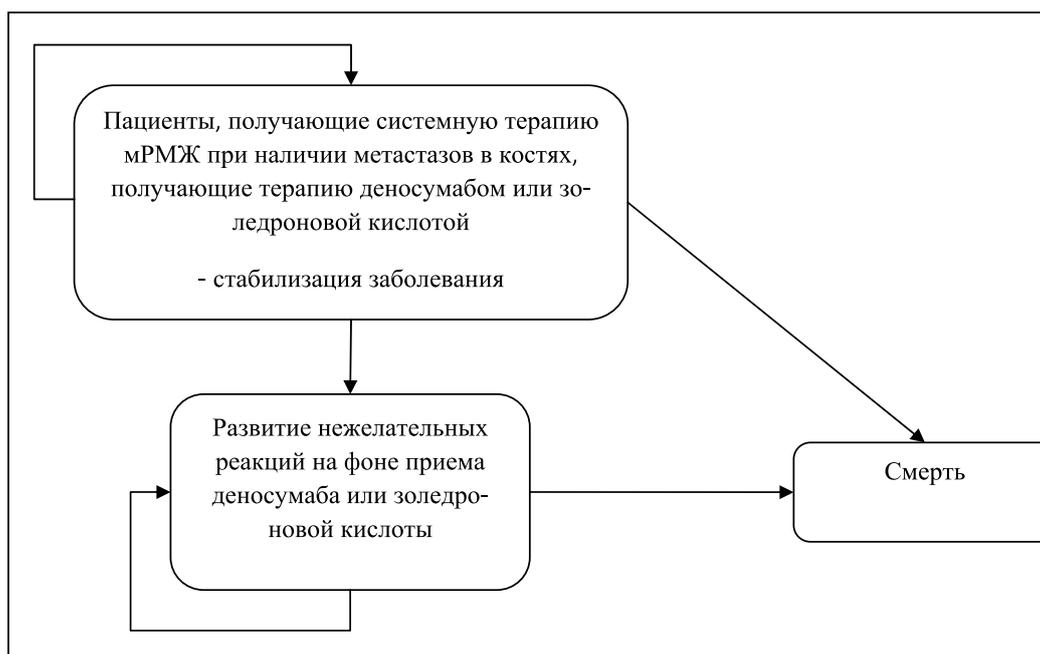


Рис. 2. Схематическое представление последовательностей переходов в цикле Маркова

поправкой на качество и число КО для каждой из сравниваемых схем терапии приведены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели эффективности сравниваемых схем терапии

Показатель эффективности	Деносумаб	Золедроновая кислота
QALY	1,99	1,59
Число костных осложнений	3,5 [16]	4,6 [16]

Примечание: QALYs — *quality-adjusted life year* (количество лет жизни с поправкой на качество).

Стоимость лечения деносумабом и золедроновой кислотой приведены в табл. 2.

Были проведены расчёты стоимости коррекции КО и НЯ в зависимости от их частоты и клинико-статистической группы (КСГ) [16, 24, 27]. Была рассчитана так же суммарная стоимость амбулаторного посещения и стационарного лечения в зависимости от частоты и стоимости амбулаторных визитов и госпитализаций [28]. Стоимость лабораторных и инструментальных методов исследований складывалась на основании частоты и стоимости лабораторных и инструментальных методов исследования [29, 30]. В исследованиях деносумаба оценку прогрессирования опухолевого процесса проводили в соответствии с критериями RECIST. Согласно этим критериям лабораторные и инструментальные исследования с целью оценки эффективности химиотерапевтического лечения проводят один раз в три месяца [31]. Таким образом, общая стоимость лабораторных и инструментальных методов обследования, проводимых модельному пациенту 1 раз в три месяца, составляет 5441,50 руб.

Паллиативная и поддерживающая терапия. Нам не удалось обнаружить стандарта оказания медицинской помощи в РФ пациентам с терминальной стадией онкологического заболевания. Поэтому для расчёта стоимости паллиативной и поддерживающей терапии использовали стоимость 1 койко-дня пребывания пациента в хосписе, которая на 2014 г. составляет 2915,67 руб. [32]. Было сделано предположение о том, что перед смертью пациент пребывает в хосписе в среднем 30 дней.

Результаты

Основной сценарий. Расчёт прямых затрат. В основном сценарии была оценена стоимость каждой стратегии лечения пациента целевой группы. На рис. 3 представлены полученные результаты.

Как видно из данных рис. 3, при горизонте моделирования 10 лет наибольшие ПЗ были при применении стратегии деносумаба — 1 940 573 руб. Суммарные затраты при использовании золедроновой кислоты были на 35% меньше и составили 1 433 587 руб. в расчёте на одного пациента. При этом разница возникала

в основном вследствие различной стоимости курса ЛС (1 122 349 руб. у деносумаба против 548 443 руб. при использовании золедроновой кислоты). Основными составляющими ПЗ при использовании деносумаба были расходы на ЛС 2-й линии терапии (доля соответствующих затрат составила 58% от общих затрат). При этом, в группе золедроновой кислоты основной составляющей затрат являлось купирование НЯ, возникающих на фоне приёма основного ЛС: доля затрат на коррекцию НЯ составила 48%, в то время как соответствующий показатель в группе деносумаба составил 36%.

При рассмотрении НЯ средней степени выраженности, такие осложнения как анемия, тошнота и развитие почечной недостаточности чаще возникали в группе золедроновой кислоты. Такие осложнения как диарея средней степени выраженности чаще наблюдались в группе деносумаба.

В качестве критериев эффективности рассматривали количество лет жизни с поправкой на качество (QALYs), а также количество случаев КО, развития которых удалось избежать (рис. 4).

Как видно из данных, представленных на рис. 4, относительно количества КО стратегия применения деносумаба обладала большей эффективностью по сравнению с золедроновой кислотой: соответствующий показатель составил 3,5 случаев возникновения. Аналогичный показатель для стратегии золедроновой кислоты составил 4,6, что ниже показателя деносумаба на 31%. При рассмотрении показателя QALY в группах сравнения наблюдались сходные показатели: для группы деносумаба эффективность составила 1,99 QALYs, в то время как для золедроновой кислоты данный показатель был равен 1,59 QALYs. Таким образом, разница в эффективности по данному критерию составила 0,40 QALYs. Была также рассмотрена динамика пациентов, проходящих вторую линию терапии на протяжении 10 лет. В результате, при использовании стратегии деносумаба наблюдалась большая вероятность остаться в состоянии без возникновения КО относительно золедроновой кислоты. При этом с точки зрения общей выживаемости результаты двух групп были схожи на протяжении всего периода моделирования.

С точки зрения соотношения затрат и эффективности, при рассмотрении количества КО и количества QALY стратегия применения деносумаба обладала большей эффективностью по сравнению со стратегией золедроновой кислоты, но при этом затраты на её применение были так же выше. В связи с этим, был проведён расчёт ICER (табл. 3).

Как видно из данных, представленных в табл. 3, когда использовали показатель эффективности QALY, при горизонте моделирования 10 лет, ICER составил 1 267 465 руб., что ниже «порога готовности общества платить» в РФ, равного 1 341 308 руб. Когда использовали показатель количество КО, ICER составил 460 896 руб., что на 191% ниже «порога готовности общества платить», равного 1 341 308 руб.

Таблица 2

Стоимость лечения деносумабом и золедроновой кислотой

Международное непатентованное название	Торговое наименование, форма выпуска	Цена, руб.	Суточная доза, мг	Суточная стоимость, руб.
Деносумаб	Эксджива, 120 мг (70 мг/мл) (флакон) 1,7 мл	37 400,00	4,28	1 333,91
Золедроновая кислота	Зомета, 4 мг в 100 мл	17 616,39* [24]	0,143	629,16

Примечание: * — с учётом 15% торговой надбавки и 10% НДС.

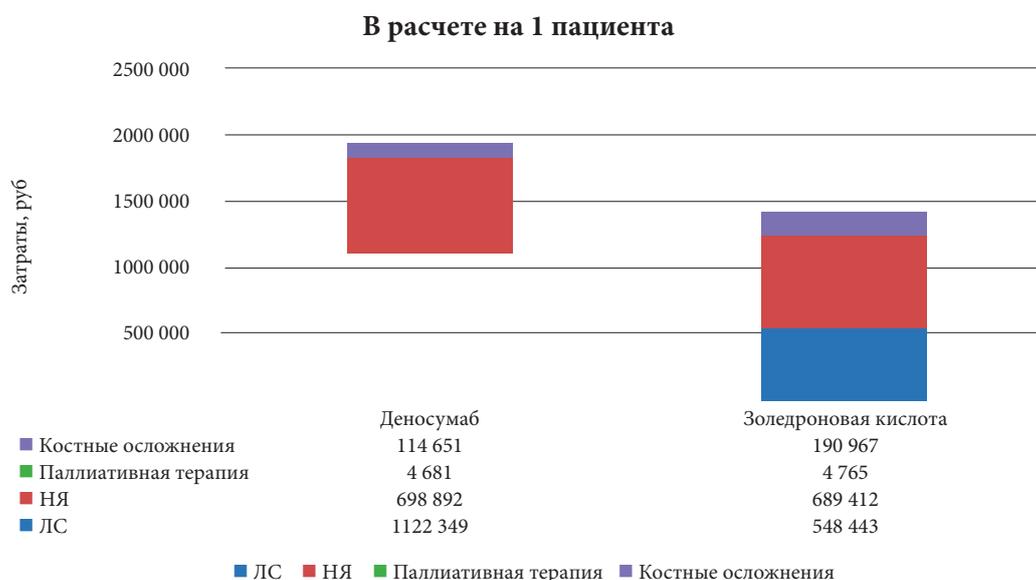


Рис. 3. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента (горизонт моделирования десять лет)

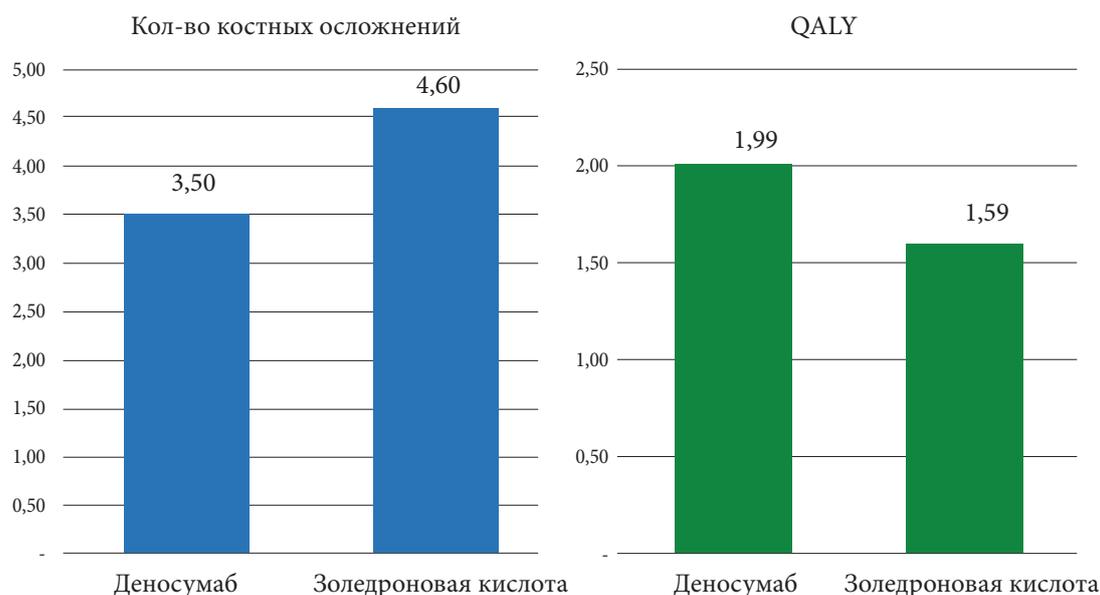


Рис. 4. Эффективность в группах сравнения, критерий — количество костных осложнений и QALY (лет)

Дополнительный сценарий с учётом не прямых затрат. Были проведены расчёты суммарных затрат с учётом не прямых затрат, связанных с временной нетрудоспособностью, вызванной развитием КО. Результаты проведённых обсервационных исследований показывают, что количество часов временной нетрудоспособности в месяц у пациенток с КО составляет 63,7 часа. С учётом средней заработной платы в г. Москве 76 000 руб./мес., а также при допущении среднего количества рабочих дней в месяц — 22 дня и восьмичасовом рабочем дне, средняя заработная плата за один час составляет 431,81 руб. за 1 рабочий час [37]. Непрямые затраты за все 120 мес. моделирования на деносумабе — 98377,74 руб., золедроновой кислоты — 125807,00 руб., разница — 27429,26 руб. за весь период моделирования с учётом разной частоты развития КО. Результаты приведены в табл. 4.

Как видно из данных табл. 4, коэффициент ICER не превышает порога готовности общества платить (равного 1 341 308 руб.).

Анализ чувствительности. Вероятностный анализ чувствительности выполняли путём многократного одновременного изменения таких показателей как эффективность, а также стоимость ЛС. В результате, при одновременном многократном изменении таких параметров как эффективность и стоимость ЛС стратегия применения деносумаба оставалась более эффективной, но при этом и более затратной стратегией при сравнении с золедроновой кислотой в случае рассмотрения критерия «количество КО». При рассмотрении показателя QALY деносумаб оставался более дорогой стратегией при большей эффективности. Результаты анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в основном сценарии.

Обсуждение полученных данных

Впервые в российских экономических условиях была выполнена клинико-экономическая оценка применения деносумаба и золедроновой кислоты у пациенток с раком молочной железы и метастазами в кости. Основным фармакоэкономический метод — моделирование (горизонт 10 лет) с Марковскими циклами. В результате было показано, что относительно таких критериев, как количество КО и QALY, стратегия применения деносумаба обладала большей эффективностью по сравнению с золедроновой кислотой. При горизонте моделирования 10 лет суммарные затраты в расчёте на одного пациента при использовании золедроновой кислоты были меньше, чем при применении деносумаба. При этом наибольшая разница возникала в основном вследствие различной стоимости курса ЛС. Вне зависимости от критериев эффективности, ICER был ниже «порога готовности общества платить», равного 1 341 308 руб. Результаты вероятностного многократного анализа чувствительности подтвердили выводы основного сценария. Были проведены расчёты суммарных затрат с учётом не прямых затрат, связанных с временной нетрудоспособностью, вызванной развитием КО. Результаты проведённых обсервационных исследований показывают, что количество часов временной нетрудоспособности в месяц у пациенток с КО составляет 63,7 часа. Стратегия применения деносумаба, также как и в основном сценарии, характеризовалась большими суммарными затратами и большей эффективностью, коэффициент ICER не превышал «порога готовности общества платить».

Таблица 3

Расчёт ICER для сравниваемых стратегий в зависимости от критериев эффективности

Стратегия	ПЗ, руб.	Прирост, руб.	Эффект (QALY, лет)	Прирост	ICER
Деносумаб	1 940 573	506 986	1,99	0,40	1 267 465
Золедроновая кислота	1 433 587		1,59		
Стратегия	ПЗ, руб.	Прирост затрат, руб.	Эффект (кол-во костных осложнений)	Изменение	ICER
Деносумаб	1 940 573	506 986	3,50	1,10	460 896
Золедроновая кислота	1 433 587		4,60		

Таблица 4

Расчёт ICER для сравниваемых стратегий с учётом не прямых затрат (показатель эффективности — QALY)

Стратегия	Затраты, руб.	Прирост затрат, руб.	Эффект	Прирост	ICER
Деносумаб	2 038 950,74	479 556,74	1,99	0,40	1 198 891,85
Золедроновая кислота	1 559 394,00		1,59		

Выводы

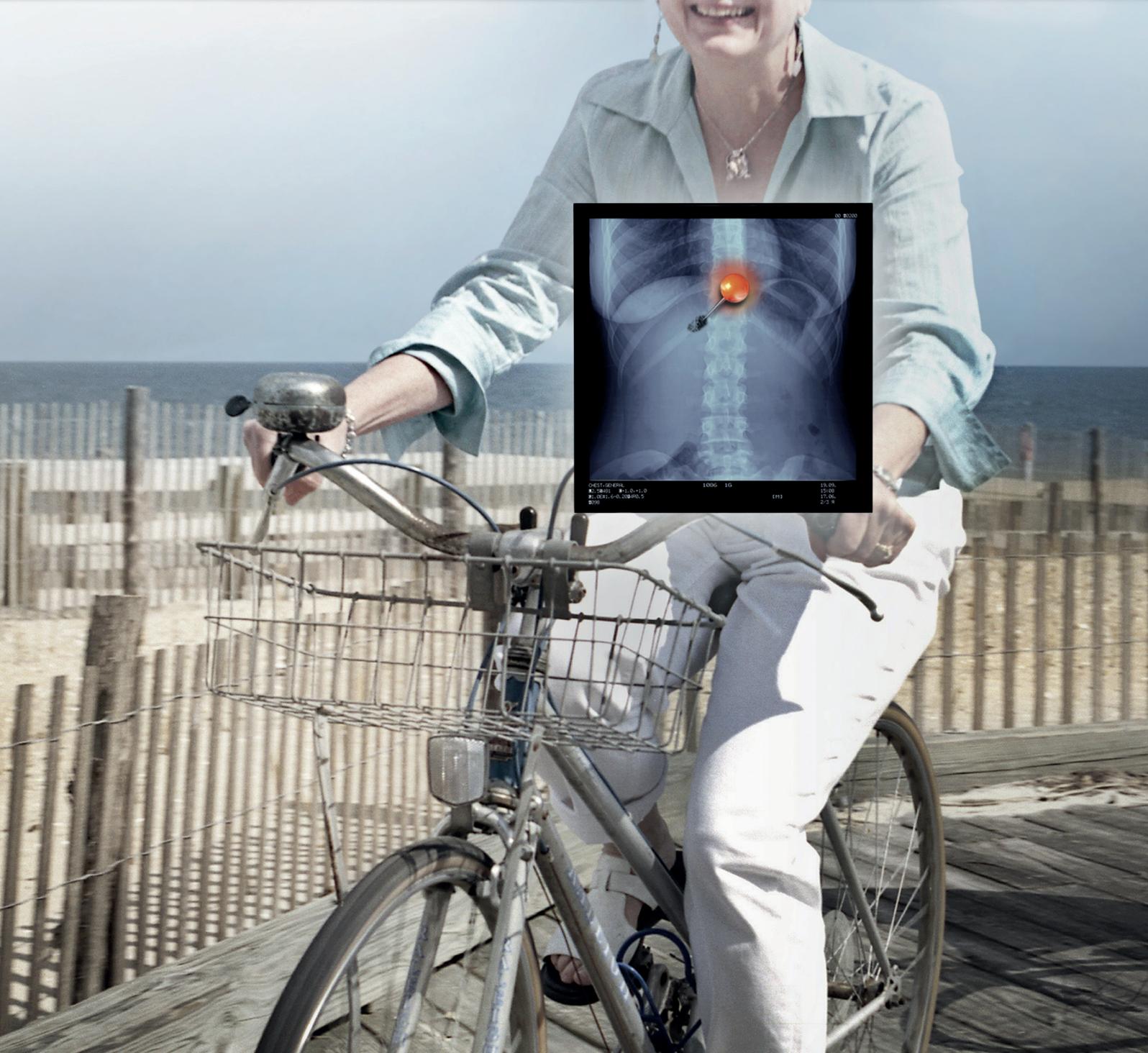
В проведённом клинико-экономическом исследовании было показано, что применение деносумаба у пациенток с раком молочной железы и метастазами в кости является экономически целесообразной стратегией, так как ICER/QALY не превышает «порога готовности общества платить».

Ограничения исследования

Данные об эффективности терапии взяты из клинических исследований, в которых наряду с терапией деносумабом и золедроновой кислотой пациенты получали наилучшее поддерживающее лечение, что отчасти отсутствует в стандартах терапии больных в Российской Федерации. Поддерживающая терапия в известной степени оказывает влияние на показатели общей выживаемости таких пациентов.

Литература

1. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Breast cancer. Version 3.2014. Электронный ресурс. URL: www.nccn.org.
2. Общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) — Практические рекомендации по клиническому применению остеомодифицирующих агентов у пациентов с метастазами злокачественных опухолей в кости, под ред. Моисеенко В.М., 2014. Электронный ресурс. URL: http://www.rosoncology.ru.
3. Coleman R.E. Management of bone metastases. // *Oncologist* 2000;5:463-470.
4. Weide R., Mergenthaler U., Pandorf A., et al. Improved survival of patients with metastatic breast cancer in routine care: results of a retrospective study in a community-based oncology group practice 1995-2005. // *Onkologie* 2009;32(3):107-13.
5. Diel I.J. Effectiveness of bisphosphonates on bone pain and quality of life in breast cancer patients with metastatic bone disease: a review. // *Support Care Cancer* 2007;15:1243-9.
6. Mercadante S., Villari P., Ferrera P., et al. Optimization of opioid therapy for preventing incident pain associated with bone metastases. // *J Pain Symptom Manage* 2004;28(5):505-10.
7. Banning A., Sjogren P., Henriksen H. Treatment outcome in a multidisciplinary cancer pain clinic. // *Pain* 1991;47(2):129-34.
8. Clare C., Royle D., Saharia K., et al. Painful bone metastases: a prospective observational cohort study. // *Palliative Medicine* 2005;19(7):521-5.
9. Janjan N.A., Payne R., Gillis T., et al. Presenting symptoms in patients referred to a multidisciplinary clinic for bone metastases. // *J Pain Symptom Manage* 1998;16(3):171-8.
10. Chow E., Hoskin P., van der Linden Y., et al. Quality of life and symptom end points in palliative bone metastases trials. // *Clin Oncol* 2006;18(1):67-9.
11. Berenson J.R., Lichtenstein A., Porter L., et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. // *J Clin Oncol* 1998;16:593—602.
12. Lipton A., Theriault R.L., Hortobagyi G.N., et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. // *Cancer* 2000;88:1082—90.
13. Oglesby A., Sherif B., Odom D., et al. Time and costs associated with preparation and administration of zoledronic acid in subjects with breast or prostate cancer and metastatic bone disease. // *Commun Oncol* 2009;6:494-502.
14. Barrett-Lee P., Bloomfield D., Dougherty L., et al. An audit to determine the time taken to administer intravenous bisphosphonate infusions in patients diagnosed with metastatic breast cancer to bone in a hospital setting. // *Curr Med Res Opin* 2007;23(7):1575—82.
15. DesHarnais Castel L., Bajwa K., Markle J.P., et al. A microcosting analysis of zoledronic acid and pamidronate therapy in patients with metastatic bone disease. // *Support Care Cancer* 2001;9(7):545-51.
16. Stopeck A.T., Lipton A., Body J.J., et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. // *J Clin Oncol* 2010b;28:5132-9.
17. Delea T., McKiernan J., Brandman J., et al. Retrospective study of the effect of skeletal complications on total medical care costs in patients with bone metastases of breast cancer seen in typical clinical practice. // *J Support Oncol* 2006;4(7):341-7.
18. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ №163 от 27.05.2011. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001-2002.
19. Авксентьева М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи) — М: Ньюдиамед, 2004. — 404 с.
20. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств — М: Общество клинических исследователей, 2000. — 579 с.
21. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoeconomics — Elsevier Health Sciences, 2004. — 216 с.
22. Gold M.R., Siegel J.E., Russell L.B., et al. Cost-effectiveness in Health and Medicine — New York: Oxford University Press, 1996. — 425 с.
23. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. // *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология* — 2011. — Т.4. — №1. — С. 7-13.
24. Государственный реестр предельных отпускных цен. <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
25. Медлюкс — Цены в Аптеках г. Москвы Электронный ресурс. URL: www.medlux.ru Дата обращения: 13.12.2014.
26. www.zakupki.gov.ru — Официальный сайт Российской Федерации для размещения информации о размещении заказов. 2014.
27. Генеральное тарифное соглашение ОМС на 2014 г. г. Санкт-Петербург. Электронный ресурс. URL: www.spboms.ru.
28. Приказ Минздрава РФ от 09.11.2012 № 704н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы I — III стадии (послеоперационная лучевая терапия)» (зарегистрировано в Минюсте РФ 24.12.2012 № 26321).
29. Правительство Российской Федерации. Постановление №1074 от 22.10.2012. Программа государственных гарантии оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2015 г.
30. Приказ Минздрава РФ от 07.11.2012 № 612н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при первично — генерализованных и рецидивных формах злокачественных новообразованиях молочной железы IV стадии — первично; I — IV стадии — прогрессирование (системное лекарственное, в том числе химиотерапевтическое, лечение)» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 24.12.2012 n 26321).
31. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A., et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):205-16.
32. Распоряжение Комитета по экономической политике и стратегическому планированию Санкт-Петербурга от 17.07.2013 N 103-р «Об утверждении нормативов финансовых затрат на оказание государственных услуг (выполнение работ) по специализированной медицинской помощи, оказываемой в гериатрических учреждениях (отделениях, кабинетах), медицинской помощи, оказываемой в хосписах (отделениях-хосписах), и медицинской помощи, оказываемой в отделениях сестринского ухода, государственными автономными и бюджетными учреждениями.



С ПРЕПАРАТОМ ЭКСДЖИВА ВЫ МОЖЕТЕ ЛУЧШЕ ЗАЩИТИТЬ ПАЦИЕНТОВ ОТ КОСТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ^{1*}

ПРИЦЕЛЬНО. ЭФФЕКТИВНО. НАДЕЖНО.

Литература: 1. Lipton A, et al. Eur J Cancer 2012; 48: 3082–3092.

*Эксджива достоверно увеличивает время до возникновения первого костного осложнения: на 8,2 месяца и достоверно уменьшает риск возникновения первого костного осложнения на 17% (HR, 0.83 [95% CI, 0.76–0.90]; $p < 0.001$) по сравнению с золедроновой кислотой. Данные комплексного анализа исследований 3 фазы, включающих пациентов с раком молочной железы, раком предстательной железы, другими солидными опухолями и множественной миеломой.¹

Эксджива (деносумаб)

Активное вещество: 120 мг деносумаба в 1,7 мл раствора (70 мг/мл). Код АТХ: M05BX04

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Профилактика осложнений со стороны костной ткани (патологические переломы, облучение кости, компрессия спинного мозга или хирургическое вмешательство на кости) у взрослых с солидными опухолями, метастазирующими в кость.

Лечение гигантоклеточной опухоли кости у взрослых пациентов или подростков со сформировавшимся скелетом. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Тяжелая нелеченная гипокальциемия. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст до 18 лет (по показанию – профилактика осложнений со стороны костной ткани). Дети до 12 лет и с несформировавшимся скелетом (по показанию – лечение гигантоклеточной опухоли кости).

ООО «Амджен» 123317, Россия, г. Москва, Пресненская наб., 8, стр.1
Тел.: +7(495)745-0478. Факс: +7(499)995-1965.

www.amgen.com

www.amgen.ru DMO-RUS-AMG-190-2014-June-P

ЭКСДЖИВА
(деносумаб)



AMGEN
Oncology

Сравнительная клинико-экономическая оценка кабазитаксела и абиратерона при раке предстательной железы по результатам клинических исследований и данных реальной практики

Колбин А.С.¹, Курылев А.А.², Павлыш А.В.¹

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

² — Санкт-Петербургский государственный университет

Резюме. Выполнен сравнительный клинико-экономический анализ фармакотерапевтических схем лечения гормон-резистентного рака предстательной железы с использованием кабазитаксела и абиратерона во второй линии лечения после доцетаксела. По результатам рандомизированных клинических исследований различий в эффекте обеих схем не выявлено. Вместе с тем, данные реальной практики назначений указывают на большую эффективность кабазитаксела по критерию беспрогрессивной выживаемости. Различий в клинико-экономической эффективности кабазитаксела и абиратерона по данным рандомизированных клинических исследований не получено. Однако, экономический анализ моделирования реальной клинической практики назначений показал возможности экономии бюджета с использованием кабазитаксела в сравнении с абиратероном. При расчёте прямых медицинских затрат на один месяц беспрогрессивной выживаемости установлено, что терапия с использованием кабазитаксела по стоимости ниже таковой с абиратероном. На сэкономленные средства можно дополнительно пролечить 17 больных кабазитакселом на каждые 100 больных.

Ключевые слова: клинико-экономический анализ, рак предстательной железы, кабазитаксел, абиратерон

Comparison of clinical-economic evaluation of cabazitaxel and abiraterone for prostate cancer based on the results of clinical trials and real world data

Kolbin A.S.¹, Kurylev A.A.², Pavlysh A.V.¹

¹ — The first St. Petersburg State Medical University. Acad. IP Pavlova

² — Saint Petersburg State University

Abstract. Comparative health technology assessment has been performed for evaluation of hormone resistant prostate cancer 2-d line chemotherapy schemes with cabazitaxel or abiraterone after docetaxel treatment. There were no found the difference between effects of both variations of treatment based on randomized clinical trials results. In the same time, the real world data shown more efficacy of cabazitaxel vs abiraterone based on non-progressive survival rate. Clinical-economic impact of both schemes was equal in relations with clinical trials data. Modelling economic analysis of real world data describes budget saving in case of using cabazitaxel vs abiraterone. Cost of cabazitaxel usage is less vs abiraterone in relations with non-progressive survival rate. Cost saving can use for the treatment of additional 17 patients with cabazitaxel (on each 100 pts.).

Keywords: health technology assessment, prostate cancer, cabazitaxel, abiraterone

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: alex.kolbin@mail.ru, тел.: +7 (921) 759-04-49

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) представляет существенную медицинскую проблему вследствие поздней диагностики и, как следствие, затруднения радикального лечения. В Российской Федерации (РФ) по статистическим данным в 2010 г. было зарегистрировано 26,3 тыс. больных, в то время как 15 лет назад их было 7,8 тыс. человек [1]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ в 2004 г. составлял 6,9%, а в 2009 году — уже 10,7% [2]. В 2000 г. состояло на учёте у онкологов 37 442 больных РПЖ, а в 2010 году — 107 942 пациента, что даёт прирост в 155% [3]. Возможно, такой рост объясняется улучшением диагностики этого заболевания, внедрением в лабораторно-диагностическую практику доступного анализа на простат-специфический антиген (ПСА) и ультразвуковых методов исследования. Вместе с тем, не может не беспокоить, что постановка диагноза всё ещё запаздывает, и осуществляется, как правило, на поздних стадиях процесса. Эксперты отмечают, что в настоящее время в РФ ещё не произошло ожидаемого перелома в состоянии оказания медицинской помощи больным РПЖ. Кумулятивный риск умереть от РПЖ составляет не менее 1,23, причём с возрастом показатели смертности неуклонно возрастают. Исследователи предполагают, что в РФ наблюдается более 50 тыс. мужчин с распространённым и/или метастатическим РПЖ, лечение которых требует определённых медицинских ресурсов и экономических затрат [4]. Последнее обстоятельство тем более важно, что расходы несёт государство. По приблизительным оценкам (моделирование) на лечение требуется не менее 33 тыс. руб./пациент/год, причём основная часть расходов приходится на прямые медицинские затраты (73,13%) [5].

Если исходить из опубликованных данных о том, что $\frac{2}{3}$ всех финансовых затрат на медицинские технологии приходится на лекарственное обеспечение, то вопрос о покрытии расходов на лекарственные средства (ЛС) становится ключевым в условиях оптимизации расходов на лечение, возмещаемых государством [6]. Экономические данные постоянно требуют уточнения, тем более, что приведённая выше цифра расходов на одного больного основана на данных среднего финансирования льготного лекарственного обеспечения и экстраполяции на всю популяцию больных в РФ. Тем не менее, авторы признают, что вопрос о достаточности этих средств для обеспечения потребности в оказании качественной медицинской помощи требует дальнейшего обсуждения и изучения.

Особенно важно понимание обоснованности дополнительных затрат на инновационные химиотерапевтические ЛС для лечения метастатического РПЖ в случае рефрактерности к назначенной фармако-

рапии первой линии, предусматривающую лечение антиандрогенами. Вовремя и правильно назначенная терапия в сочетании с лучевыми методами лечения позволяет продлить жизнь пациентам более чем в половине случаев [7, 8]. Видимо, поэтому рынок этих ЛС растёт год от года — увеличение объёма их реализации достигало 14,4% в 2009 г. [9]. Вместе с тем, у значительной части больных уже первые циклы подобной фармакотерапии не оказывают необходимого воздействия, в таких случаях ставится диагноз гормонрезистентного метастатического РПЖ (ГРМРПЖ), а средняя общая выживаемость при таком состоянии существенно снижается. Так, в случае эффективного антиандрогенного действия ЛС, зависящего от многих факторов, в том числе и от состояния рецепторов [10], общая выживаемость может достигать 25,7 мес. [11]. В случае ГРМРПЖ наблюдаются сокращение этих сроков в 2,5 и более раз [12].

Как известно любая медицинская технология может применяться с момента её одобрения национальным регулятором. В подавляющем большинстве случаев для этого достаточно, чтобы такая технология демонстрировала свою эффективность у пациентов с соответствующим заболеванием. Однако, если речь идёт о том, что затраты на применение медицинской технологии ложатся на бюджет здравоохранения, доказательств одной лишь клинической эффективности недостаточно, и требуется, чтобы такая технология доказала бы свою экономическую целесообразность в сравнении с другими медицинскими технологиями, применяемыми для лечения этой же популяции пациентов.

В первую линию лечения ГРМРПЖ входит доцетаксел, существенно увеличивающий общую выживаемость [13, 14]. Однако, и после этой химиотерапии возможно прогрессирование заболевания. В клинических рекомендациях до настоящего времени нет определённости в отношении единственной медицинской технологии, которую следовало бы применить в этом случае. Так согласно рекомендации European Association of Urology (EAU) во второй линии химиотерапии препаратами выбора являются кабазитаксел и абиратерона ацетат [15]. До появления инноваций — кабазитаксела и абиратерона — большинство специалистов в мире использовали митоксантрон [16, 17].

Кабазитаксел (Джевтана, Авентис Фарма (группа Санофи), Великобритания) — полусинтетическое ЛС группы таксанов, дериват доцетаксела с дополнительной метиловой группой, обеспечивающей два преимущества по сравнению с доцетакселом. Первое: дополнительная метиловая группа уменьшает аффинность Р-гликопротеина — мембранного белка-переносчика, который участвует в работе помпы, выкачивающей доцетаксел из опухолевой клетки. Вслед за этим выход таксана из клетки уменьшается, а его основная активность — разрушение ми-

Методология

кротрубочек опухоли — повышается [18]. Второе преимущество: кабазитаксел лучше проникает через гематоэнцефалический барьер и потенциально может действовать на метастазы в головном мозге [19]. Кабазитаксел *in vitro* проявляет активность не только в отношении доцетаксел-чувствительных, но и в отношении доцетаксел- и паклитаксел-резистентных опухолевых клеток [20]. К числу наиболее частых нежелательных явлений (НЯ) следует отнести нейтропению, фебрильную нейтропению, диарею и астению.

Абиратерона ацетат (Зитига, Янссен-Силаг С.п.А., Италия) действует иначе — он селективно и необратимо ингибирует малые молекулы цитохрома Р семейства 17А1, принимающего участие в синтезе тестостерона в Лейдинговых клетках и клетках коры надпочечников [21]. В результате действия абиратерона уменьшается масса предстательной железы, тестикул и канальцев. Противоопухолевый эффект достигается при приёме препарата внутрь. Среди НЯ наиболее выраженными считают минералокортикоидные — значимое повышение артериального давления, гипокалиемию и отёки конечностей [22].

Несмотря на абсолютное различие в механизмах действия, кабазитаксел и абиратерон применяют при ГРМРПЖ во 2-й линии после доцетаксела. Исследований, в которых было бы проведено прямое клиническое сравнение этих ЛС на репрезентативных группах больных пока нет. Есть отдельные сообщения, касающиеся вторичных точек, как-то уровня ПСА. Так, на небольшой группе пациентов уровень ПСА у больных, у которых без эффекта применялся доцетаксел, при назначении им абиратерона не менялся [23]. Однако, собственно клинических данных при этом не предоставлено, поэтому судить об исходах выявленных лабораторных феноменов не представляется возможным.

Понятно, что любая инновационная технология в медицине должна быть подвергнута фармакоэкономической экспертизе для решения вопроса о возмещении со стороны государства, что достаточно давно практикуют за рубежом [24]. Однако механически переносить результаты западных экономических исследований в РФ не представляется возможным вследствие разницы в ценах на лекарственные препараты, медицинское обслуживание и пр.

Цель исследования

Целью анализа была клинко-экономическая оценка кабазитаксела и абиратерона при ГРМРПЖ после неэффективности доцетаксела в первой линии химиотерапии для российских условий. При этом внимание уделялось не только данным рандомизированных клинических исследований, но и реальной практике назначений.

Для клинко-экономического анализа использована следующая методологическая схема: определение цели исследования; выбор альтернатив и методов анализа; определение критериев эффективности и исходов химиотерапии, а также затрат (издержек) на её осуществление; анализ основного и альтернативного сценариев; анализ чувствительности; формирование выводов и рекомендаций [25, 26]. Фармакоэкономическая экспертиза включала в себя анализ минимизации затрат (СМА — cost minimization analysis) и анализ эффективности затрат (СЕА — cost effectiveness analysis), с расчётом коэффициента эффективности затрат (СЕР — cost-effectiveness ratio).

Прямые затраты (ПЗ) складывали из:

- стоимости фармакотерапии ГРМРПЖ — затраты на ЛС второй линии химиотерапии, на премедикацию, затраты на ЛС третьей линии терапии (при прогрессировании заболевания);
- стоимости фармакотерапии коррекции НЯ при применении кабазитаксела и абиратерона;
- стоимости фармакотерапии профилактики развития НЯ;
- стоимости лабораторных и инструментальных методов исследований, а также госпитализаций и амбулаторного лечения.

Ввиду того, что больные при ГРМРПЖ получают практически одинаковую паллиативную помощь, ПЗ на её осуществление не подсчитывали, поскольку результат не влияет на комплексную сравнительную оценку экономичности рассматриваемых медицинских технологий.

Затраты на кабазитаксел и абиратерона ацетат основаны на предложении в аптеках г. Москвы по состоянию на декабрь 2014 г. [27] (оба препарата в настоящее время не входят в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов — ЖНВЛП). На препараты, входящие в Перечень ЖНВЛП, взяты цены на основании Государственного реестра цен с добавлением максимальной оптовой наценки (по г. Москве) и НДС [28].

Моделирование процессов и исходов лечения или профилактики любых заболеваний сопряжено с рядом трудностей в интерпретации данных о позитивных и негативных эффектах ЛС. Чаще всего применяют понятие т.н. действенности (efficacy), т.е. эффективности ЛС, полученной в результате рандомизированных клинических исследований (РКИ) [29]. В тоже время в онкологии есть существенные особенности, связанные как с прогрессированием заболевания, так и с многообразием подходов к лечению [30]. Так, остаются дискуссионными подходы при моделировании эффектов при химиотерапии пациентов с последними стадиями онкологического заболевания, после 2-4 курсов предшествующей терапии [26, 31].

Альтернативой использованию результатов РКИ в клинико-экономическом анализе в онкологии могут являться данные обсервационных исследований реальной клинической практики [32]. В данном случае речь идёт об эффективности (effectiveness), что всё больше интересует организаторов здравоохранения — держателей бюджетов [33]. Примером такой информации о химиотерапевтическом лечении могут служить программы CUP/EAP (Compassionate-use program/Extended access program) [34]. Этот метод не лишён недостатков, основными из которых считаются малочисленность исследований, их открытый и моноцентрический характер, часто — отсутствие рандомизации. Вместе с тем, при тождественности результатов действенности и безопасности ЛС в РКИ и исследований этих же ЛС в реальной практике, данные последних могут применяться в фармакоэкономической оценке стратегий лечения и принятии решения о выборе наиболее экономичной технологии [35].

С учётом вышеприведённых положений нами были проанализированы опубликованные результаты исследований кабазитаксела и абиратерона во второй линии химиотерапии ГРМРПЖ после первой линии с доцетакселом. В анализ было включено максимальное количество клинических исследований и сообщений, по результатам которых имелась воз-

можность сделать выводы об эффективности и безопасности сравниваемых режимов терапии. Таким образом, были включены как РКИ, так и обсервационные клинические исследования (табл. 1). Анализ обсервационных исследований показал, что по показателю эффективности — общей выживаемости (ОВ) — стратегии химиотерапии с кабазитакселом и абиратероном статистически значимо не различались. Однако по результатам РКИ терапия абиратероном по эффективности отличается от кабазитаксела. При оценке беспрогрессивной выживаемости (БПВ) был сделан вывод о том, что в исследовании одних и тех же авторов по кабазитакселу [36] и абиратерону [37] использовали разные критерии БПВ. В исследовании кабазитаксела [36] БПВ оценивали как общую конечную точку, объединяющую радиологические критерии прогрессирования с динамикой ПСА и купированию болевого синдрома. В исследовании абиратерона [37] в качестве критериев БПВ использовали только радиологические признаки. По строгим радиологическим критериям БПВ абиратерона и кабазитаксела общепринятый в онкологии показатель RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) составил 5,6 и 8,8 месяцев соответственно.

Принимая во внимание тот факт, что эффективность кабазитаксела и абиратерона в обсерва-

Таблица 1

Исследования, включённые в анализ

Исследование (ссылка)	Рандомизированные клинические исследования		Обсервационные исследования						
	TROPIC [36]	COU-AA-301 [37]	Кабазитаксел CUP/EAP [38]	Heck M.M. и соавт. [39]		Nicacio L. и соавт. [40]	Кабазитаксел, Houede N. и соавт. [41]	Абиратерон, Bianchini D. и соавт. [42]	Абиратерон, Procopio G. и соавт. [43]
				Кабазитаксел	Абиратерон				
Количество пациентов	378	797	919	15	39	692	184	39	46
Возраст (медиана)	68	69	68	69	68	69	67	70	71
Риск по шкале ECOG	0-1	93%	90%	90%	-	-	-	85%	-
	2	7%	10%	10%	-	-	-	15%	-
Локализация метастазов	Кости	87%	89%	92%	100%	97%	-	88%	97%
	Лимфоузлы		45%	58%	86%	72%	-	38%	-
	Легкие	25%		11%	20%	25%	-	21%	26%
	Печень		11%	10%	13%	8%	-		
Качественное и количественное описание нежелательных явлений	+	+	+	+	+	+	+	+	+

ционных исследованиях и РКИ может различаться, для анализа были построены две модели — для тех данных, которые свидетельствуют о равной эффективности этих ЛС, полученной в реальной практике, и для разной эффективности, полученной в РКИ. Сформированные модели в дальнейшем легли в основу фармакоэкономической оценки.

Модель 1

За эффективность принято количество лет ОВ — данные из исследований реальной практики. При этом было установлено, что эффективность стратегий химиотерапии кабазитаксела и абиратерона была практически равной. Фармакоэкономическая модель анализа решений была построена таким образом, что в каждой из ветвей модели были проанализированы затраты и эффективность в группе из 100 пациентов (базовые характеристики сравниваемых групп приведены в табл. 1). Затем для каждой из групп были рассчитаны ПЗ на одного пациента.

Модель включала в себя:

- кабазитаксел внутривенно в дозе 25 мг/м² в первый день каждого 3-х недельного цикла, среднее количество циклов химиотерапии — 6;
- абиратерона ацетат внутрь в дозе 1000 мг/сут, среднее количество циклов химиотерапии — 8.

Химиотерапия в модели «продолжалась» сколько угодно долго до момента наступления прогрессирования заболевания. Использовали метод «древа принятия решений», горизонт моделирования — 5 лет (схематическое представление моделей — рис. 1).

Модель 2

За эффективность принято количество месяцев БПВ — данные из РКИ. При этом было установлено, что эффективность стратегии химиотерапии кабазитакселом выше, чем абиратероном — 8,8 мес. и 5,6 мес. соответственно [36, 37]. Фармакоэкономическая модель анализа решений была построена таким же образом, как Модель 1. Источники данных о затратах для моделей не различались. Отличие моделей связано только с различием в эффективности сравниваемых стратегий. Стоимость лечения основного заболевания (ГРМРПЖ) включала в себя затраты на ЛС второй линии терапии (табл. 2). В ПЗ на химиотерапию кабазитакселом включили расходы на премедикацию, стандартная схема которой состояла из Н₁- и Н₂-гистаминоблокаторов, глюкокортикоидов и противорвотных средств, которые вводят непосредственно перед каждым применением кабазитаксела. Пример таких ЛС с расчётом стоимости премедикации представлен в табл. 3. Таким образом, ПЗ на химиотерапию кабазитакселом состояли из стоимости всех его циклов и стоимости всех курсов премедикации (643,28 руб. x 6 = 3 889,7 руб.), или 1 474 722,39 руб., что на 14,9% меньше ПЗ на химиотерапию абиратероном.

Для более точного анализа ПЗ на сравниваемые схемы химиотерапии необходимо было рассчитать затраты на медикаментозную коррекцию НЯ, а также госпитализации и амбулаторные посещения. Частоту развития НЯ оценивали по результатам включённых в модель исследований с присвоением каждому исследованию весовых коэффициентов

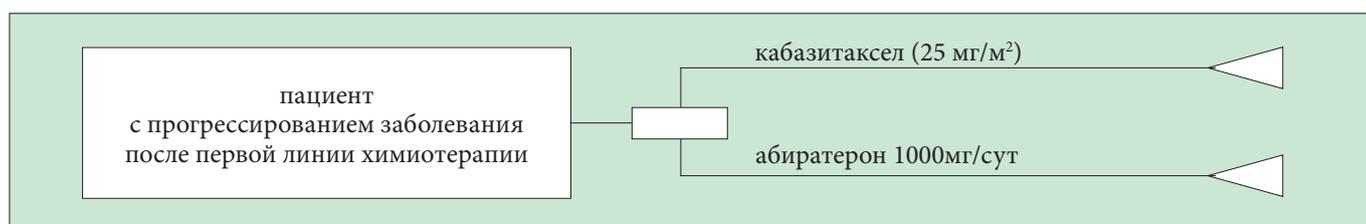


Рис. 1. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки кабазитаксела и абиратерона во второй линии химиотерапии ГРМРПЖ

Таблица 2

Стоимости основных ЛС для второй линии ГРМРПЖ

МНН*	Препараты, форма выпуска	Стоимость упаковки, руб.	Доза	Длительность цикла, дней	Среднее кол-во циклов	Стоимость всех циклов, руб.
Кабазитаксел	Джевтана, флакон 60 мг/мл	245 000 [27]	25 мг/м ² ** один раз в 3 недели + преднизолон 10 мг/сут	21	6	1 470 832,71
Абиратерона ацетат	Зитига, таб. 250 мг №120	232 000 [27]	1000 мг/сут + преднизолон 10 мг/сут	28	8	1 732 603,43
Преднизолон	Преднизолон (Гедеон Рихтер), таб. 5 мг №100	75,17 [28]				

Примечания: * — международные непатентованное название; ** — усреднённое значение площади поверхности тела — 1,9 м²

в соответствии с долей (количеством) включённых в него пациентов. Частота развития гематологических НЯ при применении кабазитаксела, полученная в обсервационных исследованиях и в РКИ, была различной. Это связано с особенностью алгоритма ведения пациента в повседневной клинической практике, а также с возможностью профилактики гематологических НЯ кабазитаксела [38]. В противовес этому, использование профилактики гематологических НЯ в строгом протоколе исследования TROPIC [37] не было разрешено. Поэтому для фармакоэкономической оценки стратегии лечения кабазитакселом в структуре суммарных ПЗ должны были присутствовать затраты на профилактику гематологических НЯ. Из литературных источников не удалось получить сведений о профилактике НЯ (только сведе-

ния о коррекции НЯ) при применении абиратерона. Поэтому затраты на профилактику НЯ при применении абиратерона были приняты равными нулю.

Обобщённые данные по частоте развития НЯ, а также средства их коррекции и стоимость приведены в табл. 3-4.

Поскольку для профилактики и лечения нейтропении применяли одно и тот же ЛС (филграстим) в одинаковых дозах, было принято, что стоимость обоих вышеназванных мероприятий одинакова и составляла 81436,23 руб.

Стоимость лечения НЯ, за исключением сердечно-сосудистых событий, рассчитывали как сумму затрат на лекарственные средства с учётом курсовой дозы и частоты назначения (табл. 4) и стоимость госпитализации в онкологическое учреждение или

Таблица 3

Стоимость премедикации для химиотерапии кабазитакселом

Лекарственные средства (МНН)*	Торговое наименование	Форма выпуска, стоимость [28]	Доза	Стоимость дозы, руб.
Дифенгидрамин	Димедрол (ОАО «Дальхимфарм»)	амп. 10мг/мл 1 мл №10 17,15 руб.	10 мг	1,72
Фамотидин	Квамател (Гедеон Рихтер)	фл 20 мг №5 388,07 руб.	20 мг	77,61
Дексаметазон	Дексаметазон (KRKA)	амп. 4 мг №25 273,64 руб.	8 мг	21,89
Ондансетрон	Зофран (ГлаксоСмитКляйн)	амп. 2 мг/мл 4 мл №5 2 710,29 руб.	8 мг	542,06
ИТОГО (премедикация на 1 цикл)				643,28

Примечание: * — международное непатентованное название.

Таблица 3-1

Частота нежелательных явлений кабазитаксела и абиратерона

Нежелательные явления, %	Абиратерон [37, 39, 42, 43]		Кабазитаксел [36, 38-41]	
	Степень выраженности			
	Всего	≥3	Всего	≥3
<i>Гематологические</i>				
Нейтропения	1	0	20	17
Фебрильная нейтропения	0	0	6	5
Анемия	23	6	23	5
<i>Негематологические</i>				
Диарея	18	1	37	3
Усталость и астения	47	10	41	6
Боль в спине, конечностях, костях, суставах	82	14	15	2
Тошнота и рвота	50	4	39	2
Констипация	26	1	15	0
Задержка жидкости и отеки	31	2	0	0
Гипокалиемия	17	3	0	0
Сердечно-сосудистые события *	13	3	0	0

Примечание: * — ишемическая болезнь сердца (ИБС), острый инфаркт миокарда (ОИМ), наджелудочковая тахикардия, сердечная недостаточность.

Таблица 4

Лекарственные средства, их стоимость и затраты для лечения нежелательных явлений кабазитаксела и абиратерона

Нежелательное явление	Торговое названия	Частота назначения	Курсовая доза, мг	Форма выпуска	Цена упаковки, руб. [28]	Стоимость ЛС для коррекции одного случая НЯ, руб. *
<i>Гематологические</i>						
Нейтропения	Филграстим	1	490 млн ЕД	30 млн. ЕД, 0,5 мл	4 958,36	81 436,23
	Декстроза 5%	1	2800 мл	Р-р 10% 200 мл	32,12	
Фебрильная нейтропения	Меропенем	0,3	10500	фл. 500 мг №1	943,8	13 317,10
	Имипенем + циластатин	0,1	10000	фл. 500 мг №1	726,31	
	Цефепим	0,4	20000	фл. 1000 мг №1	505,49	
	Цефтриаксон	0,4	10000	фл. 1000 мг №1	284,5	
	Амоксициллин + Клавулановая кислота	0,1	16800	фл. 1000 мг + 200 мг №1	114,54	
	Цефтазидим	0,1	14000	фл. 1000 мг №1	146,01	
	Офлоксацин	0,5	2800	таб п/о 200 мг №10	34,64	
	Цефоперазон	0,1	14000	фл. 1000 мг №1	214,56	
Анемия	Метронидазол	1	8000	таб. 250 мг №20	9,03	28 702,20
	Эпоэтин альфа	1	126 000 МЕ	амп 2000 МЕ №10	4 311,46	
	Эритроцитарная масса	0,5	4 дозы	1 доза	2 310	
<i>Негематологические</i>						
Диарея	Лоперамид	1	14	таб. 2 мг №10	228,29	79,90
Боль в спине, конечностях, костях, суставах и др.	Кетопрофен	0,3	4000	капс. 150 мг №30	229,04	287,75
	Диклофенак	0,2	1500	таб. 25 мг №30	214,43	
	Метамизол натрия	0,8	20000	таб. 500мг №10	40,38**	
	Индометацин	0,3	1500	таб. 25мг №30	19,47**	
Тошнота/рвота	Ондансетрон	0,7	360	амп. 4 мг №5	177,78	26 857,98
	Гранисетрон	0,7	90	амп. 3 мг №5	5 076,96**	
	Трописетрон	0,3	60	капс. 5 мг №5	4 576**	
Констипация	Сенадексин	1	7 таб.	таб. №500	508,01	7,11
Задержка жидкости, отеки	Фуросемид	1	160 мг	Амп. 10 мг/мл, 2 мл №10	79,01	63,21
Гипокалиемия	Калия хлорид	1	20,0	Амп. 40 мг/мл 10 мл №10	81,97	599,45
	Натрия хлорид	1	1 л.	Р-р 0.9% 200 мл	37,92	

Примечания: * — указана с учётом частоты назначения в Стандарте; ** — лекарственные препараты, цены на которые не регулируются, приведена средневзвешенная цена предложения [27].

амбулаторных визитов к врачу-онкологу в зависимости от выраженности НЯ.

При расчёте стоимости коррекции НЯ в группах сравнения исходили из того, что в случае развития реакции лёгкой и средней степени (<3) необходимо в среднем 2 амбулаторных посещения врача-онколога [44]. Все НЯ тяжёлой степени (≥3) приводили

к госпитализации пациента. В стоимость лечения одного случая НЯ из категории сердечно-сосудистых событий входила стоимость госпитализации, длительность которой рассчитывали как медиану на основании оплачиваемых средних длительностей госпитализации при состояниях, сопровождающихся нарушениями в работе сердца (табл. 5).

Медиана госпитализации при возникновении сердечно-сосудистых событий составляла 20 дней. С учётом стоимости койко-дня (1 380,6 руб.) и вызова скорой медицинской помощи (1 710,1 руб.) [46], стоимость

купирования одного подобного состояния составляла — 29 322,1 руб. (1 380,6 руб. x 20 дней + 1 710,1 руб.).

Частота и стоимость лабораторных и инструментальных методов исследования приведены в табл. 6.

Таблица 5

Средние длительности госпитализации при заболеваниях системы кровообращения [45]

КСГ*	Нозологическая форма	Длительность, дни
291040	Гипертоническая болезнь с нарушением функции органов мишеней	18
291050	Вторичная артериальная гипертензия	18
291060	Стенокардия и другие формы хронической ИБС	20
291070	Другие острые и подострые формы ИБС	20
291080	Острый инфаркт миокарда неосложненный	20
291090	Острый инфаркт миокарда осложненного течения	26
291100	Повторный и рецидивирующий инфаркт миокарда	27
291110	Сердечная недостаточность застойного характера	20
291160	Нарушение проводимости сердца	20
291170	Нарушения ритма сердца пароксизмальные, редкие	16
291180	Нарушения ритма сердца пароксизмальные, частые	20
291190	Экстрасистолическая аритмия	15
291200	Нарушения ритма сердца постоянные	16
291240	Гипертоническая болезнь с сочетанным поражением и нарушением функции органов мишеней	22
291250	Гипертоническая болезнь без поражений органов мишеней	15
291260	Гипертоническая болезнь с нарушениями функции органов мишеней	17

Примечание: * КСГ — клиничко-статистическая группа.

Таблица 6

Лабораторные и инструментальные методы диагностики, частота применения [44]

Код услуги	Наименование	Количество из расчёта длительности лечения 110 дней	Стоимость [47]
<i>Инструментальные</i>			
A04.14.001	Ультразвуковое исследование печени	2	300
A04.28.001	Ультразвуковое исследование почек	1	500
A04.21.001.001	Ультразвуковое исследование предстательной железы трансректальное	3	900
A04.28.002	Ультразвуковое исследование мочевого пузыря	2	300
A05.31.002	Магнитно-резонансная томография малого таза	1	3800
A06.09.006	Компьютерная томография органов грудной полости	1	3000
A06.21.003.001	Спиральная компьютерная томография органов малого таза у мужчин с внутривенным болюсным контрастным усилением	1	4400
A07.03.001	Сцинтиграфия костей	1,5	3000 [48]
<i>Лабораторные</i>			
A08.05.003	Исследование уровня эритроцитов в крови	16	80
A08.05.004	Исследование уровня лейкоцитов в крови	16	75
A08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	16	80
A08.05.006	Соотношение лейкоцитов в крови (подсчет формулы крови)	16	110
A09.05.135	Исследование уровня простатспецифического антигена	2	350

Результаты

Основной сценарий

Модель 1. (равная эффективность кабазитаксела и абиратерона)

На рис. 2 представлены полученные результаты. ПЗ на основное ЛС при применении абиратерона были выше, чем при использовании кабазитаксела, а именно 1 732 603,43 руб. и 1 470 832,71 руб., соответственно (рис. 2). Расходы на профилактику и купирование НЯ были выше в группе кабазитаксела на 69% (251 251,20 руб. против 148 663,14 руб.). Тем не менее, средневзвешенные суммарные ПЗ на стратегию химиотерапии кабазитакселом ниже в сравнении

с таковой абиратероном на 8,6% (1 853 683,91руб./больной и 2 012 866,57 руб./больной соответственно). Поскольку разница в ПЗ между этими стратегиями невелика, был проведён анализ чувствительности для получения вывода о экономической целесообразности применения одной или другой в медицинской технологии клинической практике.

Модель 2. (разная эффективность кабазитаксела и абиратерона)

Поскольку стратегии абиратерона и кабазитаксела в модели 2 были отличными по эффективности, но структура и значения прямых затрат соответствуют модели 1, был проведён анализ эффективности затрат (рис. 3). По количеству месяцев БПВ стратегия с кабазитакселом несколько превосходит

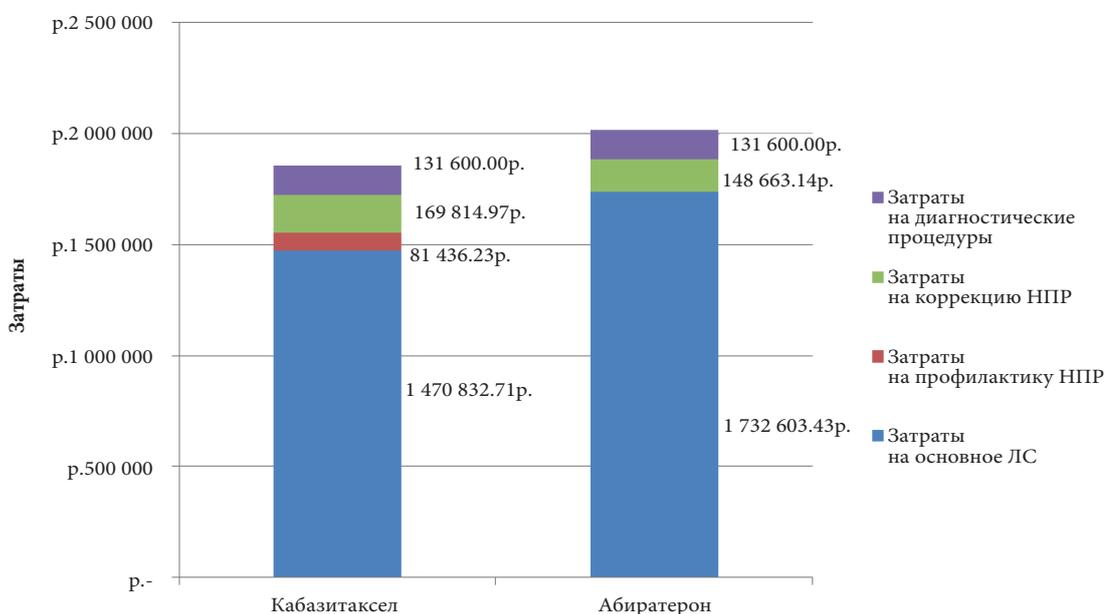


Рис. 2. Структура суммарных прямых затрат при лечении пациента с ГРМРПЖ

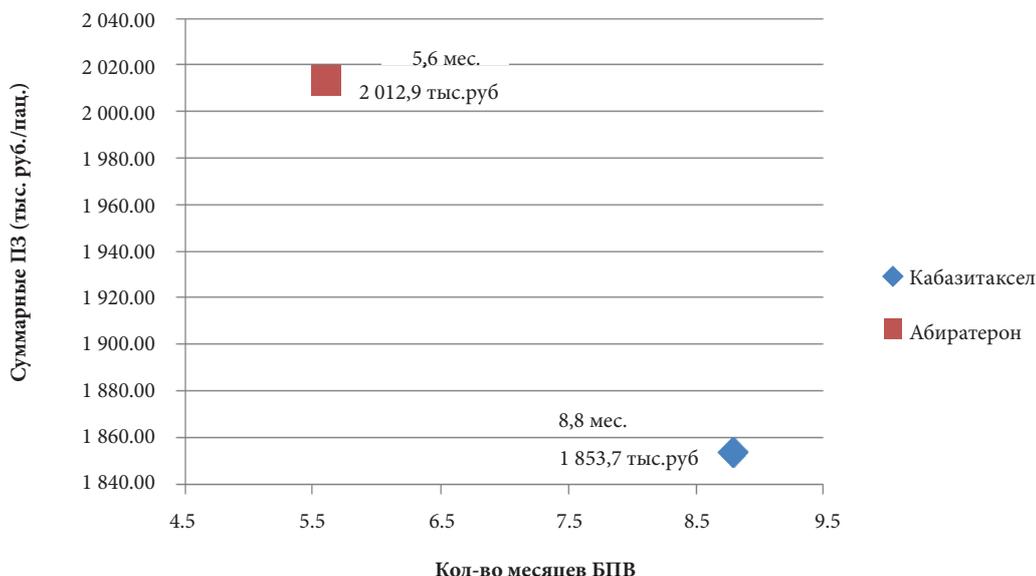


Рис. 3. Соотношение эффективности и затрат на химиотерапию кабазитакселом или абиратероном в модели 2

таковую с абиратероном (8,8 мес. и 5,6 мес. соответственно [36, 37]). Показано, что химиотерапия кабазитакселом доминирует перед методикой применения абиратерона — CER для кабазитаксела составил 210 645,9 руб. (1 853 683,91 руб. ÷ 8,8 мес.), CER для абиратерона — 359 440,46 руб. (2 012 866,57 руб. ÷ 5,6 мес). Таким образом, стоимость одного месяца жизни без прогрессирования ГРМРПЖ для одного пациента ниже при применении кабазитаксела по сравнению с абиратероном на 148 794,56 руб. или на 41,4%.

Итоги расчётов по основному сценарию следующие:

- 1) в модели 1 эффективности абиратерона и кабазитаксела не отличаются, при этом кабазитаксел демонстрирует меньшие суммарные ПЗ, разница — 8,9%;
- 2) в модели 2 эффективности абиратерона и кабазитаксела различны, доминирует стратегия кабазитаксела.

С целью проверки устойчивости результатов модели 1 к изменениям входных значений было проведено многократное одностороннее исследование чувствительности полученных результатов к изменению такого параметра, как стоимость ЛС. При этом поочередно изменяли стоимость сравниваемых стратегий в диапазоне -25% и +25% (табл. 7, рис. 4). Анализ чувствительности показывает, что истинное значе-

ние ПЗ попадает в интервал -25% — +25% (диапазон значений ПЗ от -25% до +25% в группе кабазитаксела и группе абиратерона значительно перекрываются).

В условиях равной эффективности обеих стратегий и по результатам проведённого анализа чувствительности можно сделать следующий предварительный вывод:

При равной эффективности кабазитаксела и абиратерона ни одна из стратегий второй линии терапии ГРМРПЖ при неэффективности предшествующей терапии доцетакселом не обладает преимуществами с клинико-экономической точки зрения.

Анализ чувствительности для модели 2 (рис. 5) показывает перекрытие диапазонов, в которых лежали истинные значения затрат для каждой из стратегий (на 71,7%), что не позволяло установить разницу в суммарных ПЗ при терапии кабазитакселом и абиратероном. Таким образом, стратегия химиотерапии абиратероном и кабазитакселом по суммарным затратам не различались. Однако диапазоны значений, в которых находились истинные значения эффективности, перекрывались лишь на 5,8%, что позволило сделать вывод о большей эффективности кабазитаксела в сравнении с абиратероном.

Таблица 7

Анализ чувствительности для модели 1

Препарат	Прямые затраты (ПЗ), руб./пациент		
	Стоимость		ПЗ в меньшую сторону
Кабазитаксел	-25%	+25%	1 329 185,76
Абиратерон	-25%	+25%	1 509 649,92

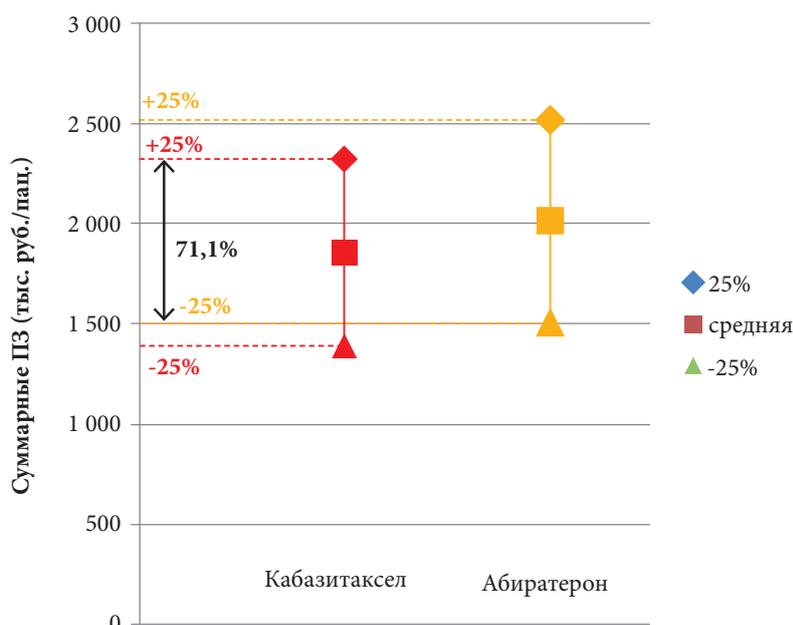


Рис. 4. Результаты анализа чувствительности для Модели 1

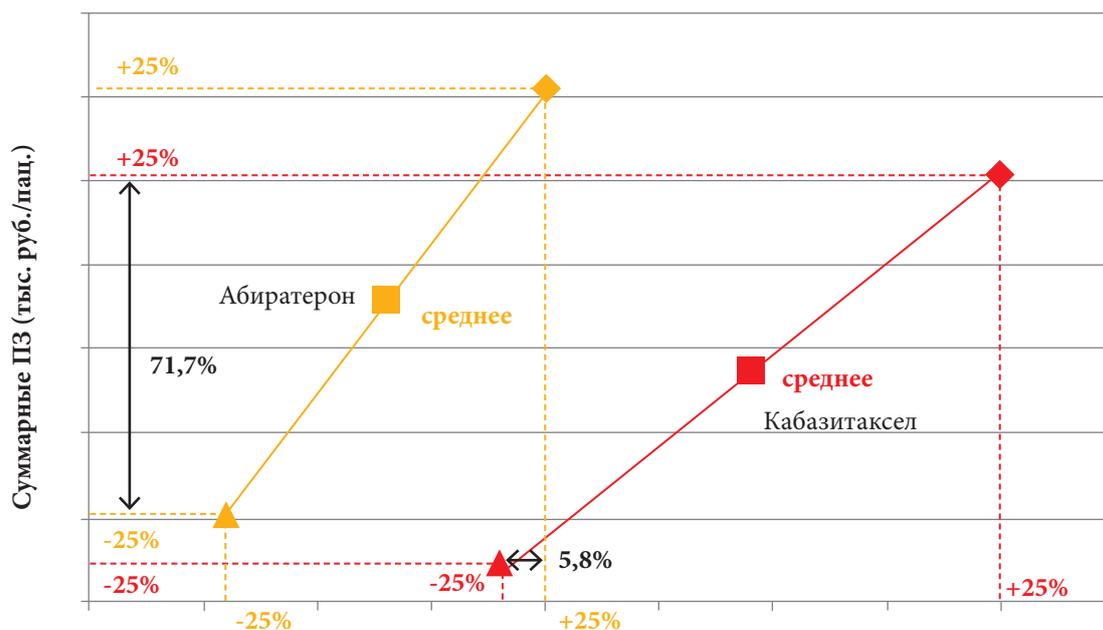


Рис. 5. Результаты анализа чувствительности для Модели 2

Итоги анализа чувствительности.

- 1) Анализ чувствительности модели 1 не подтвердил выводы основного сценария о меньшей стоимости кабазитаксела. В модели 1 обе стратегии были одинаково эффективными и суммарные ПЗ их также не отличались.
- 2) Анализ чувствительности модели 2 не подтвердил выводы основного сценария о меньшей стоимости кабазитаксела. В модели 2 при равных суммарных ПЗ большей эффективностью обладала стратегия химиотерапии кабазитакселом.

При дополнительной оценке эффективности режим второй линии терапии использовали данные ретроспективного анализа лечения пациентов с ГРМРПЖ, проведенного в США в периода с апреля 2011 по май 2012 гг. [49, 50]. Основным критерием эффективности была БПВ. Работа ставила целью поиска оптимального режима второй и третьей линий терапии при неэффективности первой линии доцетакселом.

Авторами этой работы были сделаны следующие выводы:

- большее число пациентов получали последовательную терапию доцетаксел → кабазитаксел → абиратерон, нежели доцетаксел → абиратерон → кабазитаксел;
- при этом длительность терапии кабазитакселом во второй линии была больше в сравнении с абиратероном во второй линии;
- использование кабазитаксела сопряжено с достоверно более низким риском смертельного исхода.

Использование ретроспективных данных повседневной клинической практики не лишён недостатков, основными из которых считаются малочисленность исследований, их открытый и моноцентровой

характер, часто — отсутствие рандомизации. Вместе с тем, при тождественности результатов действенности и безопасности ЛС в РКИ и исследований этих же средств в реальной практике, данные последних могут применяться как для фармакоэкономической оценки стратегий лечения, так и для принятия решения о выборе наиболее экономичной технологии [35].

На основании имеющихся данных [49, 50] были рассчитаны средние значения БПВ для кабазитаксела и абиратерона (табл. 8). Результаты моделирования свидетельствуют о том, что кабазитаксел обладает большим, в сравнении с абиратероном эффектом, поскольку среднее значение времени (эффективность) до начала прогрессирования составило 6,44 мес. и 4,94 мес. соответственно.

На основании данных по БПВ были рассчитаны суммарные прямые медицинские затраты при терапии кабазитакселом и абиратероном во второй линии, где параметр CER фактически отражает эффективность химиотерапии (табл. 9).

Как видно из представленных в табл. 9 и рис. 2 данных, суммарные ПЗ при химиотерапии кабазитакселом несколько меньше, чем для абиратерона, и при этом кабазитаксел превосходит абиратерон по эффективности на 30%. При расчёте ПЗ на один месяц БПВ нами установлено, что химиотерапия с использованием кабазитаксела по стоимости ниже на 17,8% по сравнению с таковой с абиратероном (табл. 9). Рассчитанный коэффициент ICER более чем в 10 раз ниже «порога готовности общества платить» (расчётный параметр для нашей страны по итогам 2014 г. составляет 1 341 тыс. руб.).

Таблица 8

Моделирование среднего времени достижения БПВ после начала терапии 2-й линии [49, 50]

Месяц	2 линия кабазитаксел (больные, n)	Эффективность 2-линии — БПВ с кабазитакселом, мес.	2 линия абиратерон (больные, n)	Эффективность 2 линии — БПВ с абиратероном, мес.
0	77	0	36	0
1	69,4	7,6	31,6	4,4
2	61,8	15,2	27,2	8,8
3	54,2	22,8	22,8	13,2
4	46,6	30,4	18,4	17,6
5	39	38	14	22
6	34	30	11,2	16,8
7	29	35	8,4	19,6
8	24	40	5,6	22,4
9	19	45	2,8	25,2
10	14	50	0	28
				Среднее значение 4,94 мес.
11	11,2	30,8		
12	8,4	33,6		
13	5,6	36,4		
14	2,8	39,2		
15	0	42		
		Среднее значение 6,44 мес.		

Таблица 9

Результаты сравнительного анализа эффективности затрат [расчёт исследований 49, 50]

Режим терапии	Среднее количество циклов химиотерапии	Суммарные прямые затраты, руб./пациент	Эффективность, БПВ, мес.	CER, руб.	ICER, руб.
Кабазитаксел	6	1 470 832,71	6,44	228 390,17	106 410,86
Абиратерон	8	1 732 603,43	4,94	350 729,44	-

Таблица 10

Результаты анализа «влияния на бюджет»

Лекарственное средство	Стоимость одного месяца БПВ, руб./пациент	Количество пациентов	Затраты бюджета, руб.	Экономия бюджетных средств, руб./100 пациентов
Кабазитаксел	228 390,17	100	22 839 017,00	12 233 927,00
Абиратерон	350 729,44	100	35 072 944,44	нет

Эти режимы терапии различаются по эффективным затратам, а именно расходам на один месяц БПВ. Принимая во внимание разницу в затратах на один месяц БПВ, был выполнен анализ «влияния на бюджет» и анализ упущенных возможностей. Результаты анализа влияния на бюджет приведены в табл. 10.

Применение кабазитаксела позволяет сэкономить бюджет в размере 12 233 927 руб. за весь период БПВ в группе из 100 пациентов. На сэкономленные средства появляется возможность дополнительно пролечить с использованием кабазитаксела 8 пациентов из каждых 100 (12 233 927 руб. ÷ 1 470 832,71 руб.).

Выводы

1. Кабазитаксел и абиратерон, применяемые во второй линии химиотерапии МГРПРЖ, увеличивают общую и беспрогрессивную выживаемость по данным рандомизированных клинических исследований в одинаковой степени. По данным реальной практики назначений кабазитаксел увеличивает беспрогрессивную выживаемость более эффективно, чем абиратерон.
2. Различий в клинико-экономическом эффекте кабазитаксела и абиратерона по данным рандомизированных клинических исследований по заявленному показанию не получено. Однако, экономический анализ моделирования реальной практики назначений показывает возможности экономии бюджета с использованием кабазитаксела в сравнении с абиратероном вследствие

большей эффективности кабазитаксела во второй линии. При расчёте прямых затрат на один месяц беспрогрессивной выживаемости установлено, что химиотерапия с использованием кабазитаксела по стоимости ниже таковой в сравнении с абиратероном.

3. Затраты на лечение кабазитакселом или абиратероном, в том числе, прогнозные, не превышают «порога готовности общества платить».
4. При включении кабазитаксела в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов следует ожидать снижения стоимости, что повысит доступность препарата для больных, страдающих ГРМРПЖ.

Ограничения исследования

Данные об эффективности терапии взяты из клинических исследований, в которых наряду с химиотерапией кабазитакселом и абиратероном пациенты получали наилучшее поддерживающее лечение, что отчасти отсутствует в стандартах терапии больных в нашей стране. Поддерживающая терапия в известной степени оказывает влияние на показатели общей выживаемости таких пациентов, а именно, лучшее качество поддерживающей терапии позволяет пациентам с последней стадией онкологического заболевания прожить больший период времени. В настоящем анализе использованы данные ретроспективных и обсервационных исследований, большинство из которых являются малочисленными.

Литература

1. Здравоохранение в России. 2011: Стат.сб./Росстат. — М., 2011. — 326 с.
2. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. // Экспериментальная и клиническая урология. 2011;2-3:6-7.
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешишев Д.А. и соавт. Анализ уронефрологической заболеваемости в РФ по данным официальной статистики. // Экспериментальная и клиническая урология. 2010;1:4-12.
4. Северин С.Е., Сивков А.В., Кешишев Н.Г. и соавт. Роль молекулярно-генетических маркеров в скрининге рака предстательной железы: обзор литературы. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012; 3:63-67.
5. Деркач Е.В., Игнатьева В.И., Широкопад В.И. и соавт. Социально-экономическое бремя рака предстательной железы в Российской Федерации. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012;2 (8):34-45.
6. Стародубов В.И., Каграманян И.Н., Хохлов А.Л. и соавт. Оценка медицинских технологий. Международный опыт. — М.: АИРМ. 2012.- 101с.
7. Schröder F., Crawford E.D., Axcrona K., et al. Androgen deprivation therapy: past, present and future. // BJU Int. 2012; 109 (Suppl. 6):1-12.
8. Tammela T.L. Endocrine prevention and treatment of prostate cancer. // Mol Cell Endocrinol. 2012;360 (1-2):59-67.
9. Уварова Ю.Ю. Рынок противоопухолевых препаратов. Практическая фармакоэкономика. Онкология. — Ред. Р.И. Ягудина. М.: Ремедиум. 2011. С.151-169.
10. Reis L.O. Old issues and new perspectives on prostate cancer hormonal therapy: the molecular substratum. // Med Oncol. 2012;29(3):1948-1955.
11. Freedland S.J. Screening, risk assessment, and the approach to therapy in patients with prostate cancer. // Cancer. 2011;117(6):1123-1135.
12. Bellmunt J., Carles J., Albanell J. Predictive modelling in hormone-refractory prostate cancer (HRPC). // Clin Transl Oncol. 2009;11(2):82-85.
13. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. // New Engl J Med. 2004;351(15):1502-1512.
14. Basch E.M., Somerfield M.R., Beer T.M., et al. American Society of Clinical Oncology endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on nonhormonal therapy for men with metastatic hormone-refractory (castration-resistant) prostate cancer. // J Clin Oncol. 2007;25(33):5313-5318.
15. http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf (по состоянию 17 января 2013 г.).
16. Wang H., Liao L., Obi-Tabot E., et al. Patterns of second-line chemotherapy for metastatic prostate cancer in the USA. // J Clin Oncol. 2012;30 (Suppl. 5), abstr.169.
17. Auzière S., Flinois A., Obi-Tabot E., et al. Survey on management of metastatic hormone-refractory prostate cancer upon progression during or following first-line chemotherapy in five European countries. // J Clin Oncol. 2012;30(Suppl. 5), abstr.232.
18. Paller C.J., Antonarakis E.S. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. // Drug Des Devel Ther. 2011;5:117—124.

19. Nightingale G., Ryu J. Cabazitaxel (Jevtana): a novel agent for metastatic castration-resistant prostate cancer. // P T. 2012;37(8):440-448.
20. Kim J.J., Keizman D., Denmeade S.R., et al. The unfolding treatment landscape for men with castration-resistant prostate cancer. // Clin Investig (Lond). 2011; 1(11): 1533—1544.
21. Jeong C.W., Yoon C.Y., Jeong S.J., et al. Limited expression of cytochrome p450 17 α -hydroxylase/17,20-lyase in prostate cancer cell lines. // Korean J Urol. 2011;52(7):494-497.
22. Rehman Y., Rosenberg J.E. Abiraterone acetate: oral androgen biosynthesis inhibitor for treatment of castration-resistant prostate cancer. // Drug Des Devel Ther. 2012;6:13-18.
23. Mukherji D., Pezaro C.J., Bianchini D., et al. Response to abiraterone acetate in the postchemotherapy setting in patients with castration-resistant prostate cancer whose disease progresses early on docetaxel. // J Clin Oncol. 2012; 30 (5 suppl.): 17.
24. Оценка медицинских технологий и формирование политики здравоохранения в странах Европы. Современное состояние, проблемы и перспективы. Пер. с англ. — ВОЗ, 2010. — 215с.
25. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. Ред. В.Б.Герасимов, А.Л.Хохлов, О.И.Карпов. — М.:Медицина, 2005. — 352с.
26. Колбин А.С., Курылев А.А., Павлюхи А.В. и соавт. Научный анализ исходов в онкологии. Особенности фармакоэкономической экспертизы. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. — 2012;2 (8):87-93.
27. www.medlux.ru по состоянию на 20 декабря 2014 г.
28. http://grls.rosminzdrav.ru по состоянию на 20 декабря 2014 г.
29. Язудина Р.И., Новиков И.В., Серпик В.Г. Информационный поиск при проведении фармакоэкономических исследований. // Фармакоэкономика. — 2012;5(3):3-7.
30. Gaultney J.G., Redekop W.K., Sonneveld P, et al. Critical review of economic evaluations in multiple myeloma: an overview of the economic evidence and quality of the methodology. // Eur J Cancer. 2011;47(10):1458-1467.
31. Mittmann N., Evans W.K., Rocchi A., et al. Guidelines for health technologies: specific guidance for oncology products in Canada. // Value Health. 2012;15(3): 580-585.
32. Berger M.L., Dreyer N., Anderson F., et al. Prospective observational studies to assess comparative effectiveness: the ISPOR good research practices task force report. // Value Health. 2012;15(2):217-230.
33. Grimshaw J.M., Thomas R.E., MacLennan G., et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies, Queen's Printer and Controller of HMSO. — 2004. (<http://www.hta.ac.uk/pdfexecs/summ806.pdf>).
34. Heidenreich A., Scholz H.-J., Sebastian Roggenhofer S., et al. Cabazitaxel plus prednisone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel: results from the german compassionate-use programme. // Eur Urol. 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.08.058>.
35. Hershman D.L., Wright J.D. Comparative effectiveness research in oncology methodology: observational data. // J Clin Oncol. 2012;30(34):4215-4222.
36. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M., et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. // Lancet. 2010;376(9747):1147-1154.
37. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A., et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. // N Engl J Med. 2011;364(21):1995-2005.
38. Malik Z.I., Di Lorenzo G., Basaran M. Cabazitaxel (CBZ) + prednison (P; CBZP) in patients (PTS) with metastatic castration-resistant prostate cancer (MCRPC) previously treated with docetaxel (D): interim results from compassionate—use programme (CUP) and early-access programme (EAP). // Ann Oncol. 2012;23(Suppl. 9):ix306-ix307.
39. Heck M.M., Hoppner M., Horn T., et al. Compassionate use of abiraterone and cabazitaxel: first experiences in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer patients. // Urologist. 2012; 51 (3): 390-397 DOI 10.1007/s00120-012-2804-y.
40. Nicacio L., Raina P., Sands R., et al. Analysis of the USA postmarketing safety profile of cabazitaxel in the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer (MCRPC) previously treated with a docetaxel-containing treatment regimen. // Annals of Oncology. 2012;23(suppl 9):ix312-ix3.
41. Houede N., Eymard J., Zoubir T. Safety data of cabazitaxel (JEVTANA®) in patients treated for metastatic castration resistant prostate cancer after docetaxel treatment: results of a cohort of patients during the temporary authorization for use in France (ATU). // Annals of Oncology. 2012;23(suppl 9):ix314-ix5.
42. Bianchini D., Loriot Y., Ileana E. Abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and MDV3100: a multicentre study. // Annals of Oncology. 2012;23 (suppl 9):ix311.
43. Procopio G., Verzoni E., Testa I., et al. Safety of abiraterone acetate (AA) in patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) and concomitant cardiac risk. // Annals of Oncology. 2012;23(suppl 9):ix311.
44. Стандарт Медицинской помощи больным злокачественными новообразованиями предстательной железы. Приказ МЗСР Российской Федерации от 8 июля 2005 г. № 445.
45. Комитет по здравоохранению Администрации г.Санкт-Петербурга. Закон Санкт-Петербурга № 766-9 от 09.01.2011. Приложение № 6(1,2) март-май к Генеральному тарифному соглашению ОМС на 2011 г.
46. Постановление Правительства Российской Федерации от 22 октября 2012 г. № 1074 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов».
47. Цены на медицинские услуги Санкт-Петербургское ГУЗ «Городская покровская больница». (www.pokrov.spb.ru, дата обращения 1 декабря 2014 г.).
48. Стоимость медицинских услуг Первый московский Государственный Университет им. И.М.Сеченова. (<http://www.mma.ru/medicine/patient/>, дата обращения 1 декабря 2014 г.)
49. Sonpavde G., Bhor M., Hennessy D., et al. Impact of number of lines of therapy following docetaxel (D) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). // J Clin Oncol 2014;32:suppl 4; abstr 223.
50. Schnadig I.D., Bhor M., Vogelzang N.J., et al. Sequencing of cabazitaxel and abiraterone acetate following docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). // J Clin Oncol 2013;31:suppl 6; abstr 79.

Фармакоэкономический анализ применения ибрутиниба в первой линии терапии хронического лимфолейкоза у пациентов с делецией 17p

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

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

² — Санкт-Петербургский государственный университет

³ — Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова,
Санкт-Петербургский клинический комплекс

Резюме. Впервые в российских условиях проведён сравнительный фармакоэкономический анализ применения препарата ибрутиниб (Имбрувика®) в первой линии терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) у пациентов с делецией 17p. Исследование проводили с позиции государства и системы здравоохранения. Учитывали прямые и не прямые затраты. В основе исследования было Марковское моделирование. Проводили анализ чувствительности. В результате установлено, что применение Имбрувика® в терапии ХЛЛ у пациентов с делецией 17p является экономически целесообразной медицинской технологией с точки зрения соотношения стоимости и эффективности при сравнении со стратегией офатумумаба. Так же для данной стратегии характерны высокая клиническая эффективность и сравнимый профиль безопасности среди применяемых медицинских технологий лечения данной группы пациентов, позволяющие предотвратить прогрессирование заболевания у большинства из них в течение года терапии. При сравнении со стратегией офатумумаба использование ибрутиниба является более предпочтительной стратегией с точки зрения анализа «влияние на бюджет»: использование стратегии с применением ибрутиниба позволяет сохранить значительные средства бюджета — до 80,5 млн руб., при этом сэкономленные средства позволяют пролечить данной стратегией дополнительно 16 пациентов.

Ключевые слова: фармакоэкономика, ибрутиниб, хронический лимфолейкоз

Pharmacoeconomic analysis of the use of ibrutinib in therapy of the first line of a chronic lymphocytic leukaemia for patients with 17p deletion

Kolbin A.S.^{1,2}, Vilum I.A.³, Balykina Yu.E.², Proskurin M.A.²

¹ — First Pavlov State Medical University of St. Petersburg

² — Saint Petersburg State University

³ — National Medical and Surgical Center of the N.I. Pirogov, St. Petersburg

Abstract. We have performed the first-ever comparative pharmacoeconomic analysis in a Russian context of ibrutinib in the first line of therapy of chronic lymphocytic leukemia at patients with a 17p deletion. Research was conducted from a position of the state health system by means of mathematical modeling. It was considered direct and indirect costs. Markov modeling and the sensitivity analysis were used. It was as a result shown that application of Imbruvica® in therapy of chronic lymphocytic leukemia at patients with a 17p deletion is an economically advantageous medical technology from the point of view of a ratio of cost and efficiency in comparing with strategy of an ofatumumab. It was as a result shown that application of Imbruvica® in therapy of chronic lymphocytic leukemia at patients with a 17p deletion is economically expedient medical technology from the point of view of a ratio of cost and efficiency when comparing with strategy of an ofatumumab. Also, this strategy was characterized by high clinical effectiveness and a comparable profile of safety among other medical technologies. As for the budget impact analysis, comparing with strategy of an ofatumumab widespread use of ibrutinib would allow saving up to an additional 80.5 millions rub per 1 000 patients with chronic lymphocytic leukemia, thus the saved means allow to treat with this strategy in addition 16 patients.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, ibrutinib, pharmacoeconomics

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич – доктор медицинских наук, 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; тел. +7 (921) 759-04-49

Актуальность

Хронический В-клеточный лимфолейкоз (В-ХЛЛ) — опухоль, характеризующаяся клональной пролиферацией и накоплением опухолевых CD5-, CD23-позитивных В-клеток в костном мозге, периферической крови, лимфатических узлах и селезёнке [1-3]. Для ХЛЛ характерна гетерогенность клинических проявлений, течения и прогноза заболевания, обусловленная, в первую очередь, различиями в мутационном статусе вариабельных участков генов IgHV, а также такими генетическими аномалиями, как трисомия хромосомы 12, делеции 13q, 11q, 6q, делеция короткого плеча хромосомы 17 (17p13.1) [4, 5]. Прогноз для группы пациентов с делецией 17p крайне неблагоприятный: быстро возникает необходимость начинать лечение, высокая резистентность к химиотерапии (ХТ), чаще развивается синдром Рихтера, выживаемость больных низкая [6]. Частота выявления делеции 17p у больных В-ХЛЛ варьирует в пределах 3-9% [5, 7]. Современные программы лечения ХЛЛ включают в себя алкилирующие агенты, аналоги пурина, моноклональные антитела, комбинированную химио- и иммунотерапию. В тоже время, именно молекулярная гетерогенность клеток ХЛЛ обуславливает вариабельность прогноза эффективности «классической» ХТ вплоть до «очень плохого». Появление ибрутиниба в арсенале онкогематологов, благодаря продемонстрированным в исследованиях результатам, вселяет оптимизм для пациентов с делецией 17p [8-16].

Цель исследования

Целью настоящего анализа было определение фармакоэкономической целесообразности применения ибрутиниба в первой линии терапии ХЛЛ у пациентов с делецией 17p с позиции государственной системы здравоохранения в условиях РФ и долгосрочной перспективы использования.

Методы

Исследование проведено с позиции системы здравоохранения и социального страхования, т.е. все затраты были отнесены к расходам системы здравоохранения и социального страхования, при этом затраты из денежных средств пациентов не учитывались. В методологии клинико-экономического анализа использован отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения», используемый в РФ [17]. Применён анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis — СЕА) с расчётом коэффициента эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER). При превышении эффективности и затрат одного из исследуемых режимов по сравнению с другим, использовали инкрементальный анализ с расчётом соответствующего

коэффициента (incremental cost-effectiveness ratio — ICERs). Результаты оценены по показателю «порог готовности общества платить» (порог фармакоэкономической целесообразности, cost-effectiveness threshold), который рассчитан как трёхкратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения. Дополнительно выполнили анализ «влияния на бюджет» с годичной перспективой. Указанный временной промежуток выбирался в соответствии с принятым способом формирования бюджета с точки зрения краткосрочной перспективы: годовой бюджет здравоохранения, плановый период для реализации многоэтапных целевых программ, в том числе и программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [18, 19].

Характеристика затрат и показателей эффективности

Затраты. Был составлен перечень прямых затрат (ПЗ): стоимость лечения основного заболевания (ХЛЛ) — затраты на лекарственные средства (ЛС) первой линии; стоимость курса лекарственной терапии, направленной на коррекцию нежелательных явлений (НЯ), вызванных применением ЛС первой линии для лечения основного заболевания; стоимость лабораторных и инструментальных методов исследований, а также госпитализации и амбулаторного лечения; стоимость лечения в случае прогрессирования — неэффективности терапии первой линии. Был так же составлен перечень непрямых затрат (НПЗ): затраты фонда социального страхования (ФСС) на выплату пособия по временной нетрудоспособности; определение недополученной выгоды в виде недополученного валового регионального продукта (ВРП). Затраты на лечение оценены на основании данных «Медлюкс — наличие ЛС в аптеках Москвы» [20], Государственного реестра предельных отпускных цен [21], на основании Постановления Правительства РФ от 18 октября 2013 г. № 932 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов» [22], Генерального тарифного соглашения на 2014 г. (ГТС) [23] и других источников. Данные для осуществления анализа «затраты-упущенная выгода» сформированы на основе официальной статистики Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области [24].

Эффективность лечения. Проведён систематический анализ литературных данных по применению ЛС в терапии первой и последующих линий ХЛЛ у пациентов с делецией 17p. В качестве критерия эффективности использовали действенность (efficacy), оцениваемую по результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ) и

мета-анализов. Основываясь на клинических исследованиях применения указанных медицинских технологий, основным критерием эффективности терапии было отсутствие прогрессирования заболевания на конец периода моделирования и данные по общей выживаемости (ОВ) [8, 25, 26].

Структура моделей. В основу положены клинические исследования, с помощью которых определены демографические показатели оцениваемой когорты пациентов и соотношение между стратегиями оказания медицинской помощи. Фармакоэкономическая модель анализа решений построена таким образом, что в каждой из ветвей модели были проанализированы затраты и эффективность в группе из 100 пациентов. Затем для каждой из групп была рассчитана стоимость лечения одного пациента (рис. 1). Модель начинали с выбора ЛС первой линии терапии: Ibr (Ибрутиниб): 420 мг внутрь 1 раз в сутки непрерывно, лечение возобновляют на 29 день; Oft (Офатумумаб): 1-я неделя — 300 мг в/в, 2-7 неделя — по 2000 мг в/в еженедельно, 8-16 неделя — по 2000 мг в/в 1 раз в 4 недели; IbrR (Ибрутиниб + Ритуксимаб): 1-й цикл — ибрутиниб 420 мг 1 раз в сутки, ритуксимаб 375 мг/м² 1 раз в неделю, лечение возобновляют на 29 день. 2-6 циклы — ибрутиниб 420 мг 1 раз в сутки, ритуксимаб 375 мг/м² 1 раз в 4 недели, лечение возобновляют на 29 день. С 7-го цикла — ибрутиниб 420 мг 1 раз в сутки; OftHDMP (Офатумумаб + Преднизолон): 1-й цикл — офатумумаб 300 мг 1-й день, метилпреднизолон 1000 мг/м² в 3-5 день, лечение возобновляют на 29 день; 2-3 циклы — офатумумаб 1000 мг 1 раз в неделю до 12 недели, метилпреднизолон 1000 мг/м² в 1-3 день, лечение возобновляют на 29 день.

Далее пациенты входили в цикл Маркова, при прогрессировании заболевания терапию первой линии прекращали, при этом допускалось, что пациенты продолжали получать медицинскую помощь и лекарственную терапию. Конечным состоянием цикла Маркова считали смерть пациента после первой линии терапии или вследствие прогрессирования заболевания. Длительность цикла — три месяца, максимальный горизонт моделирования — 12 месяцев. Схематическое представление модели «дерева решений» и цикла Маркова для модели пациентов с ХЛЛ приведено на рис. 2.

Источники данных для математического моделирования. Оценочная модель определяла стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий в различных стратегиях терапии больных с ХЛЛ — частота эффективного лечения, частота НЯ. В табл. 1 суммированы показатели эффективности терапии первой линии ХЛЛ у пациентов с делецией 17p оцениваемыми схемами ЛС.

В процессе моделирования выживаемости без прогрессирования и ОВ, основываясь на кривых выживаемости Каплан-Мейера для каждой схемы

терапии первой линии ХЛЛ, представленных в клинических исследованиях [8, 25, 26], построены таблицы состояния модели в цикле Маркова в зависимости от времени.

Расчёт стоимости оказания медицинской помощи по различным стратегиям. В основе расчётов — данные из нормативов финансовых затрат на единицу объёма медицинской помощи [22] и ГТС на 2014 г. [23]. Единого подхода относительно пребывания пациента с ХЛЛ в стационаре в момент терапии первой линии нами обнаружено не было. Таким образом, учитывая особенности применения некоторых ЛС оцениваемых стратегий первой линии терапии ХЛЛ, согласно инструкциям по применению препаратов [21], а именно офатумумаба и ритуксимаба (необходимость введения препаратов под наблюдением врача, в условиях немедленной доступности аппаратуры и медикаментов, необходимых для оказания экстренной помощи, необходимость премедикации, длительное введение препаратов (до 6 ч.) через инфузионные системы или постоянный катетер), допускалось, что при использовании стратегий с указанными препаратами пациент госпитализировался один раз за цикл терапии. Затраты на стационарное лечение предусмотрены в ГТС по клинико-статистической группе (КСГ) «Хронический лимфолейкоз и лимфомы для гематологических стационаров» в течение 16 дней — 38 475,20 руб.

Итоговые затраты на оказание медицинской помощи больным с ХЛЛ с использованием оцениваемых схем терапии первой линии представлены в табл. 2. Расчётный период затрат указан в соответствии с продолжительностью циклов терапии оцениваемых схем и длительностью цикла Маркова при долгосрочном моделировании.

Расчёт стоимости лечения в случае прогрессирования ХЛЛ — неэффективность терапии первой линии. В случае прогрессирования патологического процесса, несмотря на проведение терапии первой линии сравниваемыми ЛС, предполагалось, что пациенту требовалось оказание медицинской помощи в объёме, предусмотренном тарифом на оплату видов высокотехнологичной медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях: «Комплексная и высокодозная химиотерапия (включая эпигенотерапию) острых лейкозов, высокозлокачественных лимфом, рецидивов и рефрактерных форм лимфопролиферативных и миелопролиферативных заболеваний, в том числе у детей. Комплексная, высокоинтенсивная и высокодозная ХТ (включая таргетную терапию) солидных опухолей, рецидивов и рефрактерных форм солидных опухолей у детей» — 109 800,00 руб. и проведение лекарственной терапии в виде полихимиотерапии (ПХТ), предусмотренные Национальными рекомендациями 2014 г. Кроме того, в расчёт средней стоимости включены затраты на схемы терапии с ибрутинибом и офатумумабом,

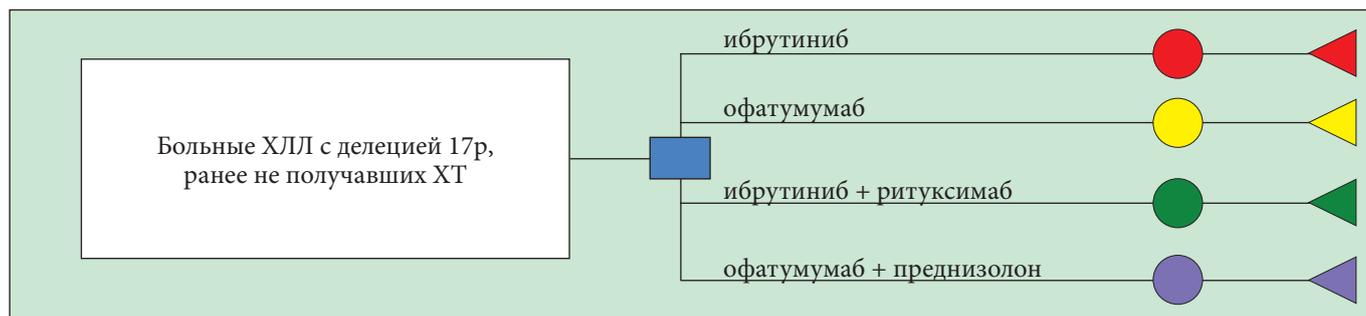
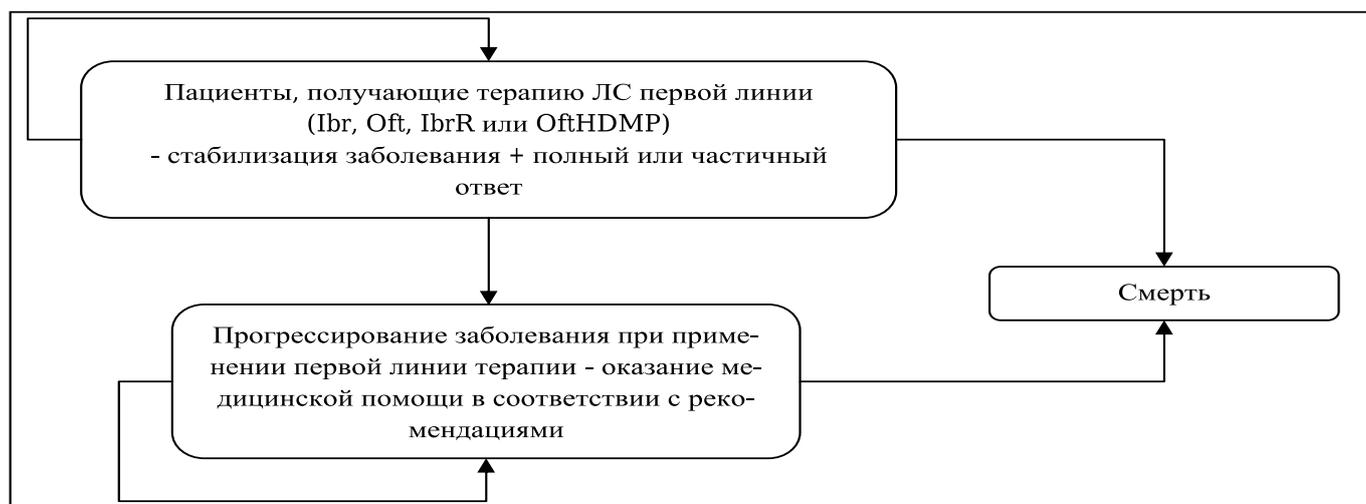


Рис. 1. Модель анализа решений для оценки фармакоэкономической эффективности терапии первой линии ХЛЛ у пациентов с делецией 17 p



Примечание: Ibr (Ибрутиниб); Ofc (Офатумумаб); IbrR (Ибрутиниб + Ритуксимаб); OfcHDMP (Офтамумаб + Преднизолон).

Рис. 2. Схематическое представление последовательности переходов в цикле Маркова при использовании различных стратегий терапии у пациентов с ХЛЛ и делецией 17 p

Таблица 1

Показатели эффективности сравниваемых стратегий [8, 25, 26]

Показатели эффективности	Ibr (Ибрутиниб)	Ofc (Офатумумаб)	IbrR (Ибрутиниб + Ритуксимаб)	OfcHDMP (Офтамумаб + Преднизолон)
Стабилизация, %	32	78	0	14
Общая выживаемость, месяцев	Не достигнута	Не достигнута	Не достигнута	Не достигнута
Однолетняя летняя выживаемость, %	90	81	90	82
Прогрессирование, %	3	10	5	5
Время до прогрессирования, месяцев	9,4	8,1	15,4	9,9
Отсутствие прогрессирования на конец первого года, %	67*	5	89	31

Примечание: *Приведенное в таблице и далее в публикации значение показателя «Отсутствие прогрессирования на конец первого года» для ЛП Ибрутиниб получено на основе доступных на момент проведения фармакоэкономического исследования расчетных клинических данных при наблюдении в течение 9,4 месяцев [25]. На момент подготовки публикации стали известны обновленные данные по действительной беспрогрессивной выживаемости на терапии препаратом на конец первого года при наблюдении в течение 16 месяцев [J.R. Brown, P. Hillmen, S. O'Brien et al. Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATE Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma <https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper67631.html>]. Согласно этим данным показатель беспрогрессивной выживаемости в течение года для ЛП Ибрутиниб составляет 84%, что выше расчетного показателя в текущем исследовании на 17%, что, в свою очередь, способно достоверно улучшить результаты последующей фармакоэкономической оценки ЛП Ибрутиниб.

Таблица 2

Итоговые затраты на оказание медицинской помощи больным с ХЛЛ

Стратегия терапии ХЛЛ первой линии у пациентов с делецией 17 р	Стоимость препаратов и премедикации, руб.	Длительность цикла/полного курса, дни	Затраты на госпитализацию и сопроводительное лечение, руб.	Итого, затраты на циклы/полный курс, руб.
Ibr	397 600,00	28	16 898,24	414 498,24
Oft	3 027 985,70	112	132 323,84	3 160 309,54
IbrR			16 898,24	
1-й цикл	775 481,41	28	230 851,20	830 954,85
2-6 циклы	492 044,70			547 418,14
С 7-го цикла	397 600,00			414 498,24
OftHDMP	1 392 328,08	84	132 323,84	1 524 651,92

Примечание: Ibr (Ибрутиниб); Oft (Офатумумаб); IbrR (Ибрутиниб + Ритуксимаб); OftHDMP (Офатумумаб + Преднизолон).

т.к. согласно РКИ, данные которого использовали при моделировании, в случае неэффективности оцениваемых схем у пациентов с делецией 17 р применялись указанные режимы терапии [8]. Итоговые затраты в случае прогрессирования основного заболевания приведены в табл. 3.

Таблица 3

Итоговые затраты в случае прогрессирования основного заболевания

Перечень затрат	Стоимость, руб.
Полихимиотерапия	441 499,80
Сопроводительное лечение	16 898,24
Стационарное лечение	109 800,00
Итого	568 198,04

Стоимость оказания медицинской помощи в случае развития НЯ. Стоимость терапии, направленной на коррекцию НЯ, возникающих на фоне применения ЛС первой линии терапии ХЛЛ складывали из стоимости ЛС, амбулаторных визитов и госпитализаций в связи с развитием НЯ.

Дополнительные затраты в терминальной стадии заболевания. Нам не удалось обнаружить стандарта оказания медицинской помощи в РФ пациентам с терминальной стадией онкогематологического заболевания. Поэтому для расчёта стоимости паллиативной терапии использовали стоимость одного койко-дня пребывания пациента в хосписе, стоимость которого на 2014 г. составляет 2 915,67 руб. [27], при среднем пребывании пациента 30 дней. Итоговые затраты на терминальную стадию — 87 470,10 руб.

Непрямые затраты. К НПЗ относили: затраты ФСС на выплату пособия по временной нетрудоспособности; недополученный ВРП вследствие временной нетрудоспособности пациента.

Выплата пособий по временной нетрудоспособности. Согласно п.1 ч.1 ст.7 Федерального за-

кона от 29.12.2006 г. №255-ФЗ (ред. от 03.12.2011) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством» [28] пособие по временной нетрудоспособности при утрате трудоспособности вследствие заболевания или травмы выплачивают в следующем размере: застрахованному лицу, имеющему страховой стаж восемь и более лет, 100% среднего заработка. Средний возраст пациентов в группах сравнения составляет 63 и 67 лет. При учёте страхового восьмилетнего стажа и среднего возраста пациентов 63 и 67 лет сделано допущение о том, что все пациенты, входящие в исследование, относились к экономически активному населению и имели страховой стаж более восьми лет, и, следовательно, получали выплаты по временной нетрудоспособности в размере 100% среднего заработка. Также сделано допущение о том, что продолжительность периода временной нетрудоспособности при использовании анализируемых стратегий для терапии первой линии ХЛЛ равна длительности госпитализации по соответствующей КСГ, используемой для оценки затрат на стационарное лечение, при этом при применении стратегий терапии ХЛЛ, не требующих госпитализации, дополнительно допущалось, что пациент остаётся трудоспособным. Кроме того, в случае неэффективности терапии первой линии продолжительность периода временной нетрудоспособности составила четыре недели (средняя длительность цикла различных видов ПХТ). Согласно Федеральному закону от 29.12.2006 г. №255-ФЗ первые три дня периода временной нетрудоспособности оплачиваются работодателем, остальные дни — ФСС. Длительности периода в зависимости от используемой стратегии для расчёта затрат ФСС на выплату пособий по временной нетрудоспособности представлены в табл. 4.

Таблица 4

Длительности периода для расчёта затрат ФСС на выплату пособий по временной нетрудоспособности

Стратегия	Общая длительность госпитализаций, дни	Период для оплаты пособия по временной нетрудоспособности ФСС, дни
Oft	48	45
IbrR	96	93
OftHDMP	48	45

Примечание: Oft (Офатумумаб): 1-я неделя — 300 мг в/в, 2-7 неделя — по 2000 мг в/в еженедельно, 8-16 недели — по 2000 мг в/в 1 раз в 4 недели; IbrR (Ибрутиниб + Ритуксимаб): 1-й цикл — ибрутиниб 420 мг 1 раз в сутки, ритуксимаб 375 мг/м² 1 раз в неделю, лечение возобновляют на 29 день. 2-6 циклы — ибрутиниб 420 мг 1 раз в сутки, ритуксимаб 375 мг/м² 1 раз в 4 недели, лечение возобновляют на 29 день. С 7-го цикла — ибрутиниб 420 мг 1 раз в сутки; OftHDMP (Офатумумаб + Метилпреднизолон): 1-й цикл — офатумумаб 300 мг 1-й день, метилпреднизолон 1000 мг/м² в 3-5 день, лечение возобновляют на 29 день; 2-3 циклы — офатумумаб 1000 мг 1 раз в неделю до 12 недели, метилпреднизолон 1000 мг/м² в 1-3 день, лечение возобновляют на 29 день.

Поскольку источником информации о ценах на ЛС для терапии первой линии и ПХТ, и о затратах на госпитализацию по соответствующим КСГ послужили данные по Санкт-Петербургу, то и размеры среднемесячной заработной платы, необходимые для расчётов выплат по временной нетрудоспособности, учитывали также по указанному региону (36 848,00 руб. — 41 235,00 руб.). Согласно Федеральному закону от 29.12.2006 г. №255-ФЗ при расчёте размера пособия по временной нетрудоспособности при страховом стаже восемь и более лет максимальный размер среднего дневного заработка для расчёта пособия составляет: (299 205,76 руб. + 334 828,20 руб.) ÷ 730 = 868,54 руб. Таким образом, все пациенты в группах сравнения при наличии у них временной нетрудоспособности получали пособие из расчёта 868,54 руб. в день.

Затраты ФСС на выплату пособия по временной нетрудоспособности на одного пациента в зависимости от применяемой стратегии представлены в табл. 5.

Таблица 5

Затраты ФСС на выплату пособия по временной нетрудоспособности на одного пациента

Стратегия	Затраты ФСС на одного пациента, руб.
Oft	39 084,30
IbrR	80 774,22
OftHDMP	39 084,30

Примечание: Oft (Офатумумаб): 1-я неделя — 300 мг в/в, 2-7 неделя — по 2000 мг в/в еженедельно, 8-16 недели — по 2000 мг в/в 1 раз в 4 недели; IbrR (Ибрутиниб + Ритуксимаб): 1-й цикл — ибрутиниб 420 мг 1 раз в сутки,

ритуксимаб 375 мг/м² 1 раз в неделю, лечение возобновляют на 29 день. 2-6 циклы — ибрутиниб 420 мг 1 раз в сутки, ритуксимаб 375 мг/м² 1 раз в 4 недели, лечение возобновляют на 29 день. С 7-го цикла — ибрутиниб 420 мг 1 раз в сутки; OftHDMP (Офатумумаб + Метилпреднизолон): 1-й цикл — офатумумаб 300 мг 1-й день, метилпреднизолон 1000 мг/м² в 3-5 день, лечение возобновляют на 29 день; 2-3 циклы — офатумумаб 1000 мг 1 раз в неделю до 12 недели, метилпреднизолон 1000 мг/м² в 1-3 день, лечение возобновляют на 29 день.

Стоимость недополученного ВРП. Стоимость недополученного ВРП на одного пациента рассчитывается в зависимости от длительности периода нетрудоспособности. Стоимость ВРП на 2012 г. по Санкт-Петербургу на душу населения составила 459 261 руб. [24]. Согласно производственному календарю, в 2012 г. было 249 рабочих дней. Таким образом, вклад одного рабочего дня в ВРП на душу населения составил 1 844,43 руб. В зависимости от применяемой стратегии и длительности нетрудоспособности недополученный ВРП представлен в табл. 6.

Таблица 6

Недополученный ВРП на одного человека в зависимости от применяемой стратегии

Стратегия	Общая длительность нетрудоспособности, дни	Размер недополученного ВРП, руб.
Oft	48	88 532,64
IbrR	96	177 065,28
OftHDMP	48	88 532,64

Примечания: Oft (Офатумумаб): 1-я неделя — 300 мг в/в, 2-7 неделя — по 2000 мг в/в еженедельно, 8-16 недели — по 2000 мг в/в 1 раз в 4 недели; IbrR (Ибрутиниб + Ритуксимаб): 1-й цикл — ибрутиниб 420 мг 1 раз в сутки, ритуксимаб 375 мг/м² 1 раз в неделю, лечение возобновляют на 29 день. 2-6 циклы — ибрутиниб 420 мг 1 раз в сутки, ритуксимаб 375 мг/м² 1 раз в 4 недели, лечение возобновляют на 29 день. С 7-го цикла — ибрутиниб 420 мг 1 раз в сутки; OftHDMP (Офатумумаб + Метилпреднизолон): 1-й цикл — офатумумаб 300 мг 1-й день, метилпреднизолон 1000 мг/м² в 3-5 день, лечение возобновляют на 29 день; 2-3 циклы — офатумумаб 1000 мг 1 раз в неделю до 12 недели, метилпреднизолон 1000 мг/м² в 1-3 день, лечение возобновляют на 29 день.

Результаты

Основной сценарий. В основном сценарии оценена стоимость каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Рассчитаны суммарные ПЗ при применении сравниваемых стратегий. Для всех стратегий сравнения временной горизонт моделирования составлял 12 месяцев (рис. 3).

Как видно из данных рис. 3, при горизонте моделирования один год наибольшие ПЗ были при применении стратегии комбинации ибрутиниба+ритуксимаба — 5 931 872 руб. Суммарные затраты при использовании ибрутиниба были на 18% меньше

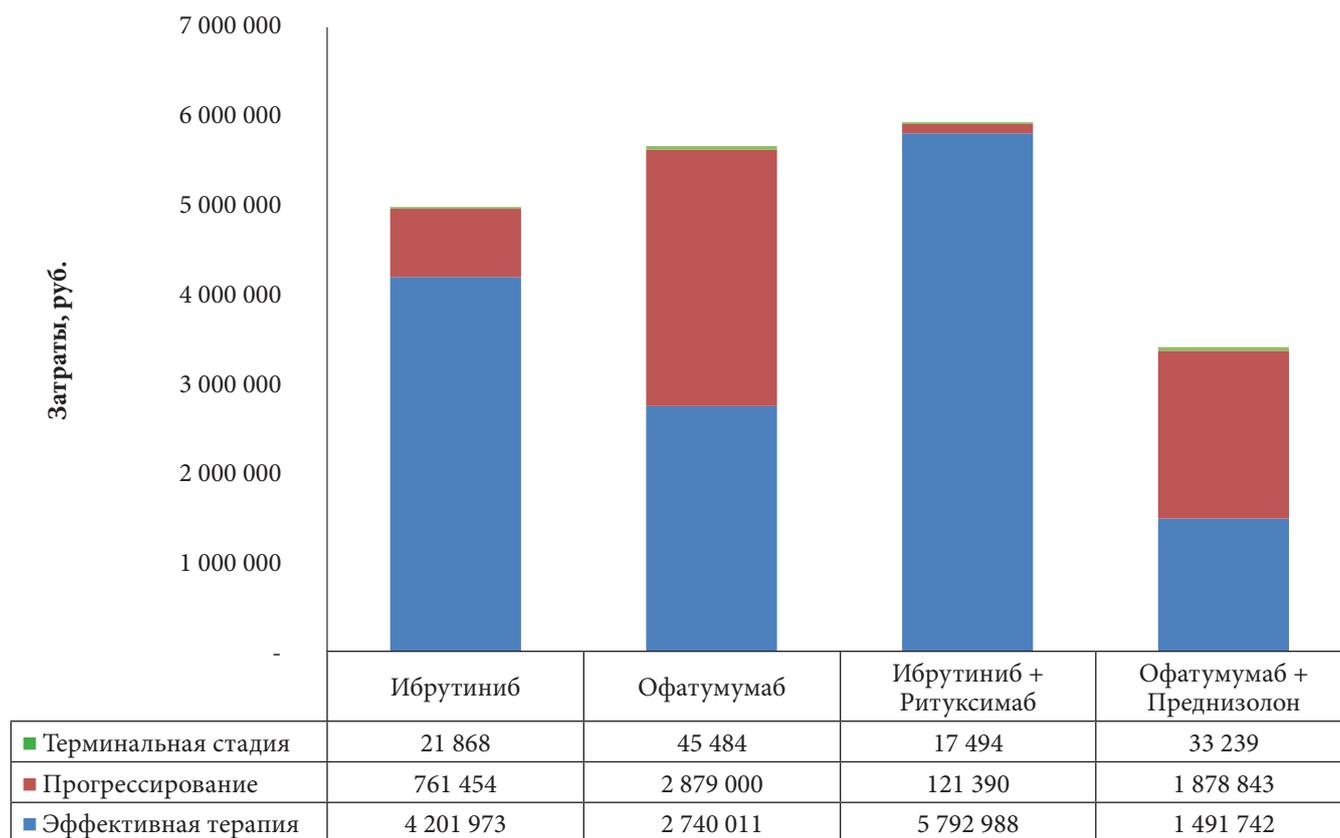


Рис. 3. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента в год

и составили 4 985 295 руб. в расчёте на одного пациента. Наименьшими затратами обладала стратегия офатумумаб+преднизолон, ПЗ которой были в 1,4 раза меньше стратегии ибрутиниба и составили 3 403 824 руб. Стратегия использования офатумумаба была на 13% дороже стратегии ибрутиниба, общие ПЗ для неё составили 5 644 495 руб. При этом наибольшая разница возникала вследствие различной стоимости курса ЛС, а также затрат, возникающих при прогрессировании заболевания.

Основными составляющими ПЗ были расходы на собственно ЛС, за исключением стратегии использования комбинации офатумумаб+преднизолон. При этом, в случае стратегий ибрутиниба и комбинации ибрутиниб+ритуксимаб доли затрат на эффективную терапию составили 84% и 98% соответственно, в то время как в группе офатумумаба соответствующая доля была 51%, и 48% затрат приходилось на расходы при прогрессировании заболевания.

При рассмотрении стратегии использования комбинации офатумумаб+преднизолон доля затрат, приходящихся на прогрессирование заболевания, была ещё выше — 55%.

Оценена частота возникновения различных НЯ в группах сравнения на протяжении периода наблюдения. Такие осложнения как диарея, лихорадка, миалгия всех степеней выраженности чаще возникали

в группе ибрутиниба. При этом следует отметить большую частоту осложнений степени выраженности 1-2 в группе офатумумаб+преднизолон. Такие осложнения как головокружения, бессонница, слабость, тревога, астения, нейтропения, реакция на введение ЛС встречались при использовании данной стратегии чаще, чем в других группах. При сравнении осложнений степени выраженности ≥ 3 также следует отметить, что такие осложнения как инфаркт миокарда, аритмия, нефролитиаз и плоскоклеточный рак встречались только в группе офатумумаб+преднизолон. Наибольшими затратами на НЯ отличалась стратегия офатумумаб+преднизолон. Затраты на купирование НЯ при указанной стратегии составили 185 830 руб., что практически в два раза больше затрат при использовании стратегии с ибрутинибом.

В качестве критериев эффективности рассматривали отсутствие прогрессирования заболевания на конец периода моделирования. Стратегия применения ибрутиниба обладала большей эффективностью по сравнению как со стратегией офатумумаба, так и со стратегией использования комбинации офатумумаб+преднизолон: соответствующий показатель составил 67% по итогам одного года. Аналогичный показатель для стратегии офатумумаба составил 5% за год, что ниже показателя ибрутиниба в 13,4 раза.

При сравнении с комбинацией офатумумаб+преднизолон последний показал также более низкие результаты — 31% за один год, что ниже показателя ибрутиниба в 2,16 раза. При сравнении групп ибрутиниба и комбинации ибрутиниб+ритуксимаб последняя показывала более высокие результаты — эффективность на конец периода моделирования составила 89%, что на 22% выше эффективности ибрутиниба. Также рассмотрена динамика состояний на протяжении одного года. При использовании стратегий ибрутиниба, а также комбинации ибрутиниб+ритуксимаб на протяжении всего горизонта моделирования наблюдалась большая вероятность остаться в состоянии без прогрессирования относительно других стратегий сравнения. Наибольшая вероятность прогрессирования заболевания на протяжении всего периода наблюдения была у стратегии офатумумаба.

Графическое представление итогов анализа «затраты-эффективность» для терапии различных стратегий представлено на рис. 4.

Как видно из данных, представленных на рис. 4, с точки зрения соотношения затрат и эффективности, стратегия применения ибрутиниба обладала большей эффективностью по сравнению со стратегией офатумумаба, являясь при этом и менее затратной альтернативой. Таким образом, стратегия ибрутиниба доминировала. В сравнении с комбинацией офатумумаб+преднизолон стратегия ибрутиниба также показала более высокие результаты по эффективности, но при этом затраты на её применение были так же выше. При сравнении ибрутиниба со стратегией использования комбинации ибрутиниб+ритуксимаб последняя показывала большую эффективность при более высоких затратах. CER для стратегий ибрутиниб+ритуксимаб, ибрутиниб, офату-

мумаб+преднизолон и офатумумаб составили, по возрастающей, 6 665 024 руб., 7 440 738 руб., 10 980 078 руб. и 113 289 904 руб. Учитывая более высокую эффективность, но и более высокие затраты ибрутиниба и его комбинаций (+ритуксимаб) проведён расчёт ICER.

Как видно из данных представленных в табл. 7, при сравнении со стратегией офатумумаба использование ибрутиниба влекло за собой понижение затрат, при этом эффективность увеличивалась. При горизонте моделирования 12 месяцев экономия затрат составила 679 201 руб., при этом прирост эффективности был 62%. Таким образом, стратегия ибрутиниба доминировала над стратегией офатумумаба. Соответственно, можно сказать, что применение в качестве первой линии терапии ХЛЛ у пациентов с делецией 17 р препарата ибрутиниб является абсолютно экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности.

При сравнении со стратегией использования комбинации ибрутиниб+ритуксимаб стратегия применения в качестве первой линии терапии ХЛЛ у пациентов с делецией 17 р препарата ибрутиниб была более дешёвой, но при этом менее эффективной. ICER для стратегии ибрутиниб+ритуксимаб составил 4 302 623 руб., что в 3,2 раза выше порога готовности общества платить. При рассмотрении стратегий ибрутиниба и комбинации офатумумаб+преднизолон использование ибрутиниба было более дорогостоящим, но при этом увеличивалась эффективность. Прирост затрат составил 1 581 471 руб. при приросте эффективности 36%. Соответствующий ICER для ибрутиниба был 4 392 974 руб., что в 3,2 раза выше «порога готовности общества платить», равного 1 341 308 руб.

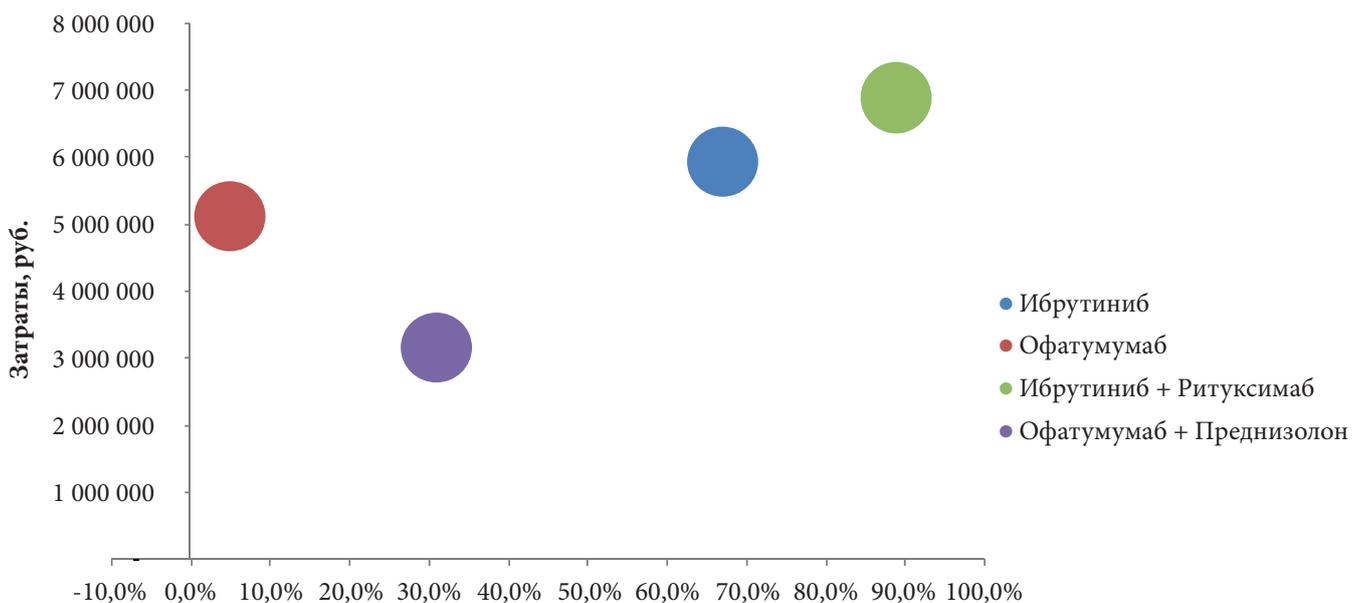


Рис. 4. Соотношение затрат и показателя эффективности, горизонт моделирования один год

Затраты системы здравоохранения. Рассчитаны суммарные затраты бюджета здравоохранения РФ при применении ибрутиниба, офатумумаба, комбинации ибрутиниб+ритуксимаб и комбинации офатумумаб+преднизолон для лечения ХЛЛ у пациентов с делецией 17 р препаратами первой линии терапии. В расчёт входили ПЗ, связанные с применением стратегий сравнения, а также НПЗ, включающие затраты фонда страхования на выплату пособия по временной нетрудоспособности, больничные листы и т.д. При расчёте учитывалась эффективность каждой из

стратегий. Разница в суммарных ПЗ определялась как экономия при применении той или иной стратегии. Так же рассчитано число пациентов, на которых можно было потратить сэкономленные средства. Затраты на одного пациента при применении препарата ибрутиниб составляют 4 985 295 руб., при применении офатумумаба — 5 792 112 руб., в случае использования комбинации ибрутиниб+ритуксимаб затраты составляют 6 189 711 руб., при использовании комбинации офатумумаб+преднизолон затраты на одного пациента составляют 3 531 441 руб. В табл. 8 представлены

Таблица 7

Расчёт ICER для сравниваемых стратегий

Стратегия	ПЗ, руб.	Прирост ПЗ, руб.	Эффективность, %	Прирост эффективности, %	ICER
Ибрутиниб	4 985 295	-679 201	67	62	доминировал
Офатумумаб	5 664 495		5		
Ибрутиниб	4 985 295	-946 577	67	-22	
Ибрутиниб + Ритуксимаб	5 931 872		89		4 302 623
Ибрутиниб	4 985 295	1 581 471	67	36	4 392 974
Офатумумаб + Преднизолон	3 403 824		31		

Таблица 8

Сравнение суммарных затрат при лечении ХЛЛ у пациентов с делецией 17 р препаратами первой линии терапии (горизонт моделирования один год)

Рассматриваемая терапия	100% пациентов получают терапию	60% пациентов получают терапию	30% пациентов получают терапию
	Суммарные затраты, руб.		
Ибрутиниб	498 529 466	299 117 679	149 558 840
Офатумумаб	579 211 215	347 526 729	173 763 365
Экономия при применении ибрутиниба	80 681 749	-151 002 737	-324 766 101
Количество дополнительно пролеченных пациентов препаратом ибрутиниб при бюджете, равном применению ибрутиниба	16	-	-
Ибрутиниб+Ритуксимаб	618 971 127	371 382 676	185 691 338
Экономия при применении ибрутиниба	120 441 661	-127 146 790	-312 838 128
Количество дополнительно пролеченных пациентов препаратом ибрутиниб при бюджете, равном применению ибрутиниба	24	-	-
Офатумумаб+Преднизолон	353 144 099	211 886 460	105 943 230
Экономия при применении ибрутиниба	-145 385 366	-286 643 006	-392 586 236
Количество дополнительно пролеченных пациентов препаратом ибрутиниб при бюджете, равном применению ибрутиниба	-	-	-

результаты сравнения суммарных ПЗ при применении рассматриваемых стратегий лечения. Рассчитаны затраты при лечении 100 пациентов разными стратегиями и рассмотрено три случая: 100% пациентов получают рассматриваемый препарат, 60% и 30%.

Как видно из табл. 8, при сравнении со стратегией офатумумаба использование ибрутиниба является более предпочтительной стратегией с точки зрения анализа «влияние на бюджет»: использование стратегии с применением ибрутиниба позволяет сохранить значительные средства бюджета — до 80 681 749 руб., при этом сэкономленные средства позволяют пролечить данной стратегией дополнительное количество пациентов. Аналогичные результаты получены и при сравнении ибрутиниба и комбинации ибрутиниб+ритуксимаб. При сравнении стратегии ибрутиниба и использовании комбинации препаратов офатумумаб+преднизолон влечёт за собой рост бюджетных затрат в случае использования ибрутиниба.

Анализ чувствительности. Вероятностный анализ чувствительности выполняли путем многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность, а также стоимость ЛС. При одновременном многократном изменении таких параметров как эффективность и стоимость ЛС стратегия применения ибрутиниба оставалась более эффективной, но при этом и более затратной стратегией при сравнении со стратегией комбинации офатумумаб+преднизолон, что подтверждает выводы, полученные в основном сценарии. При сравнении стратегий ибрутиниба и офатумумаба последний оставался менее эффективной стратегией при более высоких затратах. Таким образом, анализ чувствительности подтвердил результаты, полученные в основном сценарии.

Обсуждения

Впервые в российских условиях проведён сравнительный фармакоэкономический анализ применения препарата ибрутиниб (Имбрувика®) в первой линии терапии ХЛЛ у пациентов с делецией 17 р — одной из самых сложных, с точки зрения оказания медицинской помощи, групп больных ввиду высокой резистентности к ХТ, быстрого прогрессирования и низкой выживаемости. В основе исследования было Марковское моделирование, в котором оценивали четыре медицинские технологии: лечение с использованием ибрутиниба; лечение с использованием офатумумаба; лечение с использованием ибрутиниба в сочетании с ритуксимабом, лечение с использованием офатумумаба и высоких доз метилпреднизолона. Исследование проводили с позиции государства и системы здравоохранения. Учитывали ПЗ и НПЗ.

В результате, при горизонте моделирования один год наибольшие ПЗ были при применении стратегии комбинации ибрутиниб+ритуксимаб. Суммарные за-

траты при использовании ибрутиниба были на 18% меньше. Наименьшими затратами обладала стратегия офатумумаб+преднизолон, ПЗ которой были в 1,4 раза меньше стратегии ибрутиниба. Стратегия использования офатумумаба была на 13% дороже стратегии ибрутиниба. При использовании стратегий с офатумумабом около половины затрат составляли расходы на оказание медицинской помощи вследствие неэффективности данных медицинских технологий, а значит дополнительного привлечения ресурсов системы здравоохранения. Кроме того, прогрессирование ХЛЛ после первой линии терапии диктует необходимость продолжать агрессивное, трудоёмкое и дорогостоящее лечение пациента с дополнительным риском развития толерантности опухолевого процесса к используемым средствам терапии и риском для здоровья и жизни больных вследствие развития серьёзных НЯ при терапии цитостатическими ЛС.

В качестве критериев эффективности рассматривали отсутствие прогрессирования заболевания на конец периода моделирования. Стратегия применения ибрутиниба обладала большей эффективностью по сравнению как со стратегией офатумумаба, так и со стратегией использования комбинации офатумумаб+преднизолон. Аналогичный показатель для стратегии офатумумаба ниже показателя ибрутиниба. При сравнении с комбинацией офатумумаб+преднизолон последний показал также более низкие результаты. При сравнении групп ибрутиниба и комбинации ибрутиниб+ритуксимаб последняя показывала более высокие результаты.

Также оценивалась частота возникновения различных НЯ в группах сравнения на протяжении периода наблюдения. Профиль безопасности был сравнимым между группами, однако, следует отметить большую частоту осложнений степени выраженности 1-2 в группе офатумумаб+преднизолон. При этом и наибольшими затратами на НЯ отличалась именно стратегия офатумумаб+преднизолон. Затраты на купирование НЯ при использовании указанной медицинской технологии составили 185 830 руб., что практически в два раза больше затрат при использовании стратегии с ибрутинибом.

С точки зрения соотношения затрат и эффективности, стратегия применения ибрутиниба обладала большей эффективностью по сравнению со стратегией офатумумаба, являясь при этом и менее затратной альтернативой. Таким образом, стратегия ибрутиниба доминировала. В сравнении с комбинацией офатумумаб+преднизолон стратегия ибрутиниба также показала более высокие результаты по эффективности, но при этом затраты на её применение были так же выше. При сравнении ибрутиниба со стратегией использования комбинации ибрутиниб+ритуксимаб последняя показывала большую эффективность при более высоких затратах. При сравнении

со стратегией офатумумаба использование ибрутиниба влекло за собой понижение затрат, при этом эффективность увеличивалась. При горизонте моделирования 12 месяцев экономия затрат составила 679 201 руб., при этом прирост эффективности был 62%. Таким образом, стратегия ибрутиниба доминировала по сравнению со стратегией офатумумаба. Соответственно, можно сказать, что применение в качестве первой линии терапии ХЛЛ у пациентов с делецией 17 р препарата ибрутиниба является абсолютно экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности.

При сравнении со стратегией использования комбинации ибрутиниба+ритуксимаб стратегия применения в качестве первой линии терапии ХЛЛ у пациентов с делецией 17 р препарата ибрутиниба была более дешёвой, но при этом менее эффективной. ICER для стратегии ибрутиниба+ритуксимаб составил 4 302 623 руб., что в 3,2 раза выше порога готовности общества платить. При рассмотрении стратегий ибрутиниба и комбинации офатумумаб+преднизолон использование ибрутиниба было более дорогостоящим, но при этом значительно увеличивалась эффективность.

Вероятностный анализ чувствительности выполняли путём многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность, а также стоимость ЛС. При одновременном многократном изменении таких параметров как эффективность и стоимость ЛС стратегия применения ибрутиниба оставалась более эффективной, но при этом и более затратной стратегией при сравнении со стратегией комбинации офатумумаб+преднизолон, что подтверждает выводы, полученные в основном сценарии. При сравнении стратегий ибрутиниба и офатумумаба последний оставался менее эффективной стратегией при более высоких затратах. Таким образом, анализ чувствительности подтвердил результаты, полученные в основном сценарии.

Дополнительно рассчитаны суммарные затраты бюджета здравоохранения РФ при применении ибрутиниба и офатумумаба для лечения ХЛЛ у пациентов с делецией 17 р препаратами первой линии терапии. В расчёт входили ПЗ, связанные с применением стратегий сравнения, а также НПЗ, включающие затраты фонда страхования на выплату пособия по временной нетрудоспособности, больничные листы и т.д. При расчёте учитывалась эффективность каждой из стратегий. Затраты на одного пациента при применении препарата ибрутиниба составляют 4 985 295 руб., при применении офатумумаба — 5 792 112 руб. Таким образом, при сравнении со стратегией офатумумаба использование ибрутиниба является более предпочтительной стратегией с точки зрения анализа «влияние на бюджет»: использование стратегии с применением ибрутиниба позволяет сохранить значительные средства бюджета — до 80,5 млн руб., при этом сэкономленные средства позволяют пролечить данной стратегией дополнительно 16 пациентов.

Таким образом, применение ибрутиниба является экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности при сравнении со стратегией офатумумаба и комбинированной терапии ибрутинибом и ритуксимабом. При сравнении с комбинацией офатумумаб+преднизолон нельзя сказать, что применение ибрутиниба является экономически приемлемой, однако, необходимо отметить, что стратегия офатумумаб+преднизолон значительно уступает ибрутинибу в эффективности и безопасности: при использовании стратегии офатумумаб+преднизолон в 2,16 раз больше наблюдалось прогрессирование заболевания на конец периода моделирования, а затраты на терапию НЯ были в два раза выше, нежели при терапии ибрутинибом.

Выводы и рекомендации

1. Применение ЛП Имбрувика® в терапии ХЛЛ у пациентов с делецией 17р является экономически целесообразной медицинской технологией с точки зрения соотношения стоимости и эффективности при сравнении со стратегией офатумумаба.
2. Для стратегии с использованием ЛП ибрутиниба характерны высокая клиническая эффективность и сравнимый профиль безопасности среди применяемых медицинских технологий лечения данной группы пациентов, позволяющие предотвратить прогрессирование заболевания у большинства пациентов в течение года терапии.
3. При сравнении со стратегией офатумумаба использование ибрутиниба является более предпочтительной стратегией с точки зрения анализа «влияние на бюджет»: использование стратегии с применением ибрутиниба позволяет сохранить значительные средства бюджета — до 80,5 млн руб., при этом сэкономленные средства позволяют пролечить данной стратегией дополнительно 16 пациентов.

Ограничения исследования

Проводимый фармакоэкономический анализ имеет следующие особенности, относящиеся к параметрам ограничения исследования. Во-первых, данные по эффективности и безопасности, используемые для показателей эффективности, получены в условиях РКИ и отличаются от условий реальной практики. Во-вторых, используемые данные в моделировании получены из исследований, проводимых в разное время и условиях. В-третьих, при моделировании использованы показатели эффективности из исследований, которые включали пациентов не только с делецией 17р. В-четвёртых, при расчёте затрат на оказание помощи учитывали стандарты терапии, зарегистрированные в РФ, при этом описание популяции пациентов и показатели эффективности — из зарубежных исследований.

Литература

1. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines *Blood*. 2008;111(12):5446—5456.
2. Bloomfield C.D., Foon KA., Lemine E.G. *Basic Principles and Clinical Management of Cancer*, N.Y., 1993, p. 459-468.
3. Caligaris-Cappio F., Hamblin T.J. B-cell chronic lymphocytic leukemia: a bird of different feather. *J Clin Oncol* 1999;17:399—412.
4. *Pathology and Genetics of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press, Lyon, 2008:180—2.
5. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A., et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343:1910—6.
6. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под руководством проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко М.: ММА МедиаМедика, 2014. — с.128.
7. Stilgenbauer S., Döhner H. Molecular genetics and its clinical relevance. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18:827-48.
8. Byrd J., et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med*. 2014;17;371(3):213-23.
9. Byrd J., et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369: 32 — 42.
10. Honigberg L.A., et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 13075 — 80.
11. Ponder S., Chen S.S., Buggy J.J., et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo. *Blood* 2012;119:1182-9.
12. Byrd J.C., O'Brien S., James D.F. Ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:1278-9.
13. Neffendorf J.E., Gout I., Hildebrand G.D. Ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369:1277.
14. Rushworth S.A., MacEwan D.J., Bowles K.M. Ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369:1277-8.
15. Advani R.H., Buggy J.J., Sharman J.P., et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2013;31:88-94.
16. Farooqui M., Lozier J., Valdez J., et al. Ibrutinib (PCI 32765) rapidly improves platelet counts in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) patients and has minimal effects on platelet aggregation. *Blood* 2014; <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper50250.html>. abstract.
17. Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения»: приказ №163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011.
18. Josephine A. *Mauskopf et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices — Budget Impact Analysis*, *Value in Health*. 2007;10(5):336-347.
19. Brosa M., et al. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics — Spanish Research Articles* 2005;2(2): 65-78.
20. URL: www.medlux.ru.
21. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>.
22. Постановление Правительства РФ от 18 октября 2013 г. № 932 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов»
23. Информационный портал ОМС Санкт-Петербурга.
24. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области, официальный сайт, <http://petrostat.gks.ru/>
25. Burger J.A., et al. Ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(10): 1090—1099.
26. Castro J.E., et al. Ofatumumab and high-dose methylprednisolone for the treatment of patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cancer Journal*. 2014; 4, e258; doi:10.1038/bcj.2014.76.
27. Распоряжение Комитета по экономической политике и стратегическому планированию Санкт-Петербурга от 17.07.2013 N 103-р «Об утверждении нормативов финансовых затрат на оказание государственных услуг (выполнение работ) по специализированной медицинской помощи, оказываемой в гериатрических учреждениях (отделениях, кабинетах), медицинской помощи, оказываемой в хосписах (отделениях-хосписах), и медицинской помощи, оказываемой в отделениях сестринского ухода, государственными автономными и бюджетными учреждениями».
28. Федеральный закон от 29.12.2006 N 255-ФЗ (ред. от 03.12.2011) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством»

Сравнительный клинико-экономический анализ Йодантипирина для экстренной профилактики клещевого энцефалита

Ашихмин Я.И., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва, www.HealthEconomics.ru

Резюме. *Цель:* Провести сравнительный фармакоэкономический анализ препаратов Йодантипирин и Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита (КЭ) для экстренной профилактики КЭ в условиях системы здравоохранения РФ. *Методология:* Исследование представляет собой анализ затрат, эффективности затрат и «влияния на бюджет» и состоит из одной линии терапии. *Результаты:* Анализ затрат показывает, что в случае применения Йодантипирина затраты бюджета здравоохранения, связанные с лечением развившегося КЭ в 2,2 раза ниже чем у Иммуноглобулина против клещевого энцефалита, а затраты на применение средств экстренной профилактики Йодантипирина — в 11,3 раз меньше.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, фармакоэкономика, анализ эффективности затрат, анализ влияния на бюджет, экстренная профилактика, йодантипирин, иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита

Comparative clinical and economic analysis Jodantipyrim for emergency prevention of tick-borne encephalitis

Ashihmin Y.I., Belousov D.U., Afanasyeva E.V.

«Center of pharmacoeconomic studies», Moscow, www.HealthEconomics.ru

Abstract. *Objective:* To conduct a comparative pharmacoeconomic analysis Jodantipyrim drugs and Human immunoglobulin against tick-borne encephalitis (TBE) for emergency prevention of tick-borne encephalitis in a health care system of the Russian Federation. *Methodology:* The study is an analysis of costs, cost-effectiveness and budget impact and consists of a single line of therapy. *Results:* Cost analysis shows that in the case of the health budget Jodantipyrim costs associated with treatment of established TBE 2.2 times lower than that of the Immunoglobulin against tick-borne encephalitis, and the costs of the use of means of emergency prevention Jodantipyrim — at 11,3 times less.

Keywords: tick-borne encephalitis, pharmacoeconomics, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis, emergency prevention, Jodantipyrim, human immunoglobulin against tick-borne encephalitis

Автор, ответственный за переписку:

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: clinvest@mail.ru, тел. +7 (910) 449-22-73, www.HealthEconomics.ru

Введение

Клещевой энцефалит (КЭ) — одно из самых распространённых природно-очаговых заболеваний нервной системы, передающихся иксодовыми клещами (ИК), которые являются облигатными кровососами и, как правило, нападают на человека в природных биотопах.

Нозоареал КЭ простирается по всей лесной зоне Российской Федерации (РФ) и совпадает с ареалом клещей рода *Ixodes* — основных переносчиков возбудителей. Наибольшее эпидемическое значение

имеют таёжный (*I. persulcatus* P. Sch.) и лесной (*I. ricinus* L.) клещи (рис. 1) [9].

В настоящее время происходит расширение ареалов переносчиков, увеличение их численности [5]. Нападения клещей происходят не только на территории лесных биотопов, но и в городских парках, скверах, на дачных, садовых и приусадебных участках, на территории пригородных коттеджей. Около 70% заболевших КЭ составляют городские жители, чаще непривитые [5, 8].

Так, по данным учреждений Роспотребнадзора РФ, в эпидемический сезон 2014 г. в медицинские ор-



Таёжный клещ (*I. persulcatus* P. Sch.)



Лесной клещ (*I. Ricinus* L.)

Рис. 1. Отличия между таёжным и лесным клещами

ганизации на территории страны за медицинской помощью обратилось более 440 тыс. человек, пострадавших от присасывания клещей, в том числе более 100 тыс. детей (22,7%). Случаи присасываний клещей регистрировались во всех субъектах РФ, за исключением Ненецкого и Чукотского автономных округов [15].

По сравнению с 2013 г. отмечен рост общего количества обращений на 6%, среди детей до 17 лет — на 4% [15].

В течение 2014 года в субъектах РФ было привито против КЭ около 3 млн. человек, что составило 74% от подлежащих вакцинации лиц, в том числе 64% детей [15].

Иммунная прослойка населения страны, имеющая специфический иммунитет против КЭ и сформированная за счёт проведённой вакцинации и ревакцинации (с 2011-2014 гг.), составила 6,01% и увеличилась по сравнению с 2011 г. на 0,15% [15].

Из числа обратившихся в медицинские организации (МО) по поводу присасываний клещей были привиты 8,4% (в 2013 г. — 8,1%, в 2012 г. — 7,2%) [15].

Как и в прошлые годы, экстренная специфическая серопротекция проводилась по эпидемиологическим показаниям с учётом результатов оценки вирусофорности присосавшихся клещей. Всего в течение эпидемиологического сезона 2014 г. противоклещевой иммуноглобулин получили 158 350 человек, что составило 38,2% от общего количества пострадавших людей [15].

В 2014 году в России эпидемический клещевой сезон продлился с 1 апреля по 1 октября. Тёплая зима 2014-2015 гг. и раннее начало весны в России будет способствовать активизации клещей, а, следовательно, раннему началу эпидемического сезона в 2015 году [15].

Таким образом, несмотря на интенсивное изучение КЭ в течении около 80 лет, эта проблема остаётся весьма актуальной и сегодня.

В настоящее время в системе профилактики заболевания КЭ, а также предупреждения развития тяжёлых клинических форм болезни основными составляющимися являются:

- своевременная вакцинация населения;

- проведение экстренной (постэкспозиционной) профилактики лицам, пострадавшим от присасывания вирусосодержащих клещей и невакцинированным ранее, с помощью введения иммуноглобулина человека против КЭ;
- обращение за медицинской помощью, проведение адекватного лечения и диспансерного наблюдения за реконвалесцентами клещевых инфекций.

Однако, специфический иммунитет против КЭ имеют всего около 6% населения [15], а дефицит и высокая стоимость специфического иммуноглобулина против КЭ не дают возможности охвата экстренной профилактикой всех нуждающихся. Кроме того, специфические иммуноглобулины обладают иммунодепрессивным действием, и поэтому введение иммуноглобулина нецелесообразно более 2-3 раз одному и тому же человеку на протяжении всей жизни.

В сложившейся неблагоприятной эпидемиологической обстановке остаётся актуальным поиск и расширение дополнительных мер, применяемых для экстренной профилактики КЭ, направленных на снижение заболеваемости.

В последние годы одним из перспективных направлений для экстренной профилактики КЭ стало применение препаратов интерферонов (ИФН) и индукторов интерферонов (ИИФН).

Из группы ИИФН для экстренной профилактики КЭ наиболее широко применяют Йодантипирин®, который зарегистрирован в МЗ РФ (РУ ЛС-002505 от 16.09.2011 г.) в качестве лекарственного средства для лечения и профилактики КЭ у взрослых пациентов.

Йодантипирин® является российским противовирусным препаратом — индуктором эндогенного интерферона, относящимся к группе нестероидных противовоспалительных средств. Обладая интерферониндуцирующей, иммуномодулирующей (комплекс фармакологических свойств интерферона), противовирусной и противовоспалительной активностью, он является эффективным средством коррекции иммунитета при разных вирусных инфекциях и иммунодефицитных состояниях.

Так как Йодантипирин® является химиопрепаратом, он может быть произведён в количестве, достаточном для оказания помощи лицам, не имеющим возможности получить с профилактической целью иммуноглобулин человека против КЭ. Таблетированная форма и условия хранения препарата (при комнатной температуре) позволяют иметь его в аптечке в течение всего сезона и применять сразу после обнаружения присосавшегося клеща, что особенно актуально в медицинских учреждениях отдалённых районов, в условиях экспедиций и других сходных ситуациях.

За годы применения препарата были получены обширные данные об эффективности и безопасности использования Йодантипирина® на эндемичных территориях РФ, а в 2008 г. он вошёл в территориальный список жизненно-необходимых лекарственных средств для лечения населения Томской области [19].

Однако, в последнее время регуляторные органы РФ требуют не только доказательства клинической эффективности и безопасности, но и подтверждение фармакоэкономической целесообразности применения препаратов, чему и посвящён данный анализ.

Цель исследования

Целью исследования служил сравнительный анализ клинико-экономической эффективности Йодантипирина® производство ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», Россия, по заказу ООО «Наука, Техника, Медицина» и Иммуноглобулина человека против клещевого вирусного энцефалита (производство НПО «Микроген», Россия) для экстренной профилактики клещевого энцефалита в условиях системы здравоохранения РФ.

Методология исследования

Фармакоэкономический анализ был проведён согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования», применяемому в Российской Федерации (РФ), а также отечественным методическим рекомендациям [3, 10-14, 18]. Применяли следующую методологическую схему: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержек); определение критериев безопасности; выбор исходов; проведение анализа эффективности затрат; формирование выводов и рекомендаций.

Моделируемая целевая популяция состояла из пациентов, обратившихся за медицинской помощью на пункты профилактики КЭ, у которых имелись показания. Экстренная профилактика проводилась лицам, отметившим присасывание клещей в эндемичных по клещевому энцефалиту районах или при подозрении на заражение клеща по данным лабораторных методов [19]. Также этиотропное лечение на-

значалось при развитии симптомов КЭ лихорадочной формы лёгкой и средней тяжести:

- возрастная категория — взрослые пациенты;
- пол — любой;
- стадия — острая;
- осложнения — вне зависимости от осложнений;
- вид медицинской помощи — специализированная медицинская помощь;
- условия оказания медицинской помощи — стационарно;
- средние сроки лечения (количество дней) — 21 койко-день.

Перспектива анализа. Данный фармакоэкономический анализ придерживается российской системы здравоохранения и рассматривает только прямые медицинские затраты.

Основной аудиторией являются врачи-инфекционисты, невропатологи, терапевты, организаторы здравоохранения, специалисты по экономике здравоохранения, страховые компании.

Временной горизонт. Горизонт планирования фармакоэкономического исследования охватывал период назначения альтернативных схем экстренной профилактики КЭ (1-9 дней); лечение заболевших, несмотря на правильно проведённую профилактику (21 день в условиях стационарной специализированной медицинской помощи), согласно Стандарту специализированной медицинской помощи при вирусном энцефалите, миелите [20].

Количество анализируемых пациентов: в каждой моделируемой альтернативной группе была проанализирована когорта из 1000 человек.

Сравниваемые схемы экстренной профилактики. В ходе анализа сравнивались следующие схемы профилактики:

- **Иммуноглобулин против клещевого энцефалита** (НПО ФГУП МЗ РФ «Микроген», Россия):
 - a. иммуноглобулин вводится лицам, не прошедшим иммунопрофилактику;
 - b. в случаях повышенного риска заражения (выявлено инфицирование присосавшегося клеща, многократные укусы или одновременное присасывание нескольких клещей) препарат вводят и вакцинированным лицам;
 - c. в случае нового контакта с клещами возможно повторное применение препарата через 1 месяц после первого введения;
 - d. введение иммуноглобулина осуществляется детям и взрослым не позднее 72 часов после укуса клеща в дозе 0,1 мл на 1 кг массы тела, в соответствии с указаниями, приведёнными в «Инструкции по применению иммуноглобулина человека против клещевого энцефалита», утверждённой Главным санитарным врачом РФ от 31.10.2005 г. №01-11/194-05;
 - e. условно масса тела взрослого пациента была принята за 70 кг, т.е. объём инъекции составляет 7 мл.

- **Йодантипирин®** производство ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», Россия, по заказу ООО «Наука, Техника, Медицина» по следующей схеме:
 - a. 300 мг (3 таблетки) 3 раза в день в течение первых 2-х дней (1800 мг);
 - b. 200 мг (2 таблетки) 3 раза в день в течение следующих 2-х дней (1200 мг);
 - c. 100 мг (1 таблетка) 3 раза в течение следующих 5-ти дней (1500 мг);
 - d. 4 500 мг/курс — продолжительность полного курса — 9 дней.

Источники данных о сравнительной эффективности экстренной профилактики. В качестве основного источника данных о сравнительной эффективности экстренной профилактики использовались результаты мета-анализа пострегистрационного мониторинга применения Йодантипирина® для экстренной профилактики КЭ на некоторых эндемичных территориях РФ за период 2007-2010 гг. [6, 7].

Критерий эффективности. За основной критерий эффективности была принята вероятность заболеть КЭ из числа получивших экстренную профилактическую терапию.

Критерии безопасности. Ввиду того, что по данным сравнительного исследования Йодантипирина® и Иммуноглобулина против клещевого энцефалита в профилактике КЭ количество неблагоприятных побочных реакций (НПР) было сопоставимым в обеих группах, и все они были быстропроходящими и не требующими специфического лечения [17], а значит не оказывали влияния на бюджет здравоохранения, то частотой развития НПР можно было пренебречь. При этом нужно отметить, что Йодантипирин® обладает меньшим количеством НПР при лечении клещевого энцефалита [16].

Стоимость препаратов сравнения. При определении стоимости лечения Иммуноглобулином против клещевого энцефалита (НПО ФГУП МЗ РФ «Микроген», Россия) использовалась максимальная розничная цена с НДС (10%), согласно Государственному реестру предельно отпускных цен [2].

При определении стоимости лечения препаратом Йодантипирин® бралась отпускная цена ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», Россия, по заказу ООО «Наука, Техника, Медицина».

Параметры использования ресурсов здравоохранения. Согласно Стандарту специализированной медицинской помощи при вирусном энцефалите, миелите [20]:

1. Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния:
 - a. приём (осмотр, консультация) врача-специалиста;
 - b. лабораторные методы исследования;
 - c. инструментальные методы исследования.
2. Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением:

- a. приём (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста;
 - b. наблюдение и уход за пациентом медицинскими работниками со средним (начальным) профессиональным образованием;
 - c. лабораторные методы исследования;
 - d. инструментальные методы исследования;
 - e. хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения.
3. Лекарственные препараты для медицинского применения.
 4. Лечебное питание, включая специализированные продукты лечебного питания.

Применяемые методы фармакоэкономического анализа:

- a. Математическое моделирование: исследование было реализовано с использованием метода «древа принятия решений».
- b. Анализ затрат — были просчитаны прямые медицинские затраты, включающие следующие компоненты:
 - стоимость экстренной профилактики препаратами сравнения;
 - стоимость ведения пациентов, у которых несмотря на профилактику развился КЭ, были определены как стоимость лечения клещевого энцефалита в условиях специализированного стационара, согласно генеральному тарифному соглашению ФОМС Санкт-Петербурга (2015 г.) [4], как одного из регионов, в котором проводилось исследование Йодантипирина® в качестве средства профилактики КЭ.
- c. Анализ эффективности затрат (Cost-Effectiveness Analysis / CEA). Так как у сравниваемых стратегий разные показатели эффективности и затрат будет оценён показатель эффективности затрат (Cost-Effectiveness Ratio / CER).
- d. Анализ «влияния на бюджет» (Budget Impact Analysis / BIA).
- e. Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания, результатов не проводилось, так как временной горизонт анализа составляет менее 12 месяцев [21].
- f. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2015 года.
- g. Окончательные данные выражены в показателях CER и экономии затрат бюджета.
- h. Все расчёты произведены в MS Excel, доступны и «прозрачны» для анализа.

Структура модели. Предполагалось, что пациенты, обратившиеся за медицинской помощью на пункты диагностики и профилактики клещевых инфекций, начинают профилактику одним из изучаемых

препаратов. В ходе курса профилактики для каждого препарата регистрируется набор параметров эффективности и безопасности. Используя эти показатели был рассчитан коэффициент эффективности затрат (Cost-Effectiveness Ratio — CER) и проведён анализ «влияния на бюджет» (Budget Impact Analysis — BIA) при применении альтернативных схем профилактики КЭ с использованием Йодантипирина® и Иммуноглобулина против клещевого энцефалита. В ходе анализа затрат и анализа «влияния на бюджет», были просчитаны прямые медицинские затраты, включающие стоимость экстренной профилактики клещевого энцефалита сравниваемыми препаратами и затраты на лечение пациентов, у которых КЭ развился несмотря на проведённую профилактику.

Схема «древа принятия решений» приведена на рис. 2.

Результаты

Сравнительная клиническая эффективность Йодантипирина® и Иммуноглобулина против клещевого энцефалита. Как было отмечено выше, данные по сравнительной клинической эффективности были взяты из мета-анализа пострегистрационного мониторинга применения Йодантипирина® для экстренной профилактики клещевого энцефалита на некоторых эндемичных территориях РФ [6, 7].

В мета-анализе, объединившем исследования с общим объёмом выборки более 230 тысяч человек, было показано, что на фоне применения в качестве средства экстренной профилактики Йодантипирина® в сравнении с Иммуноглобулином против клещевого энцефалита, отмечается статистически значимое снижение риска заболевания КЭ в 2,2 раза с достоверной вероятностью 95% [6, 7].

Частота развития клещевого энцефалита на фоне применения специфического Иммуноглобулина против клещевого энцефалита была взята за 1,8%, согласно исследованию [16]. В моделируемой группе пациентов, получавших Йодантипирина®, частота развития КЭ составила 0,8%.

Частота развития КЭ в моделируемых когортах показана в табл. 1.

Как видно из табл. 1, на фоне применения Йодантипирина® возможно предотвратить 10 дополнительных случаев заболевания КЭ на 1000 человек. Таким образом, около 1% пациентов остаётся незаболевшими при применении Йодантипирина® вместо Иммуноглобулина против клещевого энцефалита.

Стоимость препаратов сравнения. При расчёте стоимости закупки Иммуноглобулина против клещевого энцефалита для обеспечения профилактической терапии клещевого энцефалита в моделируемой когорте пациентов (n = 1000) была использована максимальная розничная цена (с НДС) согласно ГРЛС. На момент написания статьи (февраль 2015 г.) цена раствора для внутримышечного введения, ампулы по 1 мл, №10 этого препарата составляла 4 942,27 руб. [2].

При расчёте стоимости Йодантипирина® была взята оптовая отпускная цена фирмы производителя (с НДС), которая составила 340 руб. за таблетки по 100 мг, №50.

Расчёт стоимости курса профилактики сравниваемыми препаратами показан в табл. 2.

Как видно из табл. 2, стоимость 1 курса профилактики клещевого энцефалита Йодантипирином® составила 306 рублей, Иммуноглобулином — 3 459,61 руб.

На основании этих данных были рассчитаны затраты, необходимые для проведения профилактического лечения 1000 моделируемых пациентов (табл. 3).

Как видно из табл. 3, затраты на профилактику КЭ в моделируемой когорте пациентов оказываются на 3 153 610 руб. или в 11,3 раз выше при использовании Иммуноглобулина против клещевого энцефалита.

Затраты на лечение пациентов, у которых клещевой энцефалит развился несмотря на проведённую профилактику. Согласно методологии проведения исследования, было принято, что все пациенты, у которых развился КЭ, будут проходить стационарное лечение согласно действующему медико-экономическому стандарту [20].

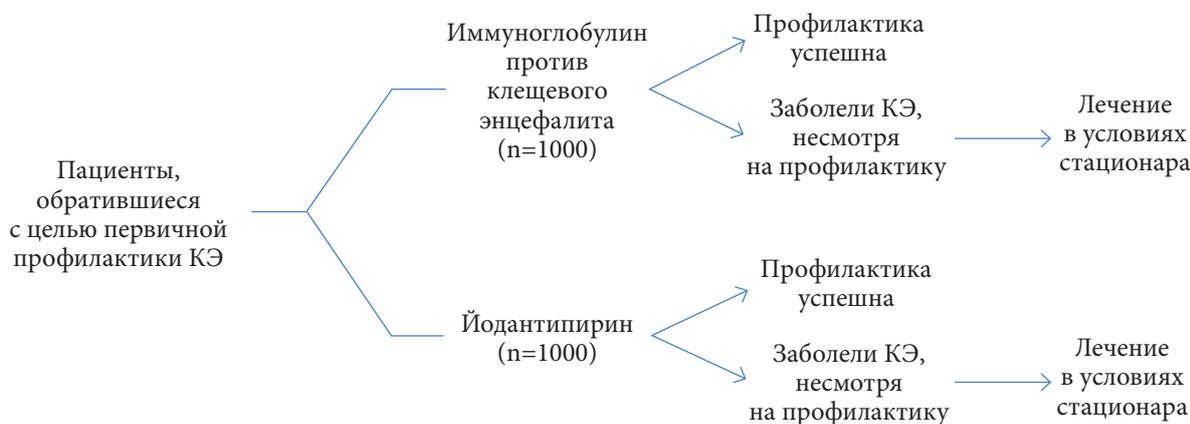


Рис. 2. Схематическое представление дизайна исследования — «древа принятия решений». КЭ — клещевой энцефалит

Таблица 1

Вероятность развития клещевого энцефалита в моделируемых когортах пациентов, получивших профилактическое пособие с применением изучаемых альтернативных схем

Препарат	Человек в когортах	Вероятность развития клещевого энцефалита, несмотря на профилактику	Количество случаев развившегося клещевого энцефалита
Йодантипирин®	1000	0,008	8
Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита	1000	0,018	18

Таблица 2

Расчёт стоимости курса профилактики клещевого энцефалита препаратами Йодантипирин® (ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», Россия, г. Томск) и Иммуноглобулин против клещевого энцефалита («Микроген», Россия)

Препарат	Количество таблеток (ампул) в упаковке, дозировка	Общая курсовая профилактическая доза	Стоимость упаковки, руб.	Стоимость одного курса профилактики, руб.
Йодантипирин®	50 таблеток по 100 мг	4 500 мг (9 дней, по схеме)	340	306
Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита	10 ампул по 1 мл	7 мл	4 942,27	3 459,61

Таблица 3

Расчёт затрат для обеспечения профилактики 1000 моделируемых пациентов с использованием Йодантипирина® и Иммуноглобулина против клещевого энцефалита

Препарат	Стоимость одного курса профилактики, руб.	Затраты на профилактику в моделируемых когортах, руб. (n = 1000)
Йодантипирин®	306	306 000
Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита	3 459,61	3 459 610
Разница, руб.		3 153 610

Таблица 4

Затраты на лечение заболевших клещевым энцефалитом в моделируемых когортах

Препарат	Человек в когортах	Количество случаев развившегося клещевого энцефалита, чел.	Затраты на лечение всех заболевших в условиях стационара, руб.
Йодантипирин®	1000	8	550 176
Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита	1000	18	1 237 896
Разница, руб.		10	687 720

Стоимость лечения одного случая вирусного энцефалита в условиях специализированного стационара за 21 койко-день [20], согласно генеральному тарифному соглашению ФОМС Санкт-Петербурга составляет 68 772 рубля [4].

Прямые затраты на лечение заболевших КЭ пациентов показаны в табл. 4.

Из табл. 4 видно, что прямые затраты, связанные с лечением КЭ, оказываются на 687 720 рублей меньше в случае применения для профилактики у 1000 моделируемых пациентов Йодантипирина®.

Анализ «влияния на бюджет». При расчёте показателей клинико-экономической эффективности исследуемых режимов профилактической терапии была использована вероятность развития случаев КЭ в расчёте на 1000 пациентов в моделируемых когортах (табл. 1), стоимость закупки медикаментов для профилактики (табл. 3) и стоимость лечения заболевших пациентов (табл. 4).

Конечные точки, стоимость профилактики и стационарного лечения клещевого энцефалита в двух моделируемых когортах, суммированы в табл. 5.

Расчёты показывают (табл. 5), что при применении с целью профилактики КЭ препарата Йодантипирин® вместо Иммуноглобулина против клещевого энцефалита общие затраты (с учётом закупки препаратов сравнения и прямых медицинских затрат на лечение случаев развившегося КЭ), можно добиться экономии бюджетных средств равной 3 840 720 руб. на 1000 пациентов или 3 840 руб. на одного пациента (табл. 6).

Крайне важно принять во внимание, что экономия бюджетных средств при применении Йодантипирина® сопряжена с улучшением клинических исходов, на фоне его применения возможно предотвратить дополнительно около 10 случаев заболевания КЭ на 1000 получивших профилактику.

Ввиду того, что Йодантипирин® полностью доминирует над Иммуноглобулином против клещевого энцефалита — он оказывается и дешевле (*cost-saving*),

и эффективнее клинически, расчёт показателя дополнительных эффективных затрат (Incremental Cost-Effectiveness Ratio — ICER) в данном случае теряет смысл.

Анализ структуры затрат. Структура затрат на закупку препаратов сравнения и лечение пациентов при применении в качестве профилактики Йодантипирина® и Иммуноглобулина против КЭ показаны на рис. 3 и 4, соответственно.

Анализ затрат показывает, что в случае применения в настоящей модели Йодантипирина® затраты бюджета здравоохранения, связанные с лечением развившегося КЭ в 2,2 раза ниже чем у Иммуноглобулина против клещевого энцефалита (рис. 3-4), а затраты на применение средств экстренной профилактики в 11,3 раз меньше.

Таблица 5

Сравнительная эффективность и затраты на закупку Йодантипирина® и Иммуноглобулина против клещевого энцефалита

Показатели	Йодантипирин (n = 1000)	Иммуноглобулин против КЭ (n = 1000)	Разница
Затраты на закупку препаратов сравнения, руб.	306 000	3 459 000	3 153 000
Число заболевших КЭ, чел.	8	18	10
Прямые затраты на лечение заболевших КЭ, руб.	550 176	1 237 896	687 720
Общие затраты на закупку препаратов сравнения для профилактики и лечение КЭ, руб.	856 176	4 696 896	3 840 720
Общие затраты в расчёте на одного моделируемого пациента, руб.	856	4 696	3 840

Таблица 6

Анализ «влияние на бюджет» здравоохранения препаратов Йодантипирина® и Иммуноглобулина против клещевого энцефалита (в сравниваемых моделируемых когортах, состоящих из 1000 пациентов)

Показатели	Йодантипирин	Иммуноглобулин
Затраты на закупку препарата, руб.	306 000	3 459 400
Количество заболевших КЭ несмотря на профилактику	8	18
Количество предотвращённых случаев КЭ на фоне использования Йодантипирина®, чел.	10	-
Затраты на лечение заболевших КЭ, руб.	550 176	1 237 896
Экономия бюджетных средств без учёта затрат на специализированное лечение, руб.	3 459 094	-
Экономия бюджетных средств с учётом затрат на специализированное лечение, руб.	3 840 720	-
Общая экономия бюджетных средств в расчёте на одного пациента, руб.	3 840	-
	доминирует	



Рис. 3. Профилактика Йодантипирином®: структура затрат на закупку Йодантипирина® и лечение развившихся случаев клещевого энцефалита (КЭ)



Рис. 4. Профилактика Иммуноглобулином против клещевого энцефалита: структура затрат на закупку этого препарата и лечение развившихся случаев клещевого энцефалита (КЭ)

Заключение

Клинико-экономический анализ показал, что при применении с целью экстренной профилактики клещевого энцефалита препарата Йодантипирин® (ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», Россия, г. Томск), в сравнении с иммуноглобулином человека против клещевого энцефалита («Микроген», Россия), можно добиться как существенной экономии бюджетных средств (3 840 руб. на 1 пациента), так и значительного улучшения клинических исходов (предотвращение развития дополнительно 1 случая КЭ на 100 пациентов, получивших профилактику).

Таким образом, препарат Йодантипирин® служит оптимальной альтернативой Иммуноглобулину

против клещевого энцефалита. Активное внедрение Йодантипирина® в качестве средства профилактики КЭ сможет способствовать как оптимизации расходов бюджета системы здравоохранения на различных уровнях, а также повышению качества медицинской профилактики такой социально-значимой патологии, как клещевой энцефалит.

Конфликт интересов

Данный фармакоэкономический анализ был профинансирован российской фармацевтической компанией ООО «Наука Техника Медицина», однако это не оказало влияние на результаты данного исследования.

Литература

1. <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
2. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включённые в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 12.03.2015) <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>
3. Белоусов Д.Ю., Куликов А.Ю., Колбин А.С., Карпов О.И., Быков А.В., Толкушин А.Г. Фармакоэкономика: зачем, где и как проводить фармакоэкономические исследования? // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2010 г. Т. 3. № 2, стр. 19-21.
4. Генеральное тарифное соглашение ФОМС Санкт-Петербурга, 2015 год. http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338.
5. Дорогина Ю.В. Эколого-эпидемиологические особенности сочетанного очага клещевого энцефалита и клещевых боррелиозов на территории мегаполиса и совершенствование мероприятий по их эпидемиологическому контролю: Автореф. дис... канд. мед. наук: Нижний Новгород, 2012-20 с.
6. Дорошенко А.С., Поморцева Е.А., Морозова К.В., Фокин В.А. Мета-анализ данных пострегистрационного мониторинга применения йодантипирина для экстренной профилактики клещевого энцефалита на эндемичных территориях России // Эпидемиология и гигиена, 2013, 1, стр. 38-39.
7. Дорошенко А.С., Поморцева Е.А., Морозова К.В., Фокин В.А. Мета-анализ данных пострегистрационного мониторинга применения йодантипирина для экстренной профилактики клещевого энцефалита на эндемичных территориях России // TERRA MEDICA Инфекционные заболевания, 2013, 1, стр. 27-29.
8. Дремова В.П. Городская энтомология. Вредные членистоногие в городской среде. — Екатеринбург: Изд. дом «ИздатНаукаСервис», 2005. — 379 с.
9. Злобин В.И. Эпидемиологическая обстановка и проблемы борьбы с клещевым энцефалитом в Российской Федерации. // Бюл. Сибирской медицины. Приложение 1.—2006.—Т. 5.—С. 16-23.
10. Клинические испытания лекарств, под ред. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Ю.Б. Киев. Морион: 2002 г.
11. Колбин А.С., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие / под общ. ред. Колбина А. С., Зырянова С. К., Белоусова Д. Ю. — Москва: Издательство ОКИ, 2013. — 42 с.: ил.
12. Колбин А.С., Павлыш А.В., Курылев А.А., Белоусов Д.Ю. Исследования сравнительной эффективности. // Качественная клиническая практика, 2013 г., №1, стр. 70-77.
13. Колбин А.С., Павлыш А.В., Курылев А.А., Белоусов Д.Ю. Сравнительный анализ оценки медицинских технологий. // Армянский медицинский реферативный журнал, Ереван, №10, 2013 г., стр. 160-166.
14. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Д.Ю. Типы и методы проведения фармакоэкономических исследований. // Украинский медицинский журнал. 2002. № 5. С. 59.
15. Об эпидемиологической ситуации по КЭ и другим инфекциям, передающимся клещами, в 2014 году на территории Российской Федерации и прогнозе на 2015 год. Приложение к письму Роспотребнадзора от 04.03.2015 г. №01/2170-15-32.
16. Отчёт о клиническом изучении препарата «4-йодантипирин» в качестве средства для лечения клещевого энцефалита (исп. Портнягина Е.В., руководитель Лепехин А.В.), Томск, 1995 г.
17. Отчёт по научно-практической работе «Изучение эффективности препарата Йодантипирин при экстренной профилактике клещевого энцефалита в условиях природного эндемичного очага», Томск, 2009 — 2010.
18. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств, г. Москва, 2000 г. ООО «Издательство ОКИ», под ред. Ю.Б. Белоусова.
19. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 7 марта 2008 г. № 19 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3.2352-08» «Профилактика клещевого вирусного энцефалита».
20. Стандарт специализированной медицинской помощи при вирусном энцефалите, миелите. Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 декабря 2012 года №1536 н.
21. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Сертик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // Фармакоэкономика. 2009; №4: с.10-13.

Фармакоэкономический анализ применения прамипексола пролонгированного действия в режиме монотерапии на ранних стадиях болезни Паркинсона

Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва, www.HealthEconomics.ru

Резюме. *Цель.* Провести клинико-экономическую оценку целесообразности применения прамипексола пролонгированного действия (ПД) в режиме монотерапии при лечении болезни Паркинсона. *Методология анализа.* Использовали моделирование на основе результатов клинических исследований. Проводили оценку фармакоэкономических показателей эффективности и полезности затрат, а также анализ «влияния на бюджет». Учитывали прямые медицинские затраты, такие как стоимость терапии и затраты на коррекцию неблагоприятных явлений. *Результаты.* Препарат Мирапекс® ПД имеет наименьший показатель затраты-эффективность (31 499 руб. за 1 одного пациента в год, ответившего на противопаркинсоническую терапию) и наименьший показатель полезности затрат (2 562 руб. за снижение степени нарушения дневной активности и выраженности двигательных нарушений на 1 балл по шкале UPDRS). Анализ «влияния на бюджет» показал, что применение препарата Мирапекс® ПД приводит к экономии затрат на терапию болезни Паркинсона в течение 1 года по сравнению с препаратом Проноран® на 6 499 руб. (на 20 %), Реквип Модутаб® на 26 918 руб. (на 51%) и Азилект® на 24 966 руб. в год на 1 пациента (на 49%). Таким образом, Мирапекс® ПД является доминирующей схемой терапии БП, будучи одновременно наиболее эффективной и наименее затратной схемой лечения.

Ключевые слова: фармакоэкономика, анализ эффективности затрат, анализ полезности затрат, анализ влияния на бюджет, болезнь Паркинсона, прамипексол пролонгированного действия

Pharmacoeconomic evaluation of pramipexole extended release monotherapy in early Parkinson's disease

Belousov D.U., Afanasyeva E.V.

LLC «Center of Pharmacoeconomics Research», Moscow, www.HealthEconomics.ru

Abstract. *Objective.* Health economic expertise of pramipexole extended release monotherapy at early stages of Parkinson's disease. *Methods.* An economic model was developed based on clinical studies to derive comparative information on the effectiveness, utility and direct medical costs of antiparkinsonian treatment strategies over a year period. Cost-effectiveness, cost-utility and budget impact of comparative therapies were assessed. *Results.* Mirapex® extended release (ER) has the lowest cost-effectiveness ratio (31 499 rub. per a patient a year responded to antiparkinsonian therapy) and the lowest cost-utility ratio (2 562 rub. for decrease of degree of abnormalities of daily activities and motive abnormalities per a point of UPDRS scale). Budget impact analysis demonstrated that pramipexole ER monotherapy resulted in cost saving of 6 499 rub. (20 %) compared to Pronoran®, 26 918 rub. (51%) compared to Requip Modutab® and 24 966 rub. (49%) compared to Azilect® per a year of therapy. Mirapex® ER was the dominant strategy demonstrating higher effectiveness at lower costs in Parkinson's disease treatment.

Keywords: pharmacoeconomics, outcome research, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, Parkinson's disease, pramipexole extended release

Автор, ответственный за переписку:

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: clininvest@mail.ru, тел. +7 (910) 449-22-73, www.HealthEconomics.ru

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов чёрной субстанции с накоплением в них белка α -синуклеина и образованием особых внутриклеточных включений (телец Леви), которое проявляется сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью, а также широким спектром немоторных проявлений (психических, вегетативных, сенсорных и др. (G20 — код по МКБ-10) [9].

По данным российского сплошного эпидемиологического исследования (2003 г.) распространённость БП составляет 139,9 человек на 100 000 населения (среди лиц старше 40 лет — 268,2 на 100 000 населения). Заболеваемость БП составила 16,3 на 100 000 населения в год [10].

Среди лиц старше 60 лет распространённость достигает 1%, а среди лиц старше 80 лет — 4% [10].

Соотношение мужчин и женщин среди пациентов с БП в среднем составляет 1,46 [10].

В течение нескольких десятилетий в арсенале врачей для терапии БП были препараты леводопы, однако их длительный приём неизбежно приводит к появлению двигательных флуктуаций и лекарственных дискинезий. В среднем частота моторных флуктуаций возрастает на 10% в год при длительной леводопотерапии [20]. Более того, согласно последним данным литературы, моторные флуктуации (колебания двигательной активности) и лекарственные дискинезии (насильственные движения) диагностируются на более ранних этапах лечения, если для их выявления используются специальные шкалы. Так, в течение двухлетнего периода лечения больных БП леводопой «истощение» эффекта дозы наблюдается в 38—50% случаев, феномен «включения—выключения» — в 5—10%, а лекарственные дискинезии — в 30%. Частота двигательных флуктуаций зависит и от стадии БП: на I стадии заболевания она составляет 10% случаев, на II стадии — 38%, а на III стадии — 50%. Патогенетическими факторами развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий являются: пульсирующая нефизиологическая стимуляция дофаминовых рецепторов, отражающая колебания концентрации леводопы в плазме; утрата буферной функции нигростриарных нейронов; нарушение способности сохранившихся нигростриарных нейронов к захвату, депонированию леводопы и синтезу из неё дофамина; изменение функции постсинаптических дофаминовых рецепторов [20].

В настоящее время считается, что раннее назначение симптоматической терапии оказывает благоприятное влияние в отношении ближайшего

и долгосрочного улучшения двигательных симптомов (моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий) и качества жизни больных. Начало лечения сразу после диагностики заболевания рассматривается как более перспективная и эффективная стратегия фармакотерапии БП [20].

При выборе противопаркинсонического препарата учитывают многие факторы: возраст больного, степень тяжести заболевания, наличие или отсутствие когнитивных расстройств, сопутствующие заболевания, стоимость лечения, социально-экономические факторы. Традиционно терапия ранних стадий начинается с назначения агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), амантадинов, реже ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), холинолитиков.

К самому старейшему классу противопаркинсонических препаратов, применяемых с конца XIX века, относятся антихолинергические средства (холинолитики). В настоящее время они обычно назначаются относительно молодым пациентам (до 55 лет) с дрожательными формами БП при сохранённых когнитивных функциях. Холинолитики незначительно влияют на ригидность и акинезию, постуральную нестабильность. Побочные эффекты (галлюцинации, дезориентация, нарушение аккомодации, повышение внутриглазного давления, задержка мочеиспускания, тахикардия и др.) при применении этой группы лекарственных средств встречаются значительно чаще, чем при применении других препаратов.

Амантадины увеличивают синтез дофамина и его высвобождение в синаптическую щель, вызывают торможение обратного захвата дофамина и, кроме того, обладают незначительным холинолитическим эффектом. Однако влияние на основные симптомы БП у амантадинов незначительное при их назначении в виде монотерапии.

Ингибиторы МАО типа В блокируют фермент, вызывающий окислительное расщепление моноаминов, в результате чего увеличивается количество дофамина в нейронах.

С 1971 г. в качестве терапии больных БП применяются АДР, которые благодаря своим химическим свойствам напрямую стимулируют дофаминовые рецепторы, воспроизводя эффект дофамина [20]. Исторически они сначала назначались больным БП в качестве дополнения к леводопе, однако в дальнейшем было установлено, что на ранних стадиях АДР обладают сопоставимым по эффективности с леводопой эффектом. Кроме того, их раннее назначение приводит к уменьшению риска возникновения моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Они эффективно контролируют основные симптомы БП, в том числе и тремор, уменьшают выраженность депрессии и тревоги, которые часто сопутствуют БП.

Современная терапия БП позволяет эффективно контролировать симптомы заболевания, но при этом не способна остановить или предотвратить дальнейшее повреждение дофаминсодержащих клеток. Проблема фармакотерапии БП связана с необходимостью длительной стимуляции высвобождения дофамина для снижения риска развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. В этой связи, поиск новых возможностей лечения был направлен на создание длительнодействующих препаратов с большим периодом полувыведения и пролонгированным высвобождением [11].

Период полувыведения из плазмы крови ($T_{1/2}$) АДР последнего поколения в 3–4 раза превышает период стандартных препаратов леводопы. Это обеспечивает более продолжительную, близкую к физиологическим условиям стимуляцию дофаминовых рецепторов, предупреждает или уменьшает выраженность уже развившихся двигательных флуктуаций и лекарственных дискинезий, связанных с колебанием уровня леводопы в крови и изменением чувствительности рецепторов [20].

В последнее время в России регуляторные органы требуют не только подтверждение клинической эффективности и безопасности, но и подтверждение фармакоэкономической целесообразности применения препаратов, чему и посвящена данная статья.

Цель анализа

Целью данного анализа являлась оценка фармакоэкономических показателей эффективности и полезности затрат, а также оценка «влияния на бюджет» у пациентов с болезнью Паркинсона при применении противопаркинсонических препаратов в режиме монотерапии.

Задачи анализа

Задачи анализа включали в себя:

1. Анализ литературных источников.
2. Описание перспективы применения.
3. Описание целевой популяции.
4. Описание временного горизонта.
5. Выбор препаратов сравнения и описание сравниваемых стратегий лечения.
6. Определение критериев эффективности сравниваемых стратегий лечения.
7. Разработка методологии фармакоэкономического анализа.
8. Проведение дисконтирования полученных результатов.
9. Проведение анализа «эффективности затрат» (CEA).
10. Проведение анализа «полезности затрат» (CUA).
11. Анализ «влияния на бюджет».
12. Анализ чувствительности полученных результатов.

Методология анализа

Анализ литературных источников. Нами был проведён анализ литературных источников, посвящённых клиническим и фармакоэкономическим исследованиям по БП в следующих базах данных: PubMed, Current Contents, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, www.elibrary.ru. Ключевыми словами для поиска информации были следующие: *cost-effectiveness, cost-utility, budget impact, QALY, Parkinson, UPDRS, фармакоэкономика, фармакоэкономический анализ, клинико-экономический анализ, Паркинсон.*

Анализ российского рынка противопаркинсонических препаратов. При анализе данных о рынке препаратов для лечения БП была использована база данных аналитической компании IMS Health за 2014 г. [3].

Перспектива применения. Влияние на состояние здоровья и стоимость лечения БП были рассчитаны с точки зрения лиц, причастных к лечению БП или лиц, принимающих решение о возмещении затрат пациентам и их родственникам на противопаркинсонические препараты: организаторов здравоохранения, клинических фармакологов, главных специалистов, невропатологов, психиатров и пр.

Целевая популяция. Вновь диагностированные пациенты с БП на ранних стадиях по функциональной клинической шкале *Hoehn* и *Yahr* (НУ I–III стадия), старше 60 лет, которым показано назначение монотерапии противопаркинсоническими препаратами (1-я линия терапии).

Временной горизонт. Модель анализа охватывает интервал равный 1 году.

Препараты сравнения. При выборе препаратов сравнения мы ориентировались на:

- современные препараты;
- доказанную клиническую эффективность и безопасность.

Критерий эффективности. Клинический эффект противопаркинсонических препаратов оценивался в проценте пациентов, ответивших на лечение.

Критерии полезности (утилитарности). Клинический эффект противопаркинсонических препаратов оценивался по количественной шкале UPDRS — Unified Parkinson's Disease Rating Scale, части II (дневная активность) и III (степень выраженности двигательных нарушений — моторика) [1].

Методология фармакоэкономического анализа. При проведении фармакоэкономического анализа был использован Отраслевой стандарт «Клинико-экономического исследования» [13], который включал анализ «эффективности затрат» (CEA), анализ «полезности затрат» (CUA), дисконтирование, анализ «влияния на бюджет», анализ чувствительности. Все экономические анализы выполнены в программе MS Excel, 2012.

Стоимость терапии побочных эффектов. В фармакоэкономическом анализе была учтена стоимость развивающихся при терапии побочных эффектов.

Дисконтирование. Дисконтирование исходов и затрат не проводилось, т.к. временной горизонт анализа не превысил 1 год [21].

Анализ эффективности затрат (Cost Effectiveness Analysis / CEA). Так как у сравниваемых стратегий лечения БП разные показатели эффективности и затрат был проведён анализ показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER) для каждого препарата. Доминирующей стратегией считалась та, у которой был наименьший показатель CER, рассчитанный по следующей формуле:

$$CER = DC \div Ef,$$

где DC — прямые медицинские затраты на лечение 1 больного;

Ef — эффективность, выраженная в % отивших на лечение.

Анализ полезности затрат (Cost Utility Analysis / CUA). Показатель «полезности затрат» (CUR — cost-utility ratio) рассчитывали по следующей формуле:

$$CUR = DC \div Ut,$$

где DC — прямые медицинские затраты на лечение 1 больного;

Ut — показатель полезности или утилитарности, выраженный в баллах по шкале UPDRS части II и III.

Анализ влияния на бюджет (Budget Impact Analysis / BIA). Расчет влияния на бюджет был произведён на основании данных об объёме тендерных закупок по данным IMS за 2014 г. и усреднённых дневных доз.

Анализ чувствительности. Для проведения анализа чувствительности полученных результаты пошагово ($\pm 5\%$) увеличивали и уменьшали стоимости, эффективность (% отивших на лечение) и полезность (баллы по шкале UPDRS) до $\pm 25\%$, что приводило к соответствующим изменениям показателей бюджетных затрат, CER и CUR.

Экономические показатели. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2015 года. Окончательные расчёты выражены в показателях CER и CUR.

Основные результаты анализа

Препараты сравнения

Проноран® — пирибедил перорального применения в лекарственной форме с контролируемым высвобождением.

Эффективность препарата Проноран® в качестве монотерапии или в комбинации с леводопой при

лечении болезни Паркинсона изучалась в ходе 3-х двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (2 исследования по сравнению с плацебо и одно — по сравнению с бромокриптином). В исследованиях участвовало 1103 пациента 1—3-й стадии по шкале Хен и Яра (*Hoehn & Jahr*), 543 из которых получали Проноран®.

Показано, что Проноран® в дозировке 150–300 мг/сут эффективен при действии на все моторные симптомы с 30% улучшением по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS, III часть — двигательная) в течение более 7 мес. при монотерапии и 12 мес. в комбинации с леводопой. Улучшение по II части шкалы UPDRS — активность в повседневной жизни — было оценено в тех же значениях [5].

При монотерапии статистически значимое соотношение пациентов, нуждающихся в экстренном лечении леводопой, получавших пирибедил (16,6%), было меньше, чем в группе пациентов, получавших плацебо (40,2%).

При монотерапии БП Проноран® назначают от 150 до 250 мг (от 3 до 5 табл.) в день, разделив на 3 приёма; при необходимости приема препарата в дозе 250 мг рекомендуется принять 2 табл. по 50 мг утром и днём и 1 табл. вечером; в комбинации с препаратами леводопы — 150 мг (3 табл.) в день, разделив на 3 приёма.

При подборе дозы в случае её увеличения рекомендуется титровать дозу, постепенно увеличивая её на 1 табл. (50 мг) каждые 2 нед. [14].

Недели	1	2	3	4	5
Полная суточная доза, мг	150	150	200	200	250

Мирапекс® ПД (прамипексол). В 2012 г. в РФ был зарегистрирован прамипексол пролонгированного действия под торговым названием Мирапекс® ПД. К его преимуществам относятся: однократный приём в сутки, стабильная концентрации препарата в плазме крови, 24-часовая продолжительность действия, а также увеличение комплаентности (приверженности больного к терапии).

Фармакотерапевтическая эффективность препарата Мирапекс ПД® была изучена в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием большого числа пациентов с ранней стадией БП [2].

Мирапекс® ПД следует принимать 1 раз/сут., приблизительно в одно и то же время дня. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой, их нельзя разжёвывать, разламывать или измельчать, но можно принимать независимо от приёма пищи. Если время очередного приёма препарата было пропущено, то в случае если с момента обычного времени приёма не прошло более 12 ч, следует принять препарат в суточной дозе. Если же прошло более 12 ч, то прини-

мать препарат не следует, очередной приём должен состояться на следующий день в обычное время.

Пациентов, которые уже принимают Мирапекс®, можно перевести на приём Мирапекс® ПД в течение суток, в той же дозе.

При начальной терапии, как представлено ниже, дозу следует постепенно увеличивать, начиная со стартовой дозы 0,375 мг/сут. и затем повышать каждые 7 дней. Для предотвращения нежелательных побочных эффектов, дозу следует подбирать до достижения максимального терапевтического эффекта [14].

Недели	1	2	3
Полная суточная доза, мг	0,375	0,75	1,50

Если необходимо дальнейшее увеличение дозы, суточную дозу повышают на 0,75 мг через недельные интервалы до максимальной дозы 4,5 мг/сут.

В дальнейшем, при поддерживающем лечении, терапевтическая доза должна находиться в интервале от 0,375 мг до максимальной дозы 4,5 мг/сут. В основных исследованиях, проведённых в начальной и развёрнутой стадиях БП, в ходе повышения дозы, эффективность лечения наблюдалась, начиная с суточной дозы 1,5 мг. Это не исключает того, что у отдельных пациентов суточная доза может быть выше 1,5 мг, что может привести к дополнительному терапевтическому эффекту.

Реквип Модутаб® (ропинирол) является селективным неэрголиновым агонистом дофаминовых D₂- и D₃-рецепторов. Возможный механизм действия при лечении БП связан со стимулирующим влиянием на постсинаптические D₂-рецепторы базальных ядер мозга (хвостатое ядро/скорлупа) [14].

Компенсировав дефицит дофамина, ропинирол уменьшает степень гиподинамии, ригидности и тремора, которые являются симптомами паркинсонизма. Ропинирол усиливает эффекты леводопы, включая контроль частоты феномена «включения/выключения» и эффект «конца дозы», связанные с длительной терапией препаратами леводопы, и позволяет уменьшать суточную дозу леводопы [14].

Препарат назначают внутрь 1 раз/сут. в одно и то же время вне зависимости от приёма пищи. Таблетки принимают целиком, не разжёвывая, не разламывая.

Рекомендуется индивидуальный подбор дозы в соответствии с эффективностью и переносимостью препарата.

Рекомендуется снижение дозы в том случае, если пациент испытывает сонливость на любом этапе подбора дозы. При развитии других нежелательных реакций необходимо снизить дозу препарата с последующим постепенным увеличением дозы.

Следует иметь в виду необходимость титрования дозы при пропуске дозы (одной и более).

При монотерапии рекомендованная начальная доза препарата Реквип Модутаб® составляет 2 мг 1 раз/сут. в течение одной недели. Впоследствии дозу увеличивают на 2 мг с интервалами не менее 1 недели до 8 мг/сут. [14].

Неделя	1	2	3	4
Полная суточная доза, мг	2	4	6	8

Если после подбора дозы терапевтический эффект недостаточно выражен или является нестойким, можно продолжить увеличение суточной дозы препарата на 4 мг с интервалами 1–2 недели (до достижения необходимого терапевтического эффекта). Доза может быть изменена в зависимости от терапевтического эффекта и увеличена до максимальной дозы 24 мг 1 раз/сут.

Азилект® (разагилин). Максимальная концентрация разагилина в плазме крови достигается менее чем через один час после приёма; также препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Ввиду необратимого характера ингибирования MAO-B длительность эффекта разагилина не лимитирована периодом полужизни и его частый повторный приём не требуется. Поэтому разагилин принимается однократно в день (рекомендуемая средняя дозировка 1 мг/сут). Этот факт в сочетании с тем, что для разагилина не нужен период титрации, одинаково возможен приём с едой и натощак, а также обычно не требуется изменение дозировки у пожилых лиц, что значительно упрощает соответствующие схемы лечения и повышает комплаентность больных.

Препарат безопасен и у пациентов с когнитивными нарушениями. В отличие от ингибитора MAO первого поколения (селегелин) при метаболизме разагилина (Азилект®) не образуется амфетамин, в силу чего препарат не оказывает неблагоприятного влияния на психическую сферу.

Отсутствие необходимости в титровании дозы, безопасность препарата, возможность приёма 1 мг 1 раз в день резко повышают его привлекательность.

На ранней стадии заболевания разагилин (Азилект®) можно применять в качестве монотерапии. В дальнейшем к нему могут быть добавлены препараты АДР, амантадин или другие.

Побочные эффекты препаратов сравнения

Сравнительная частота побочных эффектов препаратов Проноран®, Мирапекс® ПД, Реквип Модутаб® и Азилект® показана в табл. 1.

Стоимость препаратов сравнения

Средняя оптовая стоимость препаратов сравнения была получена из базы данных IMS Health за 2014 г. (табл. 3) [3].

Таблица 1

Сравнительная частота побочных эффектов, встречающаяся у $\geq 5\%$ пациентов, принимающих препараты Проноран® [5], Мирапекс® ПД [17], Реквип Модутаб® [18] и Азилект® [15]

Побочный эффект*	Проноран®, %	Мирапекс® ПД, %	Реквип Модутаб®, %	Азилект®, %	Лечение**	Стоимость, уп., руб.
<i>Желудочно-кишечный тракт</i>						
Тошнота	12	22	12	—	Мотилиум 10 мг №10	302,70р.
Рвота	—	—	12	—	Мотилиум 10 мг №10	302,70р.
Боль/дискомфорт в животе	6	—	6	7	Но-шпа 40 мг №20	100,17р.
Гастроэнтерит	—	—	—	3	Регидрон пор д/р-ра внутрь пак 18.9г №4	298,00р.
Запор	—	12	—	—	Сенаде 13,5 мг №20	27,20р.
<i>Центральная нервная система</i>						
Головокружение	7,5	25	6	—	Бетасерк 8 мг №30	349,00р.
Головная боль	—	—	5	14	Парацетамол 500 мг №10	35,00р.
Падения	—	—	10	5	Нет	
Парестезии	—	—	5	—	Нет	
Гипокинезия	—	—	5	—	Нет	
Сонливость	6	6	11	—	Кофеин-бензоат натрия 100 мг №10	25,00р.
Спутанность сознания	6,5	—	5	—	Нет	
Галлюцинации	—	9	5	—	Нет	
Депрессия	—	—	—	5	Ново-Пассит тб п/о 200мг бл №30	328,00р.
Тревога	6,5	—	—	—	Ново-Пассит тб п/о 200мг бл. №30	328,00р.
Бессонница	6,5	17	—	—	Донормил 15 мг №30	238,00р.
<i>Сердечно-сосудистая система</i>						
Обморок	—	—	11	—	Нашатырно-анисовые капли 25 мл	13,00р.
Постуральная гипотензия	6,5	—	—	—	Нет	
Ортостатическая гипотензия	—	—	6	—	Нет	
Артериальная гипертензия	9,5	—	5	—	Эналаприл 10 мг №20	10,50р.
<i>Мочеполовая система</i>						
Частое мочеиспускание	—	6	—	—	Нет	
<i>Иммунологические</i>						
Вирусные инфекции	—	—	8	—	Зовиракс крем для наружн прим 5% туба 2г №1	175,00р.
<i>Общие</i>						
Усталость	—	—	7	—	Нет	
Боль	—	—	8	—	Парацетамол 500 мг №10	35,00р.
Отеки голеней	5	5	6	—	— дозы	
Астения	—	14	5	—	Нет	

Таблица 1 (продолжение)

Органов дыхания						
Фарингит	—	—	6	—	Фарингосепт 10 мг №10	65,00р.
Органов зрения						
Нарушение зрения	—	—	6	—	Нет	
Костно-мышечная система						
Артралгия	—	—	—	7	Вольтарен тб п/о пролонгир действ 100 мг бл №10	67,50р.
Инфекции						
Гриппоподобные состояния	—	—	—	5	Аспирин 500 мг №10	129,00р.

Примечания: — в анализ мы брали риск развития неблагоприятных лекарственных реакций (НЛР) ≤5%; черта — в таблице не означает, что нет НЛР, просто их <5%; * — мы сделали допущение о минимальном риске развития НЛР; ** — мы сделали допущение, что при развитии НЛР вместе со снижением дозы противопаркинсонического препарата будут назначены сопутствующие лекарства, которые пациент (или его родственник) купит за свой счёт в аптечной сети без рецепта врача (т.е. самолечением); Нет — обозначает, что мы не знаем терапию НЛР.

Таблица 2

Расчёт стоимости коррекции побочных эффектов на 1 больного *, ** (1 год)

Побочный эффект	Проноран®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб®	Азилект®
Желудочно-кишечный тракт				
Тошнота	36,32р.	66,59р.	36,32р.	—
Рвота	—	—	36,32р.	—
Боль/дискомфорт в животе	6,01р.	—	6,01р.	7,01р.
Гастроэнтерит	—	—	—	8,94р.
Запор	—	3,26р.	—	—
Центральная нервная система				
Головокружение	26,18р.	87,25р.	20,94р.	—
Головная боль	—	—	1,75р.	4,90р.
Падения	—	—	—	—
Парестезии	—	—	—	—
Гипокинезия	—	—	—	—
Сонливость	1,50р.	1,50р.	2,75р.	—
Спутанность сознания	—	—	—	—
Галлюцинации	—	—	—	—
Депрессия	—	—	—	16,40р.
Тревога	21,32р.	—	—	—
Бессонница	15,47р.	40,46р.	—	—
Сердечно-сосудистая система				
Обморок	—	—	1,43р.	—
Постуральная гипотензия	—	—	—	—
Ортостатическая гипотензия	—	—	—	—
Артериальная гипертензия	1,00р.	—	0,53р.	—
Мочеполовая система				
Частое мочеиспускание	—	—	—	—
Иммунологические				
Вирусные инфекции	—	—	14,00р.	—

Таблица 2 (продолжение)

Общие				
Усталость	—	—	—	—
Боль	—	—	2,80р.	—
Отеки голеней	—	—	—	—
Астения	—	—	—	—
Органов дыхания				
Фарингит	—	—	3,90р.	—
Органов зрения				
Нарушение зрения	—	—	—	—
Костно-мышечная система				
Артралгия	—	—	—	4,73р.
Инфекции				
Гриппоподобные состояния	—	—	—	6,45р.
ИТОГО:	107,80р.	199,07р.	126,75р.	48,43р.

Примечания: * — мы сделали допущение, что все неблагоприятные лекарственные реакции разовьются в течение первых 6 мес. лечения; ** — цены на препараты были взяты из базы данных [19] за март 2015 г., учитывалась минимальная стоимость 1 упаковки.

Таблица 3

Средняя оптовая стоимость препаратов сравнения [3]

Препарат	Доза, упаковка	Ср. цена за уп., руб.	Цена за 1 таблетку, руб.
Проноран®	табл. 50 мг №30	496,08	16,54
Мирапекс® ПД	табл. 0,375 мг №10	127,69	12,77
	табл. 1,5 мг №30	1 873,16	62,44
	табл. 3 мг №30	2 863,63	95,45
Реквип Модутаб®	табл. 2 мг №28	1 458,49	52,09
	табл. 4 мг №28	1 898,15	67,79
	табл. 8 мг №28	4 552,69	162,60
Азилект®	табл. 1 мг №30	4 477,92	149,26

Таблица 4

Расчёт стоимости подбора дозировок и монотерапии в течение 1 года лечения

Препарат	Недели терапии					1 год
	1	2	3	4	следующие 48	
Суточная доза, мг	50	100	150	150	250	
Проноран® , руб.	115,75	231,50	347,25	347,25	27 780,35	28 822,11
Суточная доза, мг	2	4	6	8	8	
Реквип Модутаб® , руб.	364,62	474,54	839,16	1138,17	54 632,32	57 448,81
Суточная доза, мг	0,375	0,75	1,5	1,5	1,5	
Мирапекс® ПД , руб.	89,38	178,77	437,07	437,07	19 668,16	20 810,45
Суточная доза, мг	1	1	1	1	1	
Азилект® , руб.	1044,85	1044,85	1044,85	1044,85	50152,75	54 332,15

В результате проведённых расчётов, стоимость первого года терапии при использовании сравниваемых препаратов составила (табл.4):

- Проноран® — 28 822 руб.;
- Мирапекс® ПД — 20 810 руб.;
- Реквип Модутаб® — 57 449 руб.;
- Азилект® — 54 332 руб.

Стоимость первого года терапии с учётом лечения побочных эффектов (табл. 5) составила на препарате:

- Проноран® — 28 930 руб.;
- Мирапекс® ПД — 21 009 руб.;
- Реквип Модутаб® — 57 575 руб.;
- Азилект® — 54 380 руб.

Эффективность препаратов сравнения

Были проанализированы данные клинических исследований: пирибедил [5], прамипексол [4], ропинирол [7], разагилин [6]. Сравнительная эффективность препаратов показана в табл. 6.

Анализ «эффективности затрат»

При анализе «эффективности затрат» (СЕА) мы получили, что препарат Мирапекс® ПД имеет наименьший

показатель CER равный 31 499 руб. Таким образом, препарат Мирапекс® ПД является доминирующей схемой терапии, будучи одновременно наиболее эффективной и наименее затратной альтернативой (табл. 7).

Анализ «полезности затрат»

При анализе «полезности затрат» (CUA) мы получили, что препарат Мирапекс® ПД имеет наименьший показатель CUR равный 2 562 руб. за снижение степени нарушения дневной активности и выраженности двигательных нарушений на 1 балл по шкале UPDRS (табл. 8).

Анализ «влияния на бюджет»

В анализе «влияния на бюджет» учитывались только расходы на противопаркинсоническую терапию, поскольку предполагалось, что препараты для коррекции нежелательных реакций приобретаются за личные средства пациентов. Анализ затрат на терапию препаратами сравнения в течение 1 года (табл. 9) показал, что применение препарата Мирапекс® ПД приводит к значительной экономии затрат в системе здравоохранения.

Таблица 5

Расчёт стоимости терапии БП препаратами сравнения в течение 1 года лечения с учётом стоимости подбора дозировок и коррекции побочных эффектов

Показатели	Проноран®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб®	Азилект®
1 год терапии, руб.	28 822,11	20 810,45	57 448,81	54 332,15
Побочные эффекты, руб.	107,80	199,07	126,75	48,43
ИТОГО, руб.	28 929,91	21 009,52	57 575,56	54 380,58

Таблица 6

Эффективность препаратов сравнения

Показатели	Проноран®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб®	Азилект®
UPDRS часть II	-1,2	-2,1	0,1	-0,86
UPDRS часть III	-4,9	-6,1	-0,4	-1,88
Общая оценка UPDRS II + III	-6,1	-8,2	-0,3	-2,74
Отвечившие на терапию, %	42	66,7	64	64
Источники	<i>Rascol O. et al., 2006 [5]</i>	<i>Poewe W. et al., 2011 [4]</i>	<i>Stocchi F. et al., 2008 [8]</i>	<i>Rascol O. et al., 2011 [6]</i>

Примечание: UPDRS — *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, части II (дневная активность) и III (степень выраженности двигательных нарушений — моторика).

Таблица 7

Анализ «эффективности затрат»(СЕА) препаратов сравнения

Показатели	Проноран®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб®	Азилект®
Затраты на 1 год терапии, руб.	28 930	21 009	57 576	54 381
Доля пациентов, ответивших на терапию	0,420	0,667	0,640	0,640
CER, руб.	68 881	31 499	89 962	84 970
Результат	—	доминирует	—	—

Также был проведён анализ стоимости 1 года терапии препаратами сравнения с учётом возможной смены терапии по причине неэффективности (табл. 6), по истечении 6 месяцев с начала приёма (табл. 10). При этом стоимость терапии переключения была рассчитана исходя из предположения, что вероятности назначения каждого из оставшихся препаратов сравнения будут равны 33,3%.

Расчёт стоимости первого года терапии с учетом смены терапии по причине неэффективности (табл. 10) показал следующие затраты на 1 пациента в год:

- Проноран® — 32 799 руб.;
- Мирапекс® ПД — 26 300 руб.;
- Реквип Модутаб® — 53 218 руб.;
- Азилект® — 51 266 руб.

Затраты на одного пациента в год при замене терапии на терапию препаратом Мирапекс® ПД, с

учётом замены назначенного препарата при неэффективности терапии после 6 месяцев приведены в табл. 11.

Проведённый анализ «влияния на бюджет» (табл. 9 и 11) показал, что наибольшая экономия бюджетных средств достигается при терапии БП препаратом Мирапекс® ПД.

Анализ чувствительности

В настоящем исследовании проводился двухфакторный анализ чувствительности. Показатели эффективности и, отдельно, показатели полезности терапии пошагово ±5% изменяли в сторону увеличения, при одновременном снижении показателя стоимости терапии. Аналогично, изменяли показатели в сторону снижения эффективности / полезно-

Таблица 8

Анализ «полезности затрат» (CUA) препаратов сравнения

Показатели	Проноран®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб®	Азилект®
Стоимость 1 года терапии, руб.	28 930	21 009	57 576	54 381
Общая оценка UPDRS II + III, баллы	-6,1	-8,2	-0,3	-2,74
CUR, руб.	4 743	2 562	191 919	19 847
Результат	—	доминирует	—	—

Таблица 9

Прямые медицинские затраты на одного пациента в год при замене на препарат Мирапекс® ПД

Показатели	Проноран®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб®	Азилект®
Стоимость терапии, руб.	28 822	20 810	57 449	54 332
Экономия затрат, руб.	8 012	0	36 638	33 522
Доля экономии от годовой стоимости курса, %	28%	0%	64%	62%

Таблица 10

Прямые медицинские затраты на одного пациента в год с учётом замены назначенного препарата при неэффективности терапии после 6 месяцев

Препарат	Затраты на терапию в течение первых 26 недель, руб.	Затраты на терапию в последующие 26 недель, руб.	Суммарные затраты на год терапии, руб.
Проноран®	13 774,42	19 024,82	32 799,24
Реквип Модутаб®	27 856,30	25 362,08	53 218,39
Мирапекс® ПД	10 757,84	15 542,20	26 300,03
Азилект®	27 166,07	24 100,05	51 266,12

Таблица 11

Прямые медицинские затраты на одного пациента в год при замене на препарат Мирапекс® ПД, с учётом замены назначенного препарата при неэффективности терапии после 6 месяцев

Показатели	Проноран®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб®	Азилект®
Стоимость 1 года, руб.	32 799	26 300	53 218	51 266
Экономия бюджета на 1 пациента в год, руб.	6 499	0	26 918	24 966
Доля экономии от годовой стоимости курса, %	20%	0%	51%	49%

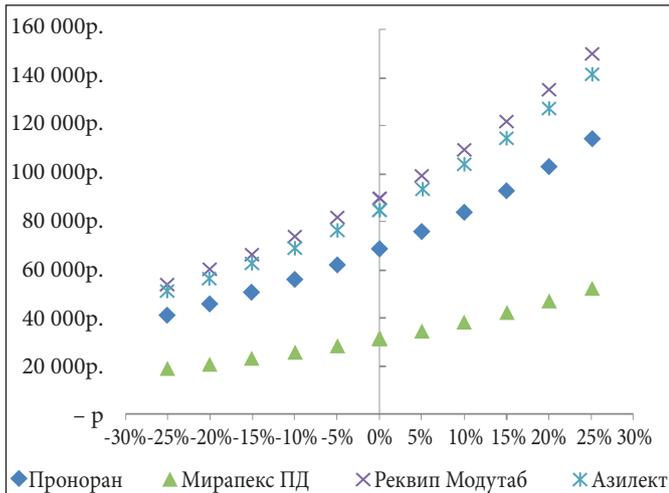


Рис. 1. Анализ чувствительности показателей эффективности затрат (CER)

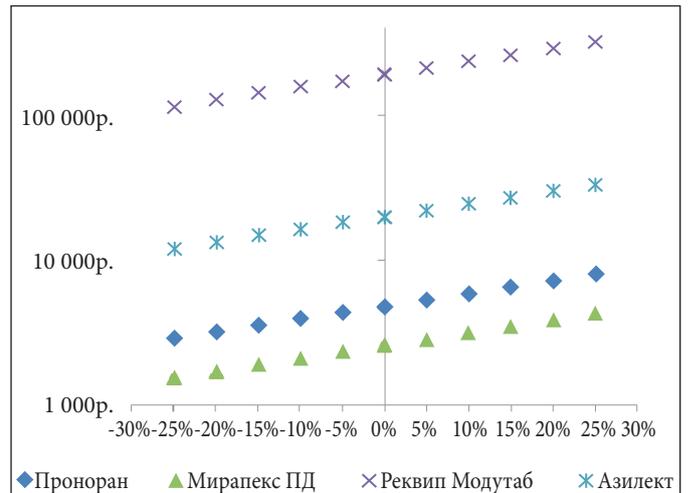


Рис. 2. Анализ чувствительности показателей полезности затрат (CUR)

сти и увеличения стоимости. Изменения значений показателей CER и CUR представлены на рисунках 1 и 2. Результат анализа чувствительности показал, что препарат Мирапекс® ПД остаётся наиболее затратно-эффективным (рис. 1) и утилитарно-эффективным (рис. 2) во всём диапазоне изменений показателей. Таким образом, анализ чувствительности подтвердил полученные результаты.

Основные выводы

Фармакоэкономический анализ показал:

- препарат Мирапекс® ПД имеет наименьший показатель затраты-эффективность (CER) равный 31 499 руб. за 1 одного пациента в год, ответившего на противопаркинсоническую терапию. Таким образом, препарат Мирапекс® ПД является наиболее эффективным противопаркинсоническим препаратом с клинико-экономической точки зрения. По критерию затраты-эффективность исследуемые препараты можно расположить в следующем порядке: Мирапекс® ПД → Проноран® → Азилект® → Реквип Модутаб®;
- препарат Мирапекс® ПД имеет наименьший показатель полезности затрат (CUR) равный 2 562 руб. за снижение степени нарушения дневной активности и выраженности двигательных нарушений на 1 балл по шкале UPDRS. По критерию затраты-полезность исследуемые препараты можно расположить в следующем порядке: Мирапекс® ПД → Проноран® → Азилект® → Реквип Модутаб®;
- анализ «влияния на бюджет» показал, что Мирапекс® ПД приводит к экономии затрат на терапию болезни Паркинсона в течении 1 года по сравнению с препаратом:

- Проноран® на 6 499 руб. в год на 1 пациента (на 20%),
- Реквип Модутаб® на 26 918 руб. в год на 1 пациента (на 51%),
- Азилект® на 24 966 руб. в год на 1 пациента (на 49%);
- Мирапекс® ПД является доминирующей схемой терапии БП, будучи одновременно наиболее эффективной и наименее затратной альтернативой;
- анализ чувствительности подтвердил полученные результаты.

Результаты проведённого фармакоэкономического анализа являются научным обоснованием для рассмотрения Мирапекс® ПД препаратом первой линии терапии при лечении ранних стадий болезни Паркинсона, как наиболее экономной и затратно-эффективной терапии.

Ограничения исследования

Проведённые нами фармакоэкономические анализы «эффективности затрат» и «полезности затрат» сравниваемых препаратов для лечения болезни Паркинсона имеют ряд ограничений:

- в расчётах были использованы данные клинических исследований оригинальных препаратов, что не позволяет перенести их на генерические — нет взаимозаменяемости результатов исследований, в том числе, доказать фармацевтическую и терапевтическую эквивалентность;
- отсутствие прямых сравнительных рандомизированных слепых контролируемых клинических исследований затрудняет интерпретацию полученных результатов;

- краткосрочность клинических исследований (не более 2-х лет) не позволяет определить влияние фармакотерапии на развитие моторных лекарственных флуктуаций;
- используемые в фармакоэкономическом исследовании исходные клинические данные, полученные в результате рандомизированных клинических исследований, могут отличаться

от таковых в популяции больных в «реальном мире».

Конфликт интересов

Данный фармакоэкономический анализ был профинансирован фармацевтической компанией ООО «Берингер Ингельхайм», однако это не оказало влияние на результаты данного исследования.

Литература

1. *Fahn S., Elton R. et al.* Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Recent developments in Parkinson's disease. In: McMillan Healthcare Information. S. Fahn, C. Marsden, D. Calne et al. 1987.
2. *Hauser R. et al.* Randomized, Double-Blind, Multicenter Evaluation of Pramipexole Extended Release Once Daily in Early Parkinson's Disease. // *Movement Disorders*. Vol. 25, No. 15, 2010, pp. 2542—2549.
3. IMS Health, 2014 г., <http://www.imshealth.com>.
4. *Poewe W., Rascol O., Barone P., Hauser R.A., Mizuno Y., Haaksma M., Salin L., Juhel N., Schapira A.H.V.* Extended-release pramipexole in early Parkinson disease. *Neurology*, 2011;77:759—766.
5. *Rascol O., Dubois B., Caldas A.C., Senn S., Signore S.D., Lees A.* Early Piribedil Monotherapy of Parkinson's Disease: A Planned Seven-Month Report of the REGAIN Study. // *Movement Disorders*. Vol. 21, No. 12, 2006, pp. 2110—2115.
6. *Rascol O., Fitzer-Attas C.J., Hauser R., Jankovic J., Lang A., Langston J.W., Melamed E., Poewe W., Stocchi F., Tolosa E., Eyal E., Weiss Y.M., Olanow C.W.* A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. // www.thelancet.com/neurology Vol 10 May 2011.
7. *Stocchi F., Hersh B.P., Scott B.L., Nausieda P.A., Giorgi L.; Ease-PD Monotherapy Study Investigators.* Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. // *Curr Med Res Opin*. 2008 Oct;24(10):2883-95.
8. *Suhrcke M., McKee M., Rocco L.* Европейская Обсерватория по системам и политике здравоохранения Инвестиции в здоровье: ключевое условие успешного экономического развития Восточной Европы и Центральной Азии. Всемирная организация здравоохранения от имени Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения. 2008. — 274 с.
9. Болезнь Паркинсона / Левин О.С., Фёдорова Н.В. — 3-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 353 с.: ил.
10. *Левин О.С., Докадина Л.В.* Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона // *Неврологический журнал*, 2005 г., №5, стр. 41—49.
11. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и системы доставки лекарств: особенности фармакокинетики и клиническая эффективность // Ю.Б. Белоусов, В.М. Буман, С.Б. Ерофеева, М.В. Леонова, О.А. Манешина, М.А. Мухина, А.Б. Строк. — М.: Литтера, 2011. — 656 с. (Серия «Практические руководства»).
12. О производстве и использовании валового внутреннего продукта (ВВП) за 2011 год. Федеральная служба государственной статистики, 2013 г. <http://www.gks.ru>.
13. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001-2002.
14. Регистр лекарственных средств России® РЛС® [Электронный ресурс]. URL: <http://www.rlsnet.ru>.
15. Справочная система — Drug Information Online. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.drugs.com/pro/azilect.html>.
16. Справочная система — Drug Information Online. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.drugs.com/pro/mirapex.html>.
17. Справочная система — Drug Information Online. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.drugs.com/sfx/mirapex-er-side-effects.html>.
18. Справочная система — Drug Information Online. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.drugs.com/sfx/quip-xl-side-effects.html>.
19. Справочная система о наличии лекарств в аптеках г. Москвы — Медлюкс. [Электронный ресурс]. URL: www.medlux.ru. Дата обращения: март 2013.
20. *Фёдорова Н.В.* Применение прамипексола немедленного и постепенного высвобождения на разных стадиях болезни Паркинсона // *Нервные болезни*, №1, 2012 г., стр. 18-23.
21. *Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серник В.Г.* Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика*. 2009; №4: с.10-13.

Теперь 1 раз в день!



24-часовой контроль
над моторными и немоторными
проявлениями болезни Паркинсона¹

Новый Мирапекс® ПД сочетает в себе доказанные клинические преимущества обычного Мирапекса® с удобством одноразового приема²

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мирапекс® ПД

Регистрационный номер: ЛП-000710. МНН: прамипексол. Состав: 1 таблетка пролонгированного действия содержит: активное вещество: прамипексола дигидрохлорида моногидрат 0,375 мг, 0,75 мг, 1,5 мг, 3,0 мг или 4,5 мг (эквивалент 0,26, 0,52, 1,05, 2,1 или 3,15 мг прамипексола основания). Фармакотерапевтическая группа: дофаминовых рецепторов агонист. Код АТХ: N04BC05. Показания: симптоматическое лечение идиопатической болезни Паркинсона. Препарат может использоваться для монотерапии или в комбинации с леводопой. Противопоказания: повышенная чувствительность к прамипексолу или к любому компоненту препарата, дети до 18 лет. С осторожностью: почечная недостаточность, снижение артериального давления. Способ применения и дозы: таблетки пролонгированного действия следует принимать один раз в день, приблизительно в одно и то же время дня независимо от приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой, таблетки нельзя разжевывать, разламывать или измельчать. Если пропущена доза препарата, то ее следует принять, если с момента обычного времени приема не прошло более 12 часов. Если прошло более 12 часов, то пропущенную дозу следует пропустить, очередная доза должна приниматься на следующий день в обычное время. Пациентов, которые уже принимают таблетки Мирапекс, можно перевести на таблетки пролонгированного действия Мирапекс ПД в течение суток в той же дозе. Начальная терапия: дозу следует постепенно увеличивать, начиная со стартовой дозы 0,375 мг в день и затем повышать каждые 5-7 дней до 1,5 мг в день на третьей неделе лечения. Для предотвращения нежелательных побочных эффектов дозу следует подбирать до достижения максимального терапевтического эффекта. Если необходимо дальнейшее увеличение дозы, дневную дозу повышают на 0,75 мг через недельные интервалы до максимальной дозы 4,5 мг в день. Поддерживающее лечение: индивидуальные дозы должны находиться в интервале от 0,375 мг до максимальной дозы 4,5 мг в день. Прекращение лечения: доза препарата должна снижаться на 0,75 мг в сутки до тех пор, пока суточная доза не достигнет 0,75 мг. После этого дозу следует снижать на 0,375 мг в сутки. Доза для пациентов, получающих сочетанное лечение леводопой: при одновременной терапии с леводопой рекомендуется по мере увеличения дозы, а также во время поддерживающей терапии прамипексом снижать дозу леводопы. Это необходимо для предотвращения чрезмерной дофаминергической стимуляции. Доза для пациентов со спонцированной недостаточностью: выведение прамипексола из организма зависит от функции почек. Для начальной терапии: у пациентов с клиренсом креатинина выше 50 мл/мин снижение суточной дозы или частоты приема не требуется. У пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 50 мл/мин лечение следует начинать с дозы 0,375 мг препарата через день. Через одну неделю терапии перед увеличением суточной дозы следует принять меры предосторожности и тщательно оценить терапевтический ответ и толерантность. Если необходимо дальнейшее увеличение дозы, дневную дозу следует повышать на 0,375 мг прамипексола через недельные интервалы до максимальной дозы 2,25 мг прамипексола в день. Доза для пациентов с печеночной недостаточностью: нет необходимости снижать дозу у пациентов с печеночной недостаточностью. Побочные эффекты: при применении препарата перечислены следующие побочные эффекты: аномальное поведение (симптомы импульсивных и компульсивных действий), такое как склонность к переადанию (гиперфагия), навязчивое желание делать покупки (патологический шопинг), гиперсексуальность и патологическая тяга к азартным играм; аномальные сновидения, амнезия, сердечная недостаточность, спутанность сознания, запор, бред, головокружение, дискинезия, одышка, слабость, галлюцинации, головная боль, икота, гиперкинезия, гиперфагия, снижение артериального давления, нарушение секреции антидиуретического гормона, бессонница, расстройство либидо, тошнота, паранойя, периферические отеки; инвентомия; зуд, сыпь и другие реакции повышенной чувствительности; беспокойство, сонливость, внезапное засыпание, обморок, ухудшение зрения (включая диплопию, снижение остроты зрения и четкости восприятия), рвота, изменение массы тела, включая снижение аппетита. Передозировка: случаи выраженной передозировки не описаны. Предполагаемые симптомы, свойственные фармакодинамическому профилю агонистов дофаминовых рецепторов: тошнота, рвота, гиперкинезия, галлюцинации, возбуждение и снижение артериального давления. Лечение: установленного антидота не существует, при передозировке рекомендуется промывание желудка, симптоматическая терапия, динамическое наблюдение. Эффективность проведения гемодиализа не установлена. При признаках возбуждения ЦНС возможно назначение нейролептиков. Влияние на способность управлять автомобилем и техникой: пациенты должны быть информированы о возможности возникновения галлюцинаций (в основном зрительных), которые могут влиять на способность к вождению автомобиля. Срок годности: 3 года. Условия отпуска из аптеки: по рецепту. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

¹ Hauser RA, Schapira AH, Rascol O, Barone P, Mizuno Y, Salin L, Haaksma M, Juhel N, Poewe W. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. Mov Disord. 2010 Nov 15. 2. Schapira AH, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, Debieveur C, Fraessdorf M, Poewe W. Pramipexole ER Studies Group. Patient-reported convenience of once-daily versus three-times-daily dosing during long-term studies of pramipexole in early and advanced Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013 Jan.

Изображение пациентов и личные данные не являются реальными.



ООО «Берингер Ингельхайм»:
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20
www.boehringer-ingelheim.ru

Мирапекс® ПД

таблетки пролонгированного действия
прамипексол

Контроль движения
и даже больше

Фармакоэкономический анализ применения препарата Мовалис у больных с остеоартрозом и ревматоидным артритом

Цветкова Е.С.¹, Белоусов Д.Ю.², Афанасьева Е.В.²

¹ — Лаборатория клинических исследований и международных связей Института ревматологии РАН, г. Москва

² — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва, www.HealthEconomics.ru

Резюме. *Цель:* Провести сравнительный фармакоэкономический анализ «минимизации затрат» (CMA — cost minimization analysis) препарата Мовалис (мелоксикам) с другими нестероидными противовоспалительными средствами (НПВП), такими как диклофенак, нимесулид, целекоксиб и эторикоксиб. *Методология:* Был проведён поиск научных публикаций за период с 1990 по 2014 гг., посвящённых рандомизированным контролируемым клиническим исследованиям, сетевым мета-анализам и систематическим обзорам (с уровнем доказательности AI) применению НПВП у больных остеоартрозом (ОА) и ревматоидным артритом (РА). Модель оценивает экономическую эффективность препаратов сравнения и основана на результатах рандомизированных контролируемых клинических исследований (РККИ), сетевых мета-анализов и систематических обзорах. Поскольку данные РККИ, сетевых мета-анализов и систематических обзоров показали равную эффективность НПВП, модель представляет собой CMA конкретного препарата и состоит из одной линии терапии, предоставляя краткосрочные экономические оценки и влияние на здоровье пациентов с ОА и РА. *Результаты:* Результаты CMA применения НПВП и лечения осложнений у пациентов с ОА и РА показали, что общая стоимость применения препарата Мовалис ниже, чем у препаратов Вольтарен (диклофенак), Нимесил (нимесулид), Целебрекс (целекоксиб) и Аркоксиа (эторикоксиб). Экономия затрат на одного больного в пользу препарата Мовалис по сравнению с препаратом Вольтарен составила 465 руб. (-8,55%), препаратом Целебрекс — 1 255 руб. (-23,09%), препаратом Аркоксиа — 1 274 руб. (-23,43%) в течение 1 мес. терапии. Субанализ применения препарата Мовалис по сравнению с препаратом Нимесил (нимесулид) в течение 15 дней показал, что экономия затрат на одного больного в пользу мелоксикама составит 1 504 руб. (-117,74%). Анализ чувствительности подтвердил полученные данные: при увеличении цены на препарат Мовалис на 25% и уменьшении цен на препараты сравнения на 25%, показатели минимизации затрат не выйдут за рамки показателей препарата Мовалис, что демонстрирует устойчивость полученных в исследовании данных.

Ключевые слова: фармакоэкономика, анализ минимизации затрат, нестероидные противовоспалительные препараты, остеоартроз, ревматоидный артрит, мелоксикам, диклофенак, нимесулид, целекоксиб, эторикоксиб

Pharmacoeconomic analysis of Movalis in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis

Tsvetkova E.S.¹, Belousov D.U.², Afanasyeva E.V.²

¹ — Laboratory of Clinical Research and International Relations «Institute of Rheumatology» RAS, Moscow

² — LLC «Center of Pharmacoeconomics Research», Moscow

Abstract. *Objective:* To conduct a comparative cost minimization analysis (CMA) of Movalis with other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) such as diclofenac, nimesulide, celecoxib and etoricoxib. *Methodology:* Was conducted search of publications from 1990 to 2014, devoted to randomized controlled clinical trials, a network meta-analysis and systematic reviews (level of evidence: AI) use of NSAIDs in patients with osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA). The model evaluates economical effectiveness of drugs and the comparison is based on the results of the randomized controlled clinical trials (RCCT), network meta-analyzes and systematic reviews. Since the data RCCT, network meta-analyzes and systematic reviews have shown equal efficacy of NSAIDs, model is a particular drug and CMA consists of one line therapy, providing short-term economic evaluation and impact on the health of patients with OA and RA. *Results:* The results of used of NSAIDs CMA and treatment of complications in patients with OA and RA showed that the total cost of the Movalis (meloxicam) is lower than another drugs: Voltaren (diclofenac), Nimesil (nimesulide), Celebrex (celecoxib) and Arcoxia (etoricoxib). Costs saving for one patient is favor

for Movalis in comparison with the Voltaren was 465 rubles (-8.55%), Celebrex — 1.255 rubles (-23.09%), Arcoxia — 1.274 rubles (-23.43%) for a 1 month of therapy. Sub-analysis of the Movalis compared with the Nimesil (nimesulide) for 15 days of therapy showed that the cost savings per patient is favor for meloxicam will be 1.504 rubles (-117.74%). Sensitivity analysis confirmed these findings: an increase in drug prices Movalis by 25% and reducing the price of the reference drugs by 25%, minimizing the cost figures do not go beyond the parameters of the Movalis that demonstrates the stability of the obtained data in the study.

Keywords: pharmacoeconomics, cost minimization analysis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, meloxicam, diclofenac, nimesulide, celecoxib, etoricoxib

Автор, ответственный за переписку:

Белосов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: clinvest@mail.ru, тел. +7 (910) 449-22-73, www.HealthEconomics.ru

Введение

Хроническая боль (боль, продолжающаяся более 3 мес.) — одна из ведущих причин обращения пациентов за медицинской помощью. Она чаще встречается у людей старше 40 лет, и, в связи со старением населения, частота случаев хронической боли увеличивается. У пациентов с хроническим болевым синдромом в большинстве случаев выявляют различные виды артрита и боли в спине; частота обращения к врачу у таких больных в несколько раз выше, чем у пациентов со стенокардией [16]. Хроническая боль, возникающая вследствие заболеваний опорно-двигательного аппарата, значительно ухудшает качество жизни пациентов. В работе врача общей практики достаточно часто встречаются случаи заболеваний опорно-двигательного аппарата. В настоящее время костно-мышечная патология находится в центре внимания всей мировой научной общественности. В России болезни опорно-двигательного аппарата являются социально отягощающим фактором, занимая второе место по продолжительности и третье — по частоте случаев временной нетрудоспособности [52].

В Великобритании 51% опрошенных с хроническим болевым синдромом отметили, что сильная боль в той или иной степени снижает их трудоспособность. Так, при выраженном болевом синдроме у 24% пациентов имела незначительная утрата трудоспособности, у 11% — выраженная и у 16% — тяжёлая с нарушением жизненно важных функций [16].

ВОЗ принят показатель, отражающий вклад остеоартроза (ОА) и ревматоидного артрита (РА), сопровождающихся хроническим болевым синдромом, в развитие нетрудоспособности населения — DALY (disability-adjusted life years). Показатель представляет собой сумму потенциальных лет жизни, утраченных из-за нетрудоспособности и преждевременной смерти. Таким образом, заболеваемость и смертность удаётся оценить в одних единицах и представить в виде объединённого критерия. По оценкам экспертов, в 2004 г. показатель DALY при заболеваниях опорно-двигательного аппарата составил около 20,6 млн лет, что выше, чем при сахарном диабете (19,7 млн лет) или бронхиальной астме (16,3 млн лет) [31].

Основным признаком, объединяющим ревматические заболевания, является боль в суставах различной степени выраженности. Одними из заболеваний, сопровождающихся типичным болевым синдромом, являются ОА и РА [52].

ОА объединяет гетерогенную группу заболеваний различной этиологии, при которых в процесс вовлекается не только суставной хрящ, но и субхондральная кость, связки, суставная капсула, синовиальная оболочка и периартикулярные мышцы. Остеоартротические заболевания являются результатом нарушений нормальных процессов синтеза и деградации в хондроцитах, матриксе суставного хряща, а также в субхондральной кости, которые развиваются под влиянием механических и биологических факторов [52].

В зарубежной литературе также широко используется термин «остеоартрит», подчёркивающий важную роль воспаления в развитии заболевания.

Ведущим клиническим симптомом ОА является боль в суставах. Боль носит неоднородный характер и имеет разнообразные механизмы возникновения [52].

Клиническая картина ОА зависит от локализации патологического процесса. Наиболее значимыми и инвалидизирующими формами ОА являются остеоартроз тазобедренного (коксартроз) и коленного (гонартроз) суставов [52]. Развиваются они обычно у лиц обоего пола старше 40 лет [45].

Целями медикаментозной терапии ОА является купирование болевого синдрома и воспалительного процесса в синовиальной оболочке, а также стимуляция метаболических процессов в хряще [52].

Сегодня известно много как фармакологических, так и нелекарственных методов симптоматического лечения боли. Для облегчения болевого синдрома чаще всего используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [31]. Каждый 10-й житель стран Западной Европы принимает НПВП для снятия боли, возникающей, как правило, на фоне артрита [2]. С увеличением возраста потребление НПВП повышается [5], и около 25% пожилых людей используют НПВП при боли [30].

В настоящее время в лечении ОА используют две категории препаратов, модифицирующих симптомы болезни:

- быстродействующие препараты (парацетамол — не более 1,5 г/сут), НПВП, ненаркотические анальгетики (трамадол), глюкокортикоиды (ГКС) внутрисуставно (только при реактивном синовите);
- медленнодействующие препараты (эффект проявляется через 6-8 недель от начала терапии) — глюкозамин, хондроитин, диацереин, неомыляемые соединения авокадо/сои, гиалуроновая кислота (внутрисуставно) и др.

Однако, наиболее часто при ОА используются НПВП. Они обладают противовоспалительным и анальгетическим действием, что способствует уменьшению боли и улучшению функции суставов [52].

Другим ревматическим заболеванием с типичным болевым синдромом является ревматоидный артрит. Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов. Данным заболеванием могут страдать все возрастные группы, включая детей и лиц пожилого возраста обоих полов. Пик начала заболевания приходится на возраст 30-55 лет. Клиническими симптомами при РА, которые заставляют обратиться пациента к врачу, являются боль в суставах при движении, припухлость поражённых суставов, ослабление силы сжатия кисти и др. Лечение РА основано на применении базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов. Для уменьшения боли в суставах при любой стадии РА назначают НПВП, которые оказывают хороший симптоматический (анальгетический) эффект, но не влияют на прогрессирование деструкции суставов и прогноз заболевания [45].

Таким образом, важнейшее место в лечении ревматических заболеваний принадлежит НПВП. Противовоспалительная и анальгетическая активность НПВП связана с уменьшением продукции простагландинов и обусловлена способностью ингибировать провоспалительный изофермент циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) [52].

Показано, что НПВП обеспечивают длительную (включая ночную) анальгезию без развития зависимости, как при применении наркотических анальгетиков. Однако следует отметить, что до настоящего времени применение НПВП не решило проблему борьбы с хроническим болевым синдромом. Это объясняется, в частности, необходимостью использования препаратов в течение длительного времени и, связанной с этим, проблемой безопасности НПВП [52].

Развитие нежелательных явлений (НЯ), присущих большинству НПВП, связано с одновременным подавлением физиологического фермента ЦОГ-1 [52].

Широкое применение неселективных НПВП сопровождается разнообразными НЯ, приводящими в отдельных случаях к инвалидности и даже смерти

[4, 9, 17]. В 2002 г. были опубликованы данные анкетирования 6000 пациентов, принимающих НПВП. Оказалось, что около $\frac{2}{3}$ респондентов хотя бы раз за время лечения были вынуждены сменить НПВП из-за возникновения осложнений или слабой эффективности терапии. Более чем у 30% пациентов появилась необходимость в использовании гастропротекторов для уменьшения НЯ НПВП [39].

Применение НПВП может вызвать желудочно-кишечные (желудочная и кишечная диспепсия, эрозивный гастрит, энтеропатия, язвы, кровотечения, перфорации), сердечно-сосудистые осложнения (тромбоэмболия, острый инфаркт миокарда, инсульт) и другие.

В 2000 г. опубликован систематический обзор, цель которого — изучение вероятности возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при приёме НПВП [36]. Общее количество включённых в обзор пациентов составило 1,3 млн. Была вычислена вероятность возникновения того или иного побочного эффекта НПВП при лечении в течение 2 мес.:

- в 1 случае из 5 разовьётся эндоскопически видимая язва желудка;
- в 1 из 70 случаев — симптоматическая язва желудка;
- в 1 из 150 случаев — желудочно-кишечное кровотечение;
- 1 из 1200 больных, принимающих НПВП, умрёт вследствие желудочно-кишечного кровотечения.

Данные, опубликованные в США, свидетельствуют о том, что при использовании традиционных НПВП смертность в результате побочных эффектов составляет 6 случаев на 100 тыс. населения. Таким образом, только желудочно-кишечные осложнения, возникающие при использовании НПВП, приводят к смерти большего количества людей, чем рак шейки матки, бронхиальная астма или меланома [37].

По данным крупномасштабного исследования ARAMIS (Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information), в США >13 млн пациентов используют НПВП для лечения РА и ОА, из них >100 тыс. ежегодно госпитализируют в связи с возникновением желудочно-кишечного кровотечения. Около 16 500 пациентов умирают вследствие развития НПВП-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений [32].

В Великобритании ежегодно регистрируется около 12 000 случаев побочных эффектов со стороны ЖКТ, связанных с приёмом НПВП и приводящих к вызову скорой медицинской помощи [31]. Получается, что 400-коечная больница должна задействовать 95% своей мощности, чтобы в течение года заниматься лечением только побочных эффектов, возникающих в результате приёма НПВП.

Экономическое бремя побочных желудочно-кишечных эффектов НПВП складывается из затрат на

госпитализацию пациента, затрат на амбулаторное лечение осложнений терапии и затрат на лекарственные препараты для профилактики этих эффектов [31]. Последняя статья расходов часто оказывается неучтенной при расчёте затрат на терапию НПВП.

В Великобритании объём годовых затрат на госпитализацию по поводу НПВП-гастропатии составляет соответственно 251 млн фунтов стерлингов, на сопутствующую лекарственную терапию этих побочных эффектов у 1 пациента около 48 фунтов стерлингов [32].

Moore R.A., 2002 г. [31] проанализировал данные литературы, посвящённой оценке экономического бремени побочных эффектов НПВП, и сделал вывод, что затраты на лечение побочных ЖКТ-осложнений, возникающих при приёме НПВП, превышают расходы на собственно обезболивающие средства в 2-8 раз. Для определения показателей эффективности затрат на терапию НПВП был введён ICF (iatrogenic cost factor — фактор ятрогенных затрат) — отношение общих затрат на противоболевую терапию с использованием НПВП к затратам на применение НПВП. Для его расчёта берётся показатель затрат на 1 день лечения. В Великобритании ICF составляет 1,97-8,41 в зависимости от того, какие критерии безопасности использованы при расчёте (частота возникновения язв желудка, выявляемых эндоскопически, или суммарная частота развития перфораций, язв и кровотечений) [32]; в Канаде — 1,59-7,49 в зависимости от возраста пациента [34]; во Франции — 1,36-2,12 [12] в зависимости от того, какой НПВП принимали пациенты. Однако в последнем исследовании не были учтены затраты на гастропротекторные препараты, выписываемые наряду с НПВП.

В разных странах затраты на лечение побочных эффектов НПВП выглядят следующим образом:

- в Великобритании на 1 фунт стерлингов, затраченный на НПВП, 0,40-1,53 фунта стерлингов приходится на лечение побочных эффектов этих препаратов [24];
- в Канаде в среднем тратится по 1 канадскому доллару в сутки на 1 пациента на лечение побочных эффектов НПВП со стороны ЖКТ [33];
- в США каждый пациент, принимающий НПВП, расходует 100-200 долларов на лечение осложнений со стороны ЖКТ [20].

Общие затраты на лечение желудочно-кишечных осложнений НПВП различаются в разных странах: в Великобритании они составляют 251 млн фунтов стерлингов [32], и в целом крайне велики. Размер затрат зависит от системы финансирования здравоохранения и сложившейся практики лечения в каждой стране. Большую роль в формировании расходов на лечение осложнений терапии НПВП играет также количество пациентов, получающих гастропротекторную терапию. Так, в Великобритании доля таких пациентов среди всех больных, получающих НПВП,

равна 22% [2, 26], в Израиле — 22% [10], в Канаде — 17-27% [19, 23, 33], в США — 29% [38], во Франции — 34% [29], а в Италии — 50% [6].

Риск осложнений со стороны ЖКТ, связанных с использованием НПВП, существенно снижается при назначении препаратов, преимущественно воздействующих на одну из изоформ ЦОГ — ЦОГ-2 [13, 37].

НПВП селективного действия к ЦОГ-2 могут приводить к повышению свёртываемости крови. «Протромбогенный» потенциал селективных НПВП определяется способностью этих препаратов подавлять ЦОГ-2-зависимый синтез ПГІ2 (простагландин І2) клетками сосудистого эндотелия, не оказывая влияния на синтез ТхА2 (тромбоксан А2) тромбоцитами, контролируемый ЦОГ-1. Возникающее нарушение баланса ПГІ2/ТхА2 при неблагоприятных обстоятельствах потенциально может приводить к усиленной активации, агрегации и адгезии тромбоцитов и увеличению риска тромбообразования. Хотя тромбоэмболические осложнения (такие как острый инфаркт миокарда, а также развитие геморрагического или ишемического инсульта) в настоящее время считаются класс-специфическим осложнением НПВП, эта проблема привлекает всё большее внимание медицинской общественности прежде всего вследствие повсеместного использования селективных НПВП. Однако, значительный риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) возникает у лиц, принимающих высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы — целекоксиб, эторикоксиб) [54].

Использование патогенетически обоснованной противовоспалительной терапии болевых синдромов в ревматологии позволяет решить не только проблему боли, но и предотвратить в большинстве случаев развитие рецидива заболевания и функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата.

В этой ситуации широкое применение в медицинской практике противовоспалительного средства, обладающего более высокой желудочно-кишечной безопасностью, чем традиционные НПВП, способно сделать лечение заболеваний опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся болевым синдромом, более клинически и экономически эффективным.

Мелоксикам (Мовалис) — НПВП, обладающий селективностью в отношении ЦОГ-2, что подтверждено исследованиями с использованием различных стандартных методов *in vitro* и *in vivo* и обуславливает высокий профиль гастроинтестинальной безопасности. Поэтому при лечении препаратом Мовалис гораздо реже встречаются осложнения (в частности, желудочно-кишечные), типичные для традиционных НПВП. Также Мовалис имеет благоприятный профиль безопасности со стороны ССС в отличие от высокоселективных коксибов и неселективного диклофенака.

Терапевтическое действие препарата изучено более чем в 230 клинических исследованиях, в которых принимали участие свыше 30 000 пациентов. Международный и российский опыт применения препарата Мовалис показал его высокую эффективность при остеоартрозе и ревматоидном артрите при низкой частоте НЯ [11, 13, 14, 18, 37].

Эффективность и безопасность препарата Мовалис неоднократно подтверждены в зарубежных и отечественных клинических исследованиях, наиболее масштабными из которых были MELISSA и SELECT.

В международном многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании MELISSA [22] принимали участие более 9000 пациентов с ОА. Согласно дизайну исследования, больные одной группы получали Мовалис в дозе 15 мг/сут (максимально разрешённая суточная доза), другой — диклофенак с замедленным высвобождением в дозе 100 мг/сут. Пациенты обеих групп продолжали лечение 28 дней.

SELECT [15] идентично по дизайну исследованию MELISSA, оно также было крупномасштабным — в нём участвовало более 8,5 тыс. пациентов. Для лечения ОА в течение 28 дней пациенты одной группы получали Мовалис в том же режиме, что и в исследовании MELISSA, пациенты второй группы — пироксикам в дозе 20 мг/сут.

В систематический обзор *Chen Y.F. и соавт.* [8], посвящённый анализу эффективности и безопасности препарата Мовалис у пациентов с ОА и РА, кроме MELISSA и SELECT, было включено ещё 14 исследований. Оценка объединённых данных клинических исследований показала, что эффективность препарата Мовалис при лечении болевого синдрома, вызванного ОА и РА, соответствовала таковой неселективных НПВП. Частота возникновения осложнений со стороны ЖКТ при приёме препарата Мовалис оказалась почти на 70% ниже, чем при использовании неселективных НПВП. У пациентов, принимающих Мовалис, отмечено 2-кратное снижение частоты клинически значимых желудочно-кишечных событий (перфораций и язв желудка, желудочно-кишечных кровотечений) по сравнению с пациентами, лечеными неселективными НПВП.

Период полувыведения мелоксикама составляет 20 ч, поэтому препарат можно применять 1 раз в сутки. Мовалис имеет 2 формы выпуска: для парентерального введения 15 мг/1,5 мл (ампулы №5 и ампулы №3) и приёма внутрь (7,5 и 15 мг) в виде таблеток и суспензии. Для получения быстрого и стойкого терапевтического эффекта можно использовать так называемую «ступенчатую терапию» — внутримышечное введение 15 мг препарата Мовалис в первые 3-5 дней лечения, после чего больных переводят на приём препарата внутрь.

Таким образом, терапия препаратом Мовалис — хорошая альтернатива лечению неселективными

НПВП, так как он значительно повышает безопасность лечения. Учитывая высокие затраты на профилактику и лечение желудочно-кишечных осложнений НПВП, Мовалис может стать экономически выгодной альтернативой.

Jansen R.B. и соавт. [21] опубликовали результаты исследования экономической эффективности препарата Мовалис по сравнению с диклофенаком замедленного высвобождения при лечении ОА в трёх странах Европы — Франции, Италии и Великобритании. Затраты на лечение пациентов с ОА рассчитывали на основе объединённого анализа данных двойных слепых исследований. Результаты расчётов показали, что возникновение побочных желудочно-кишечных эффектов лёгкой и средней степени тяжести немного увеличивает затраты на лечение (2,5-7,6% в обоих случаях) во всех трёх странах. Однако возникновение тяжёлых осложнений со стороны ЖКТ (все события, требующие госпитализации) способствовало заметному удорожанию терапии ОА. Тяжёлые осложнения повышали затраты на лечение в Италии на 10%, в Великобритании — на 13,4%, а во Франции — на 35%. Осложнения у пациентов, леченных препаратом Мовалис, встречались значительно реже, чем у пациентов, принимающих неселективные НПВП, поэтому общие затраты на пациентов, леченных препаратом Мовалис, были ниже на 5; 24 и 32% соответственно в Италии, Великобритании и Франции.

В другом исследовании, в котором изучали экономическую эффективность препарата Мовалис с позиции государственной системы здравоохранения, его сравнивали по этому параметру с диклофенаком и пироксикамом. Основой для расчётов служили данные исследований MELISSA и SELECT. Было установлено, что лечение ОА препаратом Мовалис на 70% дешевле, чем диклофенаком, и на 17% дешевле, чем пироксикамом, — 30; 51 и 35 фунтов стерлингов соответственно. Снижение затрат на лечение в группе препарата Мовалис происходило благодаря уменьшению частоты и продолжительности госпитализаций и снижению вероятности возникновения побочных эффектов. Был сделан вывод, что Мовалис — оптимальный препарат для лечения ОА (по сравнению с неселективными НПВП) [40].

В 2002 г. в России также было проведено исследование, в котором сравнивали фармакоэкономические показатели лечения ОА препаратом Мовалис и диклофенаком ретард [43]. Результаты исследования показали, что Мовалис, при условии его приобретения по средней розничной цене московских аптек, является экономически выгодным по сравнению с диклофенаком ретард как без учёта побочных эффектов, так и с учётом расходов на лечение осложнений.

Применение препарата Мовалис не только значительно повышает безопасность терапии хронической боли, но может сделать эту терапию экономи-

чески более выгодной, что немаловажно в условиях российского здравоохранения. Таким образом, сегодня назрела необходимость проверки экономической эффективности препарата Мовалис с другими НПВП, которой и посвящена данная статья.

Цель исследования

Провести сравнительный фармакоэкономический анализ «минимизации затрат» препарата Мовалис с другими нестероидными противовоспалительными средствами, такими как диклофенак, нимесулид, целекоксиб и эторикоксиб.

Методология исследования

Фармакоэкономический анализ был проведён согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования», применяемому в Российской Федерации (РФ) [44]. Применяли следующую методологическую схему: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержек); определение критериев безопасности; выбор исходов; проведение анализа минимизации затрат; анализа чувствительности; формирование выводов и рекомендаций.

Был проведён поиск научных публикаций за период с 1990 по 2014 г., посвящённых рандомизированным контролируемым клиническим исследованиям (РККИ), сетевым мета-анализам и систематическим обзорам (с уровнем доказательности AI) применению НПВП у больных ОА и РА. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевым словам были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «osteoarthritis» или «rheumatology arthritis» и другие.

Критерии включения. В анализ вошли публикации, в которых описывались РККИ, сетевые мета-анализы и систематические обзоры, изучавшие безопасность применения НПВП.

Критерии исключения. В анализ не вошли исследования, целью которых была только сравнительная экономическая оценка методов терапии ОА и РА.

Целевой популяцией являются российские пациенты старше 50 лет с верифицированным диагнозом остеоартроз и ревматоидный артрит.

Перспектива анализа. Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции системы здравоохранения.

Основной аудиторией являются терапевты, ревматологи, травматологи, неврологи, хирурги, организаторы здравоохранения, специалисты по экономике здравоохранения.

Временной горизонт. Горизонт фармакоэкономического анализа был принят за 1 месяц, исходя из предположения, что в течение этого периода време-

ни пациенты получают максимальную пользу от лечения, или препарат будет отменён из-за неэффективности или развития нежелательных явлений.

В случае применения нимесулида временной горизонт составил 15 дней, т.к. его назначение ограничено по времени.

Препараты сравнения. В рамках данного фармакоэкономического анализа препаратами сравнения являются широко применяемые в РФ НПВП:

- диклофенак;
- мелоксикам;
- нимесулид;
- целекоксиб;
- эторикоксиб.

Назначение данных препаратов у взрослых пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом считается оптимальным выбором.

Источники данных о безопасности. В фармакоэкономическом анализе в качестве источника данных о безопасности использованы результаты сетевых мета-анализов, систематических обзоров и РККИ, в которых оценивалась сравнительная безопасность применения НПВП.

Исходы терапии:

- вероятность развития язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки;
- вероятность развития гепатотоксичности;
- вероятность развития острого инфаркта миокарда;
- вероятность развития геморрагического или ишемического инсульта;
- вероятность смерти от любых причин.

Источник данных о ценах на сравниваемые препараты: розничные цены по РФ за январь 2013 — сентябрь 2014 г. на сравниваемые препараты (по данным IMS Russia «Розничный аудит лекарственных средств в РФ»).

Параметры использования ресурсов здравоохранения. По Стандартам первичной медико-санитарной помощи была рассчитана стоимость развития НЯ и исходов заболевания, которая учитывала:

- медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния;
- медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроль за лечением.

В качестве цен на диагностику, лабораторные и инструментальные методы исследований были взяты тарифы на медицинские услуги, введенные в действие с 01.04.2014 г., утверждённые приказом Московского городского ФОМС от 01.04.2014 г. [51].

Обзор клинико-экономической модели. Модель оценивает экономическую эффективность препаратов сравнения и основана на результатах РККИ, сетевых мета-анализов и систематических обзоров.

Поскольку данные РККИ, сетевых мета-анализов и систематических обзоров показали равную эффективность НПВП, модель представляет собой анализ

«минимизации затрат» (Cost-Minimization Analysis / CMA) конкретного препарата и состоит из одной линии терапии, предоставляя краткосрочные экономические оценки и влияние на здоровья пациентов с ОА и РА (рис. 1).

Дисконтирование. Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания и результатов не производилось, т.к. временной горизонт анализа не превышал 12 месяцев [53].

Анализ чувствительности (Sensitivity analysis / SA). Для определения устойчивости полученных результатов был произведён однофакторный анализ чувствительности, путём изменений показателей стоимости препаратов сравнения, посредством последовательного увеличения цены на +25% и уменьшения на -25% с шагом в 5%.

Прочее. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2014 года, произведены в MS Excel, 2010 г., доступны и «прозрачны» для анализа. Окончательные данные выражены в рублях в показателях экономии затрат.

Результаты исследования

Анализ прямых медицинских затрат. Расчёт прямых медицинских затрат на лечение взрослых больных с осложнениями, вызванными НЯ при терапии НПВП производили с использованием Стандартов первичной медико-санитарной помощи [46-50] и тарифов на медицинские услуги, введённые в действие с 01.04.2014 г., утверждённые приказом Московского городского ФОМС [51]. Стоимость лекарственной терапии была взята из базы данных Государственного реестра предельных отпускных цен за 2014 г. (с учётом НДС).

Результаты анализа прямых медицинских затрат показаны в табл. 1.

Стоимость препаратов сравнения. Основанием для определения затрат на приобретение НПВП стала их целевая средняя суточная доза. При расчёте средних розничных цен на препараты сравнения мы воспользовались базой данных аналитической компании IMS по розничным продажам лекарств в РФ за январь 2013 г. — сентябрь 2014 г. [42]. Была рассчитана средняя цена за 1 упаковку и за 1 мг.

Расчёт произведён на 1 месячный курс терапии (табл. 2).

Отдельно произведён субанализ стоимости мелоксикама и нимесулида, поскольку назначение нимесулида ограничено 15 днями терапии (табл. 3)

Показатели безопасности. Были проанализированы РККИ, сетевые мета-анализы и систематические обзоры (с уровнем доказательности AI) [1, 3, 7, 8, 25, 27, 28, 35, 41]. Результаты оценки сравнительной безопасности показаны в табл. 4.

При расчёте вероятности развития неблагоприятных явлений в течении 1 мес. терапии были получены следующие данные (табл. 5).

Анализ «минимизации затрат». При расчёте стоимости препаратов сравнения, лечения неблагоприятных явлений и учёта вероятности их развития, были получены следующие данные (табл. 6). Отдельно проведён субанализ по нимесулиду (табл. 7).

Анализ чувствительности. Был проведён однофакторный анализ чувствительности полученных результатов, путём изменений показателей стоимости препаратов сравнения, посредством после-



Рис. 1. Модель анализа принятия решений для оценки фармакоэкономической эффективности стратегии лечения НПВП остеоартроза и ревматоидного артрита

Сокращения: НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ССО — сердечно-сосудистые осложнения; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ГИ — геморрагический инсульт; ИИ — ишемический инсульт.

Таблица 1

Прямые медицинские затраты на терапию осложнений

Наименование	Сумма, руб.
Инсульт головного мозга (ишемический и геморрагический)	339 711
Инфаркт миокарда	241 519
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	23 174
Гепатотоксичность	97 078
Фатальные события	3 962

Таблица 2

Стоимость препаратов сравнения

МНН	Торговое название	Средняя цена за 1 уп., руб.	Доза, мг/сут	Ср. цена, 1 мг, руб.	Ср. стоимость, мг/сут, руб.	Ср. стоимость в мес., руб.
диклофенак	Вольтарен тб. 50 мг №20	305,04	100	0,20	20,34	610,08
мелоксикам	Мовалис сусп. 7,5 мг 5 мл, 100 мл фл	605,96	15	4,04	60,60	1 817,88
целекоксиб	Целебрекс тб. 200 мг №30	1 247,19	400	0,21	83,15	2 494,38
эторикоксиб	Аркоксиа 90 мг №28	1 172,64	90	0,47	41,88	1 256,40

Таблица 3

Субанализ стоимости препаратов сравнения

МНН	Торговое название	Средняя цена за 1 уп., руб.	Доза, мг/сут	Ср. цена, 1 мг, руб.	Ср. стоимость, мг/сут, руб.	Ср. стоимость 15 дней, руб.
мелоксикам	Мовалис сусп. 7,5 мг 5 мл, 100 мл фл	605,96	15	4,04	60,60	908,94
нимесулид	Нимесил гранулы для приготовления суспензии 100 мг, 30 пакетиков, 2 г	655,58	200	0,22	43,71	655,58

Таблица 4

Относительные риски развития нежелательных явлений за 3 месяца терапии

Препарат	Мовалис	Вольтарен	Нимесил	Целебрекс	Аркоксиа	Источники
	Мелоксикам	Диклофенак	Нимесулид	Целекоксиб	Эторикоксиб	
Осложнения со стороны ЖКТ						
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	0,53	1	3,2	0,55	0,23	[8, 27]
Гепатотоксичность	0,19	3,1	1,3	0,43	0,7	[25, 35]
Осложнения со стороны ССС						
Острый инфаркт миокарда	0,33	1	1,81	1,77	1,58	[3, 8]
Ишемический инсульт	1,38	1,61	Н.Д.	1,2	2,38	[1, 7]
Геморрагический инсульт	1,48	1,49	Н.Д.	1,07	1,07 *	[7]
Смерть от любых причин						
Смерть от любых причин	0,87	2,31	Н.Д.	1,5	2,29	[28, 41]

Примечания: Н.Д. — нет данных; * — допущение — принято, как у целекоксиба.

Таблица 5

Вероятность развития нежелательных явлений за 1 месяц терапии

Препарат	Мовалис	Вольтарен	Нимесил	Целебрекс	Аркоксиа
	Мелоксикам	Диклофенак	Нимесулид	Целекоксиб	Эторикоксиб
Осложнения со стороны ЖКТ					
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	0,0018	0,0033	0,0107	0,0018	0,0008
Гепатотоксичность	0,0006	0,0103	0,0043	0,0014	0,0023
Осложнения со стороны ССС					
Острый инфаркт миокарда	0,0011	0,0033	0,0060	0,0059	0,0053
Ишемический инсульт	0,0046	0,0054	Н.Д.	0,0040	0,0079
Геморрагический инсульт	0,0049	0,0050	Н.Д.	0,0036	0,0036 *
Смерть от любых причин					
Смерть от любых причин	0,0029	0,0077	Н.Д.	0,0050	0,0076

Примечания: Н.Д. — нет данных; * — допущение — принято, как у целекоксиба.

Таблица 6

Расчёт стоимости терапии за 1 месяц лечения на 1 пациента, руб.

Препарат сравнения	Стоимость препаратов	Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	Гепатотоксичность	Острый инфаркт миокарда	Геморрагический инсульт	Ишемический инсульт	Смерть от любых причин	ИТОГО
Диклофенак (Вольтарен)	610,08	77,25	1 003,14	805,06	1 687,23	1 687,23	30,69	5 900,68
Мелоксикам (Мовалис)	1 817,88	40,94	61,48	265,67	1 675,91	1 562,67	11,56	5 436,11
Целекоксиб (Целебрекс)	2 494,38	42,49	139,15	1 424,96	1 211,64	1 358,84	19,93	6 691,38
Эторикоксиб (Аркоксиа)	1 256,40	17,77	226,52	1 272,00	1 211,64	2 695,04	30,43	6 709,79

Таблица 7

Субанализ: расчёт стоимости терапии за 15 дней лечения на 1 пациента, руб.

Препарат сравнения	Стоимость препаратов	Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	Гепатотоксичность	Острый инфаркт миокарда	ИТОГО
Мелоксикам (Мовалис)	908,94	40,94	61,48	265,67	1 277,03
Нимесулид (Нимесил)	655,58	247,19	420,67	1 457,16	2 780,61

Таблица 8

Влияние изменения цены на препараты сравнения на показатель «минимизации затрат» (1 мес. терапии), руб.

Препараты	% изменения										
	-25	-20	-15	-10	-5	0	5	10	15	20	25
Диклофенак (Вольтарен)	5 748	5 779	5 809	5 840	5 870	5 901	5 916	5 931	5 946	5 962	5 977
Мелоксикам (Мовалис)	4 982	5 073	5 163	5 254	5 345	5 436	5 482	5 527	5 572	5 618	5 663
Целекоксиб (Целебрекс)	6 068	6 193	6 317	6 442	6 567	6 691	6 754	6 816	6 878	6 941	7 003
Эторикоксиб (Аркоксиа)	6 396	6 459	6 521	6 584	6 647	6 710	6 741	6 773	6 804	6 835	6 867

Таблица 9

Субанализ: влияние изменения цены на препараты сравнения на показатель «минимизации затрат» (15 дней терапии), руб.

Препараты	% изменения										
	-25	-20	-15	-10	-5	0	5	10	15	20	25
Мелоксикам (Мовалис)	1 050	1 095	1 141	1 186	1 232	1 277	1 322	1 368	1 413	1 459	1 504
Нимесулид (Нимесил)	2 617	2 649	2 682	2 715	2 748	2 781	2 813	2 846	2 879	2 912	2 945

довательного увеличения цены на +25% и уменьшения на -25% с шагом в 5%. Результаты анализа чувствительности показаны в табл. 8, а субанализа — в табл. 9.

Из приведённых данных видно, что при увеличении цены на Мовалис на 25%, и уменьшении цен на Вольтарен, Целебрекс и Аркоксия на 25%, показатель «минимизации затрат» будет наименьшим у препарата Мовалис (табл. 8); похожий анализ с препаратом Нимесулид показал идентичную тенденцию (табл. 9).

Основные выводы

Результаты фармакоэкономического анализа «минимизации затрат» применения НПВП и лечения осложнений у пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом показали, что:

- общая стоимость применения препарата Мовалис (мелоксикам) ниже, чем у препаратов Вольтарен (диклофенак), Нимесил (нимесулид), Целебрекс (целекоксиб) и Аркоксия (эторикоксиб);
- экономия затрат на одного больного в пользу препарата Мовалис по сравнению с препаратом Вольтарен составила 465 руб. (-8,55%), препаратом Целебрекс — 1 255 руб. (-23,09%), препаратом Аркоксия — 1 274 руб. (-23,43%) в течение 1 мес. терапии;
- субанализ применения препарата Мовалис по сравнению с препаратом Нимесил (нимесулид) в течении 15 дней показал, что экономия затрат на одного больного в пользу мелоксикама составит 1 504 руб. (-117,74%);
- анализ чувствительности подтвердил полученные данные: при увеличении цены на препарат

Мовалис на 25% и уменьшении цен на препараты сравнения на 25%, показатели «минимизации затрат» не выйдут за рамки показателей препарата Мовалис, что демонстрирует устойчивость полученных в исследовании данных.

Ограничения исследования

Представленный сравнительный фармакоэкономический анализ «минимизации затрат» при применении НПВП, основанный на результатах проведённых РККИ, сетевых мета-анализов и систематических обзорах, имеет ряд ограничений:

- большинство исследований, посвящённых изучению безопасности НПВП, непродолжительны;
- в клинические исследования обычно включают более комплаентных пациентов, не соответствующих тем, которые реально встречаются в клинической практике;
- в них часто используются субоптимальные режимы повышения доз и сами дозы.

Мы не ставили себе задачу включать в анализ все возможные методы лечения остеоартроза, ревматоидного артрита и описывать все необходимые критерии для выбора того или иного НПВП. Решение о том, каким способом лечить пациента, остаётся прерогативой врача и самого пациента, с учётом особенностей каждого конкретного клинического случая.

Конфликт интересов

Настоящий экономический анализ был профинансирован фармацевтической компанией «Берингер Ингельхайм», однако это не оказало влияние на результаты данного исследования.

Литература

1. Andersohn F, Schade R, Suissa S, Garbe E. Cyclooxygenase-2 Selective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Risk of Ischemic Stroke. // Stroke. 2006;37:1725-1730.
2. Antonov K.I.M., Isacson D.G.L. Prescription and non-prescription analgesic use in Sweden. Ann Pharmacoter 1998;32:485-94.
3. Arja Helin-Salmivaara, Arja Virtanen, Risto Vesalainen, Juha M. Gro?nroos, Timo Klaukka, Juhana E. Ida?npa?a?n-Heikkilä?, and Risto Huupponen. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. // European Heart Journal (2006) 27, 1657-1663.
4. Armstrong C.P., Blower A.L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. // Gut 1987;28:527-32.
5. Blower A.L., Brooks A., Fenn G.C. et al. Emergency admissions for upper gastrointestinal disease and their relation to NSAID use. // Aliment Pharmacol Ther 1997;11:283-91.
6. Caputi A.P., Kong S.X. Concomitant use of gastroprotective agents among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Italy. The 14th EULAR Congress. Prague, 13-16 June, 2001.
7. Chang C., Shau W., Kuo C., Chen S., Lai M. Increased Risk of Stroke Associated With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Nationwide Case-Crossover Study. // Stroke. 2010;41:1884-1890.
8. Chen Y.F., Jobanputra P., Barton P. et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. // Health Technology Assessment 2008;12:11.

9. *Cockel R.* NSAIDs – should every prescription carry a government health warning? // *Gut* 1987;28:515–8.
10. *Cohen Y, Freeman N.L., Kong S.X. et al.* Gastrointestinal health care resource use and costs associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: analysis of a population cohort in Israel. The 14th EULAR Congress. Prague, 13–16 June, 2001.
11. *Colberg K., Hettich M., Sigmund R. et al.* The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago. German Meloxicam Ampoule Study Group. // *Curr Med Res Opin* 1996;13:363–77.
12. *de Pourville G.* The economic consequences of NSAID-induced gastropathy: the French context. // *Scand J Rheumatol* 1992;96(Suppl.):49–53.
13. *Degner F., Lanes S., van Ryn J. et al.* Pharmacological and clinical profile meloxicam. Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors. Vane J.R., Botting R.M. (Eds). London: William Harvey Press, 2001.
14. *Del Tacca M., Colucci R., Fornai M. et al.* Efficacy and tolerability of meloxicam, COX-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug. // *Clin Drug Invest* 2002;22(12):799–818.
15. *Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al.* Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. // *Brit J Rheumatol* 1998;37(9):946–51.
16. *Elliott A.M., Smith B.H., Penny K.L. et al.* The epidemiology of chronic pain in the community. // *Lancet* 1999;354:1248–52.
17. *Fries J.F.* NSAID gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? Epidemiology and risk appraisal. // *J Rheumatol* 1991;28(Suppl.):6–10.
18. *Hawkey C. et al.* Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. // *Rheumatol (Oxford)* 1999;38:793–8.
19. *Hogan D.B., Campbell N.R.* Prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for elderly people in Alberta. // *Can Med Assoc J* 1994;151:315–22.
20. *Hurley J., Mucha L., Straus W. et al.* NSAID and concomitant gastrointestinal drug use among cases and controls in a managed care population. // *Gastroenterology* 2000;118(Suppl.):A3914.
21. *Jansen R.B., Capri S., Nuijten M.J.C.* Economic evaluation of meloxicam (7,5 mg) versus sustained release diclofenac (100 mg) treatment for osteoarthritis: a cross-national assessment for France, Italy and the UK. // *Brit J Med Econom* 1997;11:9–22.
22. *Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al.* Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. // *Brit J Rheumatol* 1998;37(9):937–45.
23. *Kephart G., Sketris I., Smith M. et al.* Coprescribing of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cytoprotective and antiulcer drugs in Nova Scotia's senior population. // *Clin Ther* 1995;17:1159–73.
24. *Knill-Jones R.P.* The economic consequences of NSAID-induced gastropathy in the United Kingdom and commentary of article by G. de Pourville. // *Scand J Rheumatol* 1992;96(Suppl.):59–62.
25. *Laine L., Goldkind L., Curtis S.P., Connors L.G., et al.* How Common Is Diclofenac-Associated Liver Injury? Analysis of 17,289 Arthritis Patients in a Long-Term Prospective Clinical Trial. // *The American Journal of gastroenterology*. 2009, VOLUME 104, pp. 356-362.
26. *Langman M.J., Kahler K.H., Kong S.X. et al.* Use of gastroprotective agents and other healthcare resources among patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United Kingdom. The 12th EULAR Congress. Glasgow, 6–11 June, 1999.
27. *Laporte J., Ibanez L., Vadal X., Vendrell L., Leone R.* Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. // *Drug safety*, 2004; 27 (6): 411-420.
28. *Mangoni A.A., Woodman R.J., Ganis P., Gilbert A.L., Knights K.M.* Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of incident myocardial infarction and heart failure, and all-cause mortality in the Australian veteran community. // *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2010, 69:6, pp. 689-700.
29. *Moore N., Montout C.* Use of gastrointestinal protective agents among patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs in France and prevention of treatment of adverse GI effects. 12th EULAR Congress. Glasgow, 6–11 June, 1999.
30. *Moore N., Verschuren X., Montout C. et al.* Excess costs related to non-steroidal anti-inflammatory drug utilization in general practice. // *Therapie* 2000;55:133–6.
31. *Moore R.A.* The hidden costs of arthritis treatment and the cost of new therapy – the burden of non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. // *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(Suppl.1):7–15.
32. *Moore R.A., Phillips C.J.* Cost of NSAID adverse effects to the UK National Health Service. // *J Med Econ* 1999;156:2321–32.
33. *Pfizer.* Celecoxib Study 096 (SUCCESS-1). 2004 submission (commercial-in-confidence). 2004.
34. *Rahme E., Joseph L., Kong S.X. et al.* Cost of prescribed NSAID-related gastrointestinal adverse events in elderly patients. // *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:185–92.
35. *Rostom A., Goldkind L., Lain L.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005, 3:5, pp. 489-498.
36. *Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L., Simon L.S., Pincus T., Whelton A., et al.* Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. // *JAMA* 2000;284:1247–55.
37. *Singh G.* Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory gastropathy. // *Am J Med* 1998;105:31S–38S.
38. *Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G.* Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. // *American journal of medicine*, 2004, Volume 117, pp.100-106.
39. *Singh G., Ramey D.R.* Gastrointestinal tract complications on nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. // *Arch Intern Med* 1996;156:1530–6.
40. *Tavakoli M.* Modelling Therapeutic Strategies in the Treatment of Osteoarthritis: An Economic Evaluation of Meloxicam Versus Diclofenac and Piroxicam. // *Pharmacoeconomics* 2003;21(6):443–54.
41. *Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., Hildebrand P., Tschannen B., Villinger P.V., Egger M., Juni P.* Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. // *British Medical Journal*, 2011, 342, pp.7086.
42. Аналитическая информация, IMS Россия, январь 2013 г. – сентябрь 2014 г. [Электронный ресурс]. URL:<http://www.ims.ru/>.
43. *Насонова В.А., Воробьев П.А., Цветкова Е.С. и др.* Фармакоэкономический анализ применения двух нестероидных противовоспалительных препаратов в ревматологии. // *Науч-практич ревматол* 2002;1:63–8.
44. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104.
45. Ревматология: клинические рекомендации. // Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭТОТАР-медиа, 2010 – 752 с.
46. Стандарт специализированной медицинской помощи при других заболеваниях печени, №772н.
47. Стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга, №1740н.
48. Стандарт специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, №907н.
49. Стандарт специализированной медицинской помощи при субарахноидальных, внутримозговых и неуточнённых кровоизлияниях, №1791н.
50. Стандарт специализированной медицинской помощи при язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, №773н.
51. Тарифы на медицинские услуги Московского городского фонда ОМС, введённые в действие с 01.04.2014 г. [Электронный ресурс]. <http://www.mgfoms.ru>.
52. *Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А., Кондрашов А.А.* Болевой синдром в ревматологии. // *Медицинский совет*, №1, 2013 г., стр. 82-88.
53. *Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Сертик В.Г.* Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика*. 2009; №4: с.10-13.
54. *Tramer M.R., Moore R.A., Reynolds D.J.M., et al.* Qualitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. // *Pain* 2000;85:169-82.

«Ступенчатая терапия» Мовалис® сокращает частоту обострений ревматических заболеваний* в 2 раза¹



Схема лечения «ступенчатой терапией» Мовалис®^{2,3}:

- **старт:** 3 или 5 дней инъекции 15 мг 1 раз в сутки
- **продолжение:** 10 или 20 дней перорально 15 мг 1 раз в сутки



Краткая инструкция по препарату МОВАЛИС®

Раствор для внутримышечного введения 15 мг/1,5 мл. МНН: мелоксикам. Регистрационный номер: ампулы – ПН014482/01. Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП. Показания к применению: начальный период лечения болевого синдрома и краткосрочная симптоматическая терапия ревматоидного артрита, остеоартроза (артроза, дегенеративных заболеваний суставов), анкилозирующего спондилита. Противопоказания: гиперчувствительность к активному ингредиенту или вспомогательным компонентам препарата (существует вероятность перекрестной чувствительности к ацетилсалициловой кислоте и другим НПВП); гиперчувствительность (в том числе и к другим нестероидным противовоспалительным препаратам), полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в том числе в анамнезе); эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или недавно перенесенные воспалительные заболевания кишечника – болезнь Крона или язвенный колит в стадии обострения; тяжелая почечная и сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, а также при подтвержденной гиперкалиемии), прогрессирующее заболевание почек; активное желудочно-кишечное кровотечение; недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения или установленный диагноз заболеваний свертывающей системы крови; детский возраст до 18 лет; беременность; период лактации, терапия ретроперitoneальных болей при проведении шунтирования коронарных артерий; сопутствующая терапия антикоагулянтами, так как есть риск образования внутримышечных гематом. **С осторожностью:** заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе (наличие инфекции H. pylori); хроническая сердечная недостаточность; почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-60 мл/мин); ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянтами, пероральными глюкокортикостероидами, антиагрегантами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина; заболевания периферических артерий; пожилой возраст; длительное использование НПВП; курение; частое употребление алкоголя. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: применение препарата противопоказано во время беременности и в период лактации, может оказывать влияние на фертильность (не рекомендуется женщинам, планирующим беременность) и приводить к задержке овуляции. Способ применения и дозы: рекомендуемая доза составляет 7,5 мг или 15 мг 1 раз в сутки в зависимости от интенсивности боли и тяжести воспалительного процесса. Внутримышечное введение препарата показано только в течение первых нескольких дней терапии. В дальнейшем лечение продолжают с применением пероральных лекарственных форм. Суммарная суточная доза препарата, применяемого в виде разных лекарственных форм, не должна превышать 15 мг. Полный перечень рекомендаций представлен в инструкции по применению препарата. Побочное действие: часто: боль в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота; головная боль; нечасто: головокружение, сонливость, вертиго, повышение артериального давления, чувство «прилива» к лицу; редко или явное желудочно-кишечное кровотечение, гастрит, стоматит, запор, вздутие живота, отрыжка; транзиторные изменения показателей функции печени; ангиотек, зуд, кожная сыпь; нарушение показателей функции почек, нарушение мочеиспускания, включая острую задержку мочи. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по применению. Передозировка: данные о случаях, связанных с передозировкой препарата, накоплено недостаточно. Вероятно, будут присутствовать симптомы, свойственные передозировке НПВП, в тяжелых случаях: сонливость, нарушение сознания, тошнота, рвота, боль в эпигастрии, желудочно-кишечное кровотечение, острая почечная недостаточность, изменения артериального давления, остановка дыхания, асистолия. Антидот не известен, в случае передозировки препарата следует применять симптоматическую терапию. Колестирамин ускоряет выведение мелоксикама. Взаимодействия с другими лекарственными средствами: прием с другими ингибиторами синтеза простагландинов увеличивает риск образования язв и кровотечений в желудочно-кишечном тракте; антикоагулянты, антигиперлипидемные препараты и ингибиторы обратного захвата серотонина – одновременный прием с мелоксикамом повышает риск кровотечений; при совместном применении мелоксикама и метотрексата в течение трех дней возрастает риск повышения токсичности последнего; НПВП снижают эффект антигипертензивных средств вследствие ингибирования простагландинов, обладающих вазодилатирующими свойствами. Перечень всех взаимодействий с другими лекарственными препаратами представлен в инструкции по применению. Влияние препарата на способность управления транспортными средствами и механизмами: специальных клинических исследований в отношении влияния препарата на способность управлять автомобилем и механизмами не проводилось. Однако при управлении автомобилем и работе с механизмами следует принимать во внимание возможность развития головокружения, сонливости, нарушения зрения или других нарушений со стороны центральной нервной системы. Пациентам следует соблюдать осторожность при вождении автомобиля и управлении механизмами. Условия отпуска из аптеки: по рецепту. Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению.

* При остеоартрозе, ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите. 1. Алексеев В. В., Алексеев А. В. Consilium Medicum. Неврология, Ревматология. №2, том 16, 2014: 22–26.
2. Цветкова Е. С. Неврология/ревматология. Прил. ожение к Consilium Medicum, 2011, №1: 64–67. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Мовалис, таблетки П N012978/01, инъекции П N014482/01.

RU/MOV-141030 от 24.09.2014



000 «Берингер Ингельхайм»:
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 5044, Факс: +7 (495) 544 5620



Давайте двигаться без боли!

Перспективное многоцентровое наблюдательное исследование ПРОТОКОЛ: Персонализированная терапия клопидогрелом при стентировании по поводу Острого Коронарного синдрома с учётом генетических полиморфизмов

Лифшиц Г.И.^{1,2}, Апарцин К.А.^{2,3}

¹ — Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН

² — Иркутский научный центр Сибирского отделения РАН

³ — Иркутский научный центр хирургии и травматологии

Резюме. Клопидогрел остаётся основным препаратом для антитромбоцитарной терапии у пациентов, получивших стентирование коронарных сосудов (СКС) по поводу острого коронарного синдрома (ОКС). Представлены обоснование и дизайн наблюдательного исследования, направленного на проверку гипотезы о том, что высокая частота генетического полиморфизма цитохрома CYP2C19*2 ассоциирована с тромбозом коронарного стента, а также с парадоксальным ответом на приём клопидогрела у жителей Сибири, получивших СКС по поводу ОКС. Регистрация ответа на клопидогрел будет проведена с помощью световой трансмиссионной агрегометрии (турбидиметрический метод) в присутствии АДФ. На протяжении 30 сут после СКС пациенты, получающие клопидогрел, пройдут 4 визита для оценки эффективности (конечная точка — ранний тромбоз стента) и безопасности (все случаи кровотечения) антитромбоцитарной терапии с учётом генетического профиля. Этическое сопровождение исследования проводится как в учреждениях — разработчиках протокола, так и в исследовательских центрах. В настоящее время открыто 4 центра, имеющих опыт участия в многоцентровых клинических исследованиях, с ожидаемыми количеством СКС и частотой осложнений, локальная практика которых предусматривает рутинное определение агрегации тромбоцитов. Организаторы приглашают к участию в исследовании ПРОТОКОЛ заинтересованные центры Сибирского Федерального округа в 2015 г.

Ключевые слова: клопидогрел, стентирование коронарных сосудов, острый коронарный синдром, персонализированная терапия, световая трансмиссионная агрегометрия, резистентность к клопидогрелу, парадоксальный ответ, генетические полиморфизмы, обсервационное исследование, наблюдательное исследование

Prospective multicenter observational the personalized therapy with clopidogrel for stenting in acute coronary syndrome regarding the genetic polymorphisms (PROTOCOL) study

Lifshits G.I.^{1,2}, Apartsin K.A.^{2,3}

¹ — Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of Siberian Branch of the Russian Academy of Science

² — Irkutsk Scientific Centre of Siberian Branch of the Russian Academy of Science

³ — Irkutsk Scientific Centre for Surgery and Traumatology

Abstract. Clopidogrel remains the main antiplatelet therapy drug for patients after coronary stenting (CS) due to acute coronary syndrome (ACS). The paper contains substantiation and design of an observatory study with the purpose to test the hypothesis that high frequency of of cytochrome CYP2C19*2 polymorphism is associated with coronary stent thrombosis and with paradoxical response to clopidogrel in Siberian residents after CS due to ACS. Response to clopidogrel will be registered by means of light transmission aggregometry (turbidity method) in presence of adenosine diphosphate. Over the period of 30 days after coronary stenting, patients receiving clopidogrel will undergo 4 visits to assess antiplatelet therapy efficacy (end point — early stent thrombosis) and safety (all bleeding events), with consideration of genetic profile. Ethic support of the study

is provided both by protocol-developing institutions and research centers. Four centers with experience of participation in multicenter clinical trials are presently available, with anticipated number of coronary stenting and frequency of end-point events and requiring routine measurement of platelet aggregation. Authors are inviting all interested centers of the Siberian Federal District to participate in the PROTOCOL study in 2015.

Keywords: clopidogrel, coronary stenting, acute coronary syndrome, personalized therapy, light transmission aggregometry, clopidogrel resistance, paradoxical response, genetic polymorphisms, observational study

Автор, ответственный за переписку:

Лифшиц Галина Израилевна — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией персонализированной медицины Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН; E-mail: gl62@mail.ru, тел. +7 (913) 907-16-19

Актуальность проблемы антиагрегантной терапии у пациентов, получивших стентирование коронарных сосудов (СКС) по поводу острого коронарного синдрома (ОКС)

Одним из основных препаратов для антитромбоцитарной терапии в кардиологии является клопидогрел, использование которого позволяет снизить частоту тромботических осложнений. Так, клопидогрел применяется у пациентов с ОКС, включая тех, которым было проведено СКС при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ). Стандартная схема назначения клопидогрела предусматривает нагрузочную дозу в 300 мг и затем поддерживающую дозу 75 мг ежедневно; увеличенная дозировка включает введение 600 мг в нагрузочной дозе, затем 150 мг на протяжении 6 дней и после этого — 75 мг в сутки [1] или же поддерживающую дозу 150 мг в сутки на протяжении 6 мес. [2]. Часто используется двойная антитромбоцитарная терапия, подразумевающая совместный приём клопидогрела и препаратов ацетилсалициловой кислоты, как для длительного лечения, так и кратковременно (в течение 1 месяца после ЧКВ со стентированием) [2], хотя в настоящее время показано, что применение клопидогрела без сочетания с аспирином ассоциировано с существенным снижением геморрагических осложнений без повышения частоты тромботических событий [3]. Несмотря на присутствие на рынке новых антитромбоцитарных препаратов — прасугреля и тикагрелора, которые рекомендованы всем пациентам с ОКС без противопоказаний, клопидогрел остаётся препаратом первой линии в силу значительных различий в доступности инновационных ингибиторов P2Y₁₂ в странах Европы [4]. Антитромбоцитарная терапия для оптимизации результатов СКС должна обеспечивать баланс между минимизированным риском тромбоза стентов и риском кровотечения [4].

Генетические предпосылки развития резистентности и подходы в персонализированной терапии клопидогрелом. Одной из причин неэффективности антитромбоцитарной терапии, манифестирующей тромбозом стента после СКС, является изменение активности белков, участву-

ющих в транспорте и метаболизме клопидогрела, в частности, Р-гликопротеина (кодируемого геном ABCB1) и белков системы цитохрома P450, особенно, CYP2C19. Изменение функциональных свойств белков может быть обусловлено наличием полиморфных вариантов кодирующих их генов. Так, полиморфные варианты *2 и *3 CYP2C19 ассоциированы со снижением активности фермента и повышением риска тромбозов, что в свою очередь приводит к увеличению риска смерти от сердечно-сосудистых событий на 53% [5].

Показано, что пациенты — носители хотя бы одного аллеля CYP2C19*2 имеют более высокую реактивность тромбоцитов после приёма клопидогрела, что ассоциируется с плохим клиническим исходом после СКС и повышением вероятности тромбоза [4-7].

Неравномерностью встречаемости генетических полиморфизмов в разных этнических группах объясняются различия клинической эффективности и безопасности клопидогрела. Так, встречаемость носителей двух дефектных генов CYP2C19, определяющих изменённый метаболизм составляет у европеоидов и негроидов 1-8% и 13-23% у азиатов [8], а это является существенным для гетерогенной популяции Сибири [9].

Генетически детерминированная высокая реактивность тромбоцитов, измеренная в присутствии АДФ, является мощным предиктором тромбоза у пациентов, получающих клопидогрел после СКС. В исследовании GRAVITAS было получено доказательство эффективности назначения повышенной дозировки клопидогрела (нагрузочная доза в 600 мг и поддерживающая доза 150 мг в сутки) у этой группы пациентов [10-11]. Считается, что пациенты с высоким риском тромбоза стентов, определённым путём оценки реакции тромбоцитов на антиагрегантную терапию, могут получить больше пользы от интенсификации лечения, чем субъекты с низким риском тромбоза [4]. В то же время необходимы дальнейшие исследования режимов персонализированной антитромбоцитарной терапии, учитывающей функциональное состояние тромбоцитов в ответ на терапию и возможности дифференцированного подхода к назначению антиагрегантов — прасугреля, тикагрелора и клопидогреля — для улучшения исходов у пациентов с ОКС [12].

Способы инструментальной оценки функционального состояния тромбоцитов как показателя эффективности терапии клопидогрелом. Как установлено в исследовании POPULAR, методы, основанные на регистрации агрегации тромбоцитов, а именно световая трансмиссионная агрегометрия в присутствии АДФ, тесты Verify Now P2Y12 (автоматизированный) и Plateletworks (полуавтоматический), позволяют выявить высокую реактивность тромбоцитов при лечении, в отличие от других методов оценки функционального состояния. При этом дискриминационная способность была наибольшей у трансмиссионной агрегометрии. Этот тест позволял выявить пациентов с повышенным риском тромбоза наиболее точно по сравнению с двумя другими [13] или несущественно отличался по операционным характеристикам от более высокотехнологичного теста VerifyNow [14], несмотря на большое количество технических ограничений и преаналитических особенностей. К таковым относятся: необходимость коррекции соотношения объёмов антикоагулянта (ЭДТА или цитрата) и крови при величине гематокрита менее 30 и более 55%; выраженное влияние сопутствующей терапии (НПВП, ацетилсалициловая кислота) на агрегационную функцию тромбоцитов; нестандартное количество тромбоцитов в образце; неточности определения оптической плотности из-за царапин на пробирках/кюветках; некачественная обработка магнитных мешалок при повторном использовании [15]. Другой проблемой применения световой трансмиссионной агрегометрии является отсутствие стандартизации метода и строгих рекомендаций по концентрации АДФ как индуктора агрегации, применяемого в концентрациях 5-20 мкмоль/л (концентрация 10 мкмоль/л соответствует 4,27 мкг/мл АДФ) [16-24].

Существует так называемый парадоксальный лабораторный ответ на клопидогрел, когда приём препарата приводит не к снижению, а к повышению агрегации тромбоцитов с АДФ. В исследовании на сибирской популяции выявлена существенно более высокая частота этого ответа, чем описанная в литературе — 12,5% против 2% [16], что позволяет предположить большую генетическую вариабельность цитохрома CYP2C19 и ожидаемо высокую частоту тромбоза стентов в этой связи.

Таким образом, с одной стороны актуальная проблема персонализации антитромбоцитарной терапии для профилактики тромботических осложнений после СКС не нашла решения для больных ОКС на территории Сибири вследствие неизученности частоты встречаемости полиморфных вариантов цитохрома CYP2C19 и парадоксальной реакции на приём клопидогрела, основного на сегодняшний день тиенопиридина, применяемого после СКС. Известно, что гетерогенность сибирской популяции определяет особенности персонализированного подхода у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [25, 26].

С другой стороны, успешный опыт участия исследовательских центров Сибири в международных исследованиях по профилактике тромботических осложнений показывает готовность к реализации многоцентровых исследовательских проектов в рамках региона [27]. Выбранный дизайн — наблюдательное исследование — является мощным инструментом клинической эпидемиологии и трансляционной медицины [8], развитие которой в медицинских учреждениях Российской академии наук является трендом и происходит в настоящее время. Указанные предпосылки определили содержание и дизайн исследования ПРОТОКОЛ.

Методика проведения исследования

Дизайн исследования. Многоцентровое когортное проспективное наблюдательное исследование, ограниченное территорией Сибири.

Цель исследования. Проверка гипотезы о том, что высокая частота встречаемости полиморфного варианта цитохрома CYP2C19*2 ассоциирована с тромбозом коронарного стента, а также с парадоксальным лабораторным ответом на приём клопидогрела у жителей Сибири, получивших стентирование коронарных сосудов по поводу острого коронарного синдрома.

Участники. Наблюдательное исследование, в котором пациенты, поступающие по экстренным показаниям для ЧКВ и СКС по поводу ОКС, получившие нагрузочную дозу клопидогрела в пределах 6 ч до начала ЧКВ, и ежедневно получающие клопидогрел в поддерживающей дозе до 30 сут после СКС, проходят 3 визита (48 ± 6 ч после СКС, день выписки из стационара и 30 ± 3 сут после СКС) для оценки конечных точек эффективности и безопасности. Для сравнительного анализа конечных точек пациенты будут стратифицированы по носительству CYP2C19*2 и выявлению парадоксальной реакции на приём клопидогрела, установленной в результате динамической оценки агрегации тромбоцитов турбидиметрическим методом при поступлении в стационар и 48 ± 6 ч после СКС. В качестве конечной точки эффективности выступает определённый или вероятный тромбоз коронарного стента по критериям Academic Research Consortium. В качестве конечной точки безопасности выступают большие и умеренные клинически значимые кровотечения. Сбор данных на визитах 1-3 будет проведён в форме осмотра, на визите 4 — в форме телефонного контакта.

Критерии включения в исследование:

1. диагноз ОКС, требующий неотложной госпитализации и проведения СКС;
2. наличие информированного согласия субъекта на участие в наблюдательном исследовании;
3. забор образца крови для определения агрегации тромбоцитов турбидиметрическим методом не позже, чем через 2 ч после приёма субъектом исследования нагрузочной дозы клопидогрела.

Критерии не включения/исключения из исследования:

1. предшествующий (последние 14 дней) приём клопидогрела и/или антикоагулянтов;
2. тромболитическая терапия на догоспитальном этапе;
3. активное (клинически значимое) кровотечение на момент скрининга;
4. известная непереносимость клопидогрела в анамнезе;
5. ЧКВ без СКС (например, диагностическая процедура или баллонная ангиопластика);
6. отказ пациента от участия в исследовании на любом из его этапов;
7. неспособность субъекта, по мнению исследователя, к взаимодействию (опросу) на визите 4, проводимом в форме телефонного контакта.

Процедуры исследования. Переменные для сравнительного анализа (варианты) будут регистрироваться в соответствии с литературными рекомендациями [28].

На визите 2 будет проведена регистрация следующих параметров:

- возраст, пол (критерий — мужской);
- сопутствующая патология: наличие в анамнезе артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, сахарного диабета;

- семейного анамнеза по ССЗ;
- курение;
- фракция выброса левого желудочка (критерий — менее 45%); почечная недостаточность; инфаркт миокарда в анамнезе;
- приём аспирина до начала текущего эпизода; нагрузочная доза клопидогреля; приём ингибиторов протонной помпы; приём варфарина;
- количество тромбоцитов, гемоглобина, лейкоцитов (последнее значение из имеющихся на момент визита);
- количество имплантированных стентов; минимальный диаметр стента (мм); общая длина стентов (мм); бифуркационное поражение коронарного сосуда; применение стента с лекарственным покрытием; стентирование ПМЖА (левая передняя нисходящая артерия).

Данные переменные будут перенесены из первичной документация (карта стационарного больного) в формы, разработанные для данного исследования и являющиеся источником данных и компонентом первичной медицинской документации.

Процедуры исследования представлены в таблице.

Таблица

Процедуры исследования ПРОТОКОЛ

Процедуры исследования	Визиты			
	1 госпитализация /включение	2 48±6 ч после СКС	3 День выписки	4 30±3 сут после СКС
Получение информированного согласия (консилиум при необходимости)	x			
Подтверждение диагноза / показаний к ЧКВ / сбор анамнеза и обследование *	x			
Забор крови на лабораторное обследование, включая агрегацию тромбоцитов * + Кровь на генетическое исследование (2 мл с ЭДТА, 2-8°C)	x*	x* x		
Регистрация времени от нагрузочной пробы (клопидогрел 300 мг) до забора крови на АгрТ (2 ч)	x			
ЧКВ: Регистрация количества и типа стентов; баллонная ангиопластика — выбытие (около 15%)	x			
Оценка критериев включения и не включения	x			
Включение пациента	x			
Регистрация переменных (вариант) для сравнительного анализа	x			
Оценка сопутствующей терапии *	x	x	x	x
Определение конечной точки эффективности: определённый или вероятный тромбоз стента согласно Academic Research Consortium (2006 г.)		x	x	x
Определение конечной точки безопасности (кровотечения) по TIMI		x	x	x
Оценка комплайенса по клопидогрелю		x	x	x
Регистрация НЯ/СНЯ		x	x	x

Примечания: * — локальная практика; НЯ — нежелательные явления; СНЯ — серьёзные нежелательные явления.

В данном наблюдательном исследовании подтверждение диагноза ОКС, определение показаний к ЧКВ, забор анализов для лабораторного обследования, процедура ЧКВ/СКС и ведение послеоперационного периода вплоть до выписки будет проводиться в соответствии с локальной практикой и существующими медико-экономическими стандартами, локальными стандартными операционными процедурами, действующими в каждом исследовательском центре.

Протокол-специфичными являются требования к забору крови для генетического исследования и времени забора анализов для определения агрегации тромбоцитов. Забор материала для данных анализов не должен причинять дополнительных неудобств пациенту, т.к. проводится вместе с забором крови для лабораторного обследования, предусмотренного стандартными операционными процедурами данного исследовательского центра. Дополнительная диагностическая информация, полученная в результате определения агрегации тромбоцитов во время текущей госпитализации не будет использована для изменения тактики лечения иначе, чем предусмотрено локальной практикой в данном исследовательском центре.

Время забора крови для определения агрегации тромбоцитов. Процедура на первом визите должна быть проведена как можно раньше при поступлении пациента в стационар, в рамках локальной практики, применимой к пациенту, поступающему в экстренном порядке. Время забора, а также выполнения анализов должно быть зафиксировано в первичной медицинской документации. В соответствии с общими требованиями, исследовать агрегацию тромбоцитов необходимо в течение 4 ч после забора анализа, сохраняя пробирку с цитратной кровью при комнатной температуре. Определение агрегации тромбоцитов на визите 2 проводится в соответствии с локальной практикой в рабочее время, соответствующее интервалу 42-54 ч с момента завершения СКС [15].

Технология определения агрегации тромбоцитов должна быть одинаковой для первичного и повторного определения, включая используемое оборудование и концентрацию АДФ. По результатам повторного определения агрегации тромбоцитов, выраженной в процентах, будет рассчитан показатель резистентности (ПР) по формуле:

$$\text{ПР (\%)} = \frac{\text{АТ}_0 - \text{АТ кл}}{\text{АТ}_0} \times 100\%,$$

где АТ_0 — агрегация тромбоцитов при поступлении (визит 1);

АТ кл — агрегация тромбоцитов (визит 2).

Парадоксальным ответом на приём клопидогреля будет считаться любое отрицательное значение ПР.

Также будут выделены группы пациентов со значениями ПР:

- 0-10% — нечувствительные к клопидогрелю;
- 11-30% — промежуточный результат;
- свыше 30% — чувствительные к клопидогрелю [17].

Забор крови и процедура молекулярно-генетического исследования. В вакутейнер или пластиковую пробирку, содержащие ЭДТА или цитрат в качестве антикоагулянта, через достаточно широкую иглу самотёком будет собрано не менее 2 мл венозной крови. Содержимое будет тщательно перемешано переворачиванием пробирки 10-15 раз для предотвращения образования микросгустков крови, которые мешают выделению ДНК. Образец будет помечен индивидуальным номером пациента и датой забора и в дальнейшем будет храниться в вертикальном положении при температуре 2-8°C (бытовой холодильник) до 30 суток, в течение которых будет организована отправка материала в лабораторию молекулярной диагностики Института химической биологии и фундаментальной медицины.

Выделение ДНК будет проводиться с помощью фенол-хлороформной экстракции по стандартной методике [29]. Молекулярно-генетическое исследование будет проведено при сборе более 48 образцов ДНК с помощью полимеразной цепной реакции в «реальном времени» с выявлением нуклеотидной замены методом конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Для каждого образца ДНК будет проведено определение генотипа полиморфного варианта G681A (*2) гена CYP2C19.

Данные будут находиться в лаборатории молекулярной диагностики до тех пор, пока назначенное лицо не произведёт объединение базы данных, содержащей результаты определения ПР, наличие конечных точек эффективности и безопасности. Выделенный генетический материал будет сохранён в лаборатории, чтобы обеспечить возможность проведения дополнительных молекулярно-генетических исследований в будущих протоколах, если таковая необходимость возникнет.

Оценка конечных точек эффективности. Конечной точкой эффективности будет являться определённый или вероятный ранний тромбоз коронарного стента согласно классификации Academic Research Consortium (2006 г.) [30].

Ранним будет считаться тромбоз стента, произошедший в первые 30 дней после СКС, т.е. вплоть до визита 4. Конечная точка эффективности будет выявлена при осмотре пациента и изучении первичной медицинской документации на визитах 2-3 и при телефонном контакте с субъектом и/или его родственниками на визите 4. Будут использованы следующие критерии:

Определённый тромбоз стента. Требуется ангиографическое или патоморфологическое подтверждение.

1. Ангиографическое подтверждение, основанное на оценке кровотока по ТИМІ в сочетании с одним из признаков в течение 48 ч после стентирования:
 - А) новые симптомы ишемии в покое;
 - В) новые изменения на ЭКГ, соответствующие острой ишемии;
 - С) типичное изменение сердечных биомаркеров, соответствующее острому инфаркту миокарда.
2. Патоморфологическое подтверждение тромбоза стента на аутопсии или при исследовании материала после тромбэктомии.

Вероятный тромбоз стента:

1. любая необъяснимая смерть в первые 30 дней;
2. любой инфаркт миокарда на территории имплантированного стента без ангиографического подтверждения тромбоза стента и в отсутствие любой другой очевидной причины.

Оценка конечной точки безопасности. Конечной точкой безопасности будет являться любой случай большого или клинически значимого небольшого кровотечения согласно классификации Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) [31]:

Большие кровотечения:

- внутричерепные кровотечения;
- любые видимые (в т.ч. эндоскопически) кровотечения со снижением уровня гемоглобина ≥ 50 г/л или гематокрита $\geq 15\%$;
- тампонада сердца;
- смерть от кровотечения.

Умеренные кровотечения:

- любые видимые (в т.ч. эндоскопически) кровотечения со снижением уровня гемоглобина ≥ 30 г/л или гематокрита $\geq 10\%$;
- отсутствие видимого кровотечения со снижением уровня гемоглобина ≥ 40 г/л или гематокрита $\geq 12\%$.

Кроме того, к конечной точке безопасности будут отнесены все серьёзные нежелательные явления, зарегистрированные с момента включения пациента в исследование до завершения визита 4.

Оценка комплаенса по клопидогрелу. Будет проводиться на визите 3 во время осмотра пациента и на визите 4 при телефонном контакте с пациентом. Комплаенс будет рассчитан по формуле:

$$K (\%) = \frac{N_{\text{факт}}}{N_{\text{предпис}}} \times 100\%,$$

где $N_{\text{факт}}$ — фактическое количество доз клопидогрела, принятых пациентом с момента назначения первой поддерживающей дозы; $N_{\text{предпис}}$ — назначенное количество доз клопидогрела, включая первую поддерживающую дозу, до момента проведения визита.

Комплаенс менее 85% или свыше 115% будет являться поводом для стратификации пациентов по признаку комплаентности и оценке вклада некомплаентности в развитие конечных точек эффективности и безопасности.

Методы статистического анализа результатов для проверки исходной гипотезы. Для проверки гипотезы о том, что высокая частота полиморфизма гена цитохрома CYP2C19*2 ассоциирована с тромбозом коронарного стента, а также с парадоксальной реакцией на приём клопидогрела у жителей Сибири, получивших СКС по поводу ОКС, пациенты будут стратифицированы по наличию парадоксального ответа на клопидогрел, наличию полиморфизма CYP2C19 и отсутствию данных признаков, комплаентности по клопидогрелу. В сформированных стратах будет определена статистическая значимость различий по частотам развития конечных точек эффективности и безопасности с помощью точного двустороннего метода Фишера для четырёхпольной таблицы. Зарегистрированные количественные переменные будут анализированы в указанных стратах по статистической значимости различий с помощью теста Крускала-Уоллиса. Будет проведён разведочный анализ корреляций полиморфизма CYP2C19, а также наличия парадоксальной реакции с развитием конечных точек эффективности и безопасности. На основании разведочного анализа корреляций будет проведён факторный анализ с оценкой предикторных свойств полиморфизма CYP2C19 и парадоксальной реакции в отношении наступления конечных точек эффективности и безопасности.

Будет проведён анализ выживаемости пациентов в стратах носителей и не носителей полиморфизма CYP2C19*2, а также в стратах парадоксального ответа и не парадоксального ответа на клопидогрел тестом Каплана-Мейера. Будет проведён расчёт отношения шансов для когортного исследования в отношении развития конечных точек эффективности у пациентов-носителей полиморфизма CYP2C19, а также группы с парадоксальной реакцией. Данные будут представлены с 95% доверительным интервалом.

Количество исследовательских центров и пациентов в исследовательском центре. Данное наблюдательное исследование будет объединять исследовательские центры, открытые в крупных городах Сибири на базе научных и лечебных учреждений, оказывающих круглосуточную помощь пациентам с ОКС, включая высокотехнологичные виды медицинской помощи, такие как СКС, в 2013 г. Исходная концепция исследования, предусматривающая анализ распространённости полиморфизма гена CYP2C19*2 и парадоксальной реакции у жителей Сибири, предполагает возможно более широкий охват сибирских регионов и всех этнических групп, однако инициация исследовательских центров будет ограничена требованиями пригодности, а также наличием квалифицированной команды исследователей.

На этапе оценки пригодности исследовательские центры пройдут анкетирование, цель которого определить соответствие мощности (количества СКС в год) и результатов работы центра обобщённым данным литературы, а именно: свыше 300 пациентов, получивших СКС по поводу ОКС в год; частота раннего тромбоза стента, острого инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин, достигающих (по данным отчёта за последний полный год) в совокупности 7,8% (непосредственно тромбоз стента — до 1,9%) к 30-м суткам после СКС [32], а также возможность проводить оценку агрегации тромбоцитов в рамках локальной практики.

Расчёт необходимого количества пациентов, которых необходимо скринировать в данном центре для достижения заданного количества включённых в наблюдательное исследование субъектов будет основываться на частоте ранних тромбозов стента (конечных точек эффективности), частота которых приблизительно в 3 раза выше в группе носителей генетического полиморфизма гена CYP2C19*2 [32] и распространённости парадоксальной реакции, которая составила в пилотном исследовании, проведённом на сибирских пациентах, 12% [17].

Уровень статистической значимости различий при использовании двустороннего точного метода Фишера для четырёхпольной таблицы определён в 99% ($p \leq 0,01$) с учётом поправки Бонферрони на множественность сравнений.

Дополнительно количество скринированных пациентов будет увеличено в каждом исследовательском центре на 15% от достаточного для проверки исходной клинической гипотезы с учётом результатов ЧКВ (отказ от СКС в пользу других лечебных процедур) [33], а также возможного отзыва информированного согласия субъектом исследования и/или его законным представителем после включения. Выбывшие больные не будут заменяться в процессе исследования.

Каждому пациенту будет присвоен уникальный 8-значный номер, где первые 3 цифры обозначают код региона, в котором инициирован исследовательский центр, вторые 2 цифры — порядковый номер исследовательского центра в данном регионе, следующие 3 цифры — порядковый номер пациента в данном исследовательском центре.

Расчётная длительность исследования. Каждый пациент будет включён в исследование длительностью не более 33 суток, включая визит 4 (отдалённой оценки в форме телефонного контакта). При инициации исследовательский центр получит индивидуально рассчитанную норму включения субъектов, не превышающую количества больных, указанных в анкете по данным отчёта за последний полный год. Таким образом, максимальная продолжительность исследования превышает 1 год от мо-

мента инициации последнего исследовательского центра с ежегодным рассмотрением целесообразности сроков продления исследования (поправка к протоколу №1 от 12 февраля 2015 г.).

Общее суммарное количество включённых пациентов не является целевым показателем в отличие от числа субъектов, включённых в исследование в каждом конкретном центре, но по обобщённым оценкам не превышает 1500.

Регуляторные обязательства. Данное многоцентровое когортное проспективное наблюдательное исследование, ограниченное территорией Сибири, будет проводиться в соответствии с требованиями Национального стандарта Надлежащей клинической практики, ICH GCP в соответствии с современными представлениями о статусе наблюдательных исследований [34, 35].

Протокол разрабатывается с учётом положений STROBE, применимых в обсервационных исследованиях в интервенционной эпидемиологии [36].

Экспертный совет организации (ЭСО) / Независимый комитет по этике (НЭК). Пакет документов, включающий текст протокола многоцентрового когортного проспективного наблюдательного исследования, ограниченного территорией Сибири (ПРОТОКОЛ), форму информированного согласия, шаблоны протокол-специфичной повизитной первичной медицинской документации, будет представлен на одобрение в Комитет по биомедицинской этике Иркутского научного центра хирургии и травматологии, а после инициального одобрения — в экспертный совет по этике Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

Исследователь должен получить одобрение со стороны ЭСО/НЭК, осуществляющего этическое сопровождение деятельности соответствующего исследовательского центра, на участие в данном наблюдательном исследовании. В данное многоцентровое наблюдательное исследование будут включаться только те исследовательские центры, которые руководствуются этической экспертизой локальных ЭСО/НЭК и возглавлены опытным исследователем, имеющим опыт участия в клинических исследованиях, кто является одним из лидеров трансляционной медицины Сибири.

Организаторы и исследовательские центры

Учреждение, проводящее исследование:

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (директор — академик Власов В.В.), лаборатория персонализированной медицины (зав. и главный исследователь — д-р мед. наук Лифшиц Г.И.), ст. инженер Зеленская Е.М. Лаборатория фармакогенетики: зав. — канд. биол. наук Филипенко М.Л., с.н.с., к.б.н. Воронина Е.Н.

Коллабораторы:

Иркутский научный центр СО РАН (председатель Президиума — академик Бычков И.В.), отдел медико-биологических исследований и технологий, руководитель — профессор Апарцин К.А. Иркутский научный центр хирургии и травматологии (директор — член-корреспондент РАН Григорьев Е.Г.), лаборатория клинических исследований. Научные сотрудники: Выбиванцева А.В., Корякина Л.Б., Андреева Е.О.; лаборант-исследователь Демкова О.В.

Исследовательские центры:

03801 — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская область» областная клиническая больница. Главный врач: канд. мед. наук Дудин П.Е. Главный исследователь — д-р мед. наук Сараева Н.О. Соисследователи: Чуйко Е.С., Халтарова Т.М.

04201 — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Сибирского отделения Российской

академии медицинских наук. Директор: профессор Барбараш О.Л. Главный исследователь: д-р мед. наук Ганюков В.И. Соисследователь: Кочергин Н.А.

05401 — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1», Новосибирск. Главный врач — к.м.н. Коваленко В.Ф. Главный исследователь: к.м.н. Барбарич В.Б. Соисследователь: Извеков М.П.

08601 — Бюджетное учреждение ХМАО-Югры Окружной кардиологический диспансер «Центра диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», г. Сургут. Главный врач: к.м.н. Урванцева И.А. Главный исследователь: профессор Николаев К.Ю. Соисследователь: Комягина К.Ю.

Конфликт интересов

Работа выполняется в рамках государственного контракта. Номер государственного контракта/Номер соглашения о предоставлении субсидии: 14.607.21.0066.

Литература

1. *The CURRENT—OASIS 7 Investigators.* Dose Comparisons of Clopidogrel and Aspirin in Acute Coronary Syndromes. // *N Engl J Med* 2010, 363 (10): 930-42.
2. *Matthew J. Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S., Tanguay J.-F., Angiolillo D.J. et al.* for the GRAVITAS Investigator. Standard- vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing After Percutaneous Coronary Intervention. The GRAVITAS Randomized Trial. // *JAMA* 2011, 305(11): 1097-104.
3. *Dewilde W.J.M., Oirbans T., Verheugt F.W.A., Kelder J.C., De Smet B.J.G.L., Herrman J.-P. et al.* Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. // *Lancet* 2013, 381(9872): 1107-15.
4. *Aradi D., Storey R.F., Komócsi A., Trenk D., Gulba D., Kiss R.G. et al.* on behalf of the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. // *Eur Heart J* 2014, 35(4): 209-15.
5. *Mega J.L., Simon T., Collet J.P., Anderson J.L., Antman E.M., Bliden K. et al.* Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. // *JAMA* 2010, 304(16): 1821-30.
6. *Harmsze A.M., van Werkum J.W., ten Berg J.M., Zwart B., Bouman H.J., Breet N.J. et al.* CYP2C19*2 and CYP2C9*3 alleles are associated with stent thrombosis: a case—control study. // *Eur Heart J* 2010, 31(24): 3046.
7. *Sibbing D., Stegheer J., Latz W., Koch W., Mehilli J., Derrler K. et al.* Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. // *Eur Heart J* 2009, 30(8): 916-22.
8. *Robertson D., Williams G.H.* Clinical and translational Science: Principles of Human Research. 1st ed. Academic Press: Elsevier; 2009.
9. *Лифшиц Г.И., Данилкина С.Т., Гуськова Е.В., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л.* Ассоциация генов, кодирующих белки гемостаза, с параметрами периферического гемостаза и предрасположенностью к атеротромбозам у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011, 4: 90-6.
10. *Price M.P., Murray S.S., Angiolillo D.J., Lillie E., Smith E.N., Tisch R.L. et al.* Influence of Genetic Polymorphisms on the Effect of High- and Standard-Dose Clopidogrel After Percutaneous Coronary Intervention. // *J Am Col Cardiol* 2012, 59 (22): 1928-37.
11. *Aradi D., Sibbing D., Bonello L.* Current evidence for monitoring platelet reactivity in acute coronary syndrome: A plea for individualized antiplatelet treatment. // *Int J Cardiol* 2013, 167 (5): 1794-97.
12. *Orban M., Sibbing D.* Platelet Function Testing in Patients with Acute Coronary Syndrome // *J Cardiovascular Translational Research* 2013, 6 (3): 371-7.
13. *Грацианский Н.А.* Некоторые методы оценки функции тромбоцитов при лечении клопидогрелем и связь их результатов с ишемическими событиями и кровотечениями — [Электронный ресурс]. — Режим доступа <http://athero.ru/Genes.pdf>. — 23 ноября 2013 г.
14. *Gremmel T., Steiner S., Seidinger D., Koppensteiner R., Panzer S., Kopp C.W.* Comparison of methods to evaluate clopidogrel-mediated platelet inhibition after percutaneous intervention with stent implantation. // *Thromb Haemost* 2009, 101 (2): 333-9.
15. *Клиническая лабораторная диагностика: Национальное руководство: в 2 т. — Т. 1. / под ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012: 761-4.*
16. *Айнетдинова Д.Х., Удовиченко А.Е., Сулимов В.А.* Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2008, 2: 23-9.
17. *Кнауэр Н.Ю., Лифшиц Г.И., Воронина Е.Н., Коледа И.В., Гуськова Е.В.* Информативность генетических маркеров для оптимизации персонализированной терапии клопидогрелем. // *Кардиология* 2013, 8: 72-5.
18. *Joshi R., Hossain R., Morton A.C., Ecob R., Judge H.M., Wales C. et al.* Evolving pattern of platelet P2Y12 inhibition in patients with acute coronary syndromes // *Platelets* 2014, 25 (6): 416-22.
19. *Lua D., Owens J., Kreutz R.P.* Plasma and whole blood clot strength measured by thrombelastography in patients treated with clopidogrel during acute coronary syndromes. // *Thromb Res* 2013, 132 (2): 94-8.

20. Tsantes A.E., Ikonomidis I., Papadakis I., Bonovas S., Gialeraki A., Kottaridi C. et al. Impact of the proton pump inhibitors and CYP2C19*2 polymorphism on platelet response to clopidogrel as assessed by four platelet function assays. // *Thromb Res* 2013, 132 (2): 105-11.
21. Angiolio D.J., Saucedo J.F., DeRaad R., Frelinger A.L., Gurbel P.A., Costigan T.M. et al. Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in patients with acute coronary syndromes. Results of the SWAP (SWitching Anti Platelet) study. // *J Am Coll Cardiol* 2010, 56 (13): 1017-23.
22. Ridég O., Komócsi A., Magyarlaki T., Tökés-Füzesi M., Miseta A., Kovács G.L. et al. Impact of genetic variants on post-clopidogrel platelet reactivity in patients after elective percutaneous coronary intervention. // *Pharmacogenomics* 2011, 12 (9): 1269–80.
23. Buonamici P., Marcucci R., Migliorini A., Gensini G.F., Santini A., Panizza R. et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. // *J Am Coll Cardiol* 2007, 49 (24): 2312-17.
24. Mejin M., Tiong W.N., Hui Lai L.Y., Tiong L.L., Bujang A.M., Hwang S.S. et al. CYP2C19 genotypes and their impact on clopidogrel responsiveness in percutaneous coronary intervention. // *Int J Clin Pharm* 2013, 35 (4): 621-8.
25. Belozertseva L.A., Voronina E.N., Kokh N.V., Tsvetovskaya G.A., Momot A.P., Lifshits G.I. et al. Personalized approach of medication by indirect anticoagulants tailored to the patient-Russian context: what are the prospects? // *EPMA J* 2012, 3 (1): 10.
26. Лифшиц Г.И., Отева Э.А., Николаев К.Ю., Куроедов А.Ю., Николаева А.А., Масленников А.Б. Особенности формирования факторов риска ишемической болезни сердца у детей с отягощённым семейным анамнезом и подходы к профилактике. // *Консилиум* 1999,6:60-63
27. Samama C.M., Lecoules N., Kierzek G., Claessens Y.E., Riou B., Rosencher N. et al. FONDACAST Study Group. Comparison of fondaparinux with low molecular weight heparin for venous thromboembolism prevention in patients requiring rigid or semi-rigid immobilization for isolated non-surgical below-knee injury. // *J Thromb Haemost* 2013, 11 (10): 1833-43.
28. Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J., Ten Berg J.M., Hackeng C.M. et al. Platelet function tests for the monitoring of P2Y12 inhibitors. // *Expert Opin Med Diagn* 2010, 4(3):251-65.
29. Маниатис Т., Фрич Э. и Сэмбрук Дж. 1984. Молекулярное клонирование. М.: Мир.
30. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4253b1_01.pdf
31. Bovill E.G., Terrin M.L., Stump D.C., Berke A.D., Frederick M., Collen D., et al. Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), Phase II Trial. // *Ann Intern Med* 1991, 115 (4): 256-65.
32. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D., Shen L., Hockett R.D., Brandt J.T. et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. // *Engl J Med*. 2009; 360(4): 354-62.
33. ACC/AHA/SCAI 2005 GUIDELINE UPDATE FOR PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). // *J Am Coll Cardiol* 2006, 47: 1-121.
34. Вольская Е., Александрова О. Новый статус для наблюдательных исследований // *Ремедиум* 2009, 3: 6-10.
35. Вольская Е.А. Основы надлежащей практики неинтервенционных исследований лекарственных препаратов. // *Качественная клиническая практика* 2011, 1: 19-24.
36. von Elm E., Altman D.G., Egger M., Pocock S.J., Gøtzsche P.C., Vandenbroucke J.P. for the STROBE The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. // *Journal of Clinical Epidemiology* 2008, 61: 344-9.

Проблема информирования пациентов по рациональному использованию лекарственных средств

Джакубекова А.У.

Кыргызская Государственная Медицинская Академия им. И.К. Ахунбаева,
кафедра базисной и клинической фармакологии, Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. Статья посвящена поиску путей решения проблемы рационального использования лекарственных средств (РИЛС). Одними из приоритетных направлений выбраны повышение образовательного уровня в плане РИЛС и навыков терапевтической коммуникации практикующих врачей.

Ключевые слова: рациональное использование лекарств, комплаенс, терапевтическая коммуникация, фармакотерапия, лекарственная терапия, сообщество врач-пациент

The problem of patient's informing on rational drug use

Dzhakubekova A.U.

I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, basic and clinical pharmacology department, Bishkek, Kyrgyz Republic

Abstract. The article focuses the search of rational drug use (RDU) problem solving ways. The educational level rising on RDU and therapeutic communication skills enhancing of physicians-practitioners are selected as one of the priorities.

Keywords: rational drug use, compliance, adherence, therapeutic communication, pharmacotherapy, drug therapy, physician-patient relationship

Автор, ответственный за переписку:

Джакубекова Айгуль Умарбековна — к.м.н., доцент; 720020, Бишкек, Кыргызская Республика, Кыргызская Государственная Медицинская Академия, ул. Ахунбаева 92, каб. 116; e-mail: djakubekova68@mail.ru, тел.: +996556105578.

Как известно, каждый человек имеет право на доступ не только к информации о состоянии его здоровья, здравоохранения и возможностях использования системы здравоохранения, но и обо всех применяемых в медицинской практике методах и средствах, технологиях, порядках и стандартах. Эта информация должна быть основана на результатах соответствующих исследований и отвечать критериям достоверности, надёжности и прозрачности. Наряду с этим, система здравоохранения должна делать предоставляемую информацию легко доступной, снять бюрократические барьеры в сфере доступа к информации, обучать медицинские организации и персонал информированию, изготавливать и распространять информационные материалы [1, 2].

Что касается практики назначения лекарственных средств (ЛС), то ещё в 1988 году *Dukes M.N.G.* и *Swartz B.* в совместной работе «Ответственность за ущерб, причинённый лекарствами» (*Dukes M.N.G., Swartz B. Responsibility for drug-induced injury. Amsterdam: Elsevier, 1988*) [3] перечислили семь основных обязанностей врачей, выписывающих лекарства, в числе которых также были указаны информи-

рование пациента по надлежащему использованию ЛС и проведение мониторинга эффективности и безопасности лекарственной терапии. Эта prerogativa врача отражается также в основных ступенях метода проблемного обучения клинической фармакологии и фармакотерапии (*Problem-Oriented Teaching*), разработанного на кафедре фармакологии и клинической фармакологии медицинского факультета Гронингенского Университета (Нидерланды) и одобренного ВОЗ [4].

На рабочем совещании Всемирной организации здравоохранения, проходившем под общим названием «Политика в области информации о лекарственных средствах в странах центральной и восточной Европы и в новых независимых государствах» (*Хиллеред, Дания, 27.03. — 02.04.1996*) [5], было сказано, что объективная и обновляемая информация имеет приоритетное значение для правильного применения ЛС и предотвращения нерационального расходования ресурсов. Для достижения этой цели государственная политика в области ЛС должна включать ясные стратегические установки, касающиеся информации о ЛС. При этом ЛС необходи-

мо рассматривать не только как фармацевтический продукт, но и как «лекарственный продукт плюс информация». Качество информации о применении столь же важно, как и качество самого ЛС. Государство должно нести полную ответственность за обеспечение всех категорий населения непредвзятой, объективной и доказательной информацией о ЛС.

В связи с вышеизложенным, следует подчеркнуть, что права пациентов в отношении получения доступной информации по рациональному использованию лекарственных средств (РИЛС) являются незыблемыми и должны быть прописаны во всех известных политических документах, регламентирующих права человека: Декларации о политике в области обеспечения прав пациента в Европе (*принята Европейским советом по правам пациента, Амстердам, Нидерланды, март 1994*), Европейской хартии прав пациентов (разработана рабочей группой представителей государств-членов ЕС, проект обсуждён в Риме 7 сентября 2002 г. при поддержке *Инициативы Active Citizenship Network и European Charter of Patients Right*), Хартии основных прав человека Европейского Союза (документ 2010/С 83/02, опубликован в *Официальном бюллетене ЕС, № 83 за 2010 г.*), Декларации о правах пациентов в России (*принята на Первом Всероссийском конгрессе пациентов 28 мая 2010 года в Москве*), Законе Кыргызской Республики о лекарствах (*№91 от 30 апреля 2003 г., статья 48*).

Однако, несмотря на довольно чёткую регламентацию прав пациентов и обязанностей врачей в плане надлежащего информирования и рационального использования лекарств, до сих пор не разработаны какие-либо существенные практические шаги со стороны государственных служб здравоохранения в плане обучения медицинского персонала принципам и правилам информирования, не установлены стандарты качества информирования и не решены вопросы доступности необходимых информационных материалов.

Анализируя научную информацию в данном направлении, складывается впечатление, что в настоящее время информирование пациентов врачами незаслуженно лишено должного внимания и в целом возложено на клинических фармацевтов (примечание редактора: в РФ пока нет специальности «Клинический фармацевт»; <http://clinical-pharmacy.ru/>) [6-9], хотя эта прерогатива по сей день остаётся функциональной обязанностью врача, которую еще никто не снимал. На фоне всестороннего изучения роли клинических фармацевтов в процессе рационального использования лекарств и признания важности их информационно-консультативной деятельности, изучение качества информирования пациентов врачами остаётся закрытой темой.

По-видимому, в связи с этим отсутствует научно-обоснованный подход к концептуальному решению данной проблемы, нет государственной

поддержки в плане гарантированного получения пациентом достаточного объёма информации по рациональному использованию лекарственных средств и компетентного проведения врачами мониторинга безопасности проводимой лекарственной терапии.

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что на фоне широко пропагандируемых и закреплённых прав пациентов на доступность информации вопрос качества информирования пациентов и адекватности оказания врачами консультативного сопровождения назначения лекарственных средств остаётся на настоящий момент открытым и требует более глубокого, осмысленного и целенаправленного изучения.

Нерациональное использование лекарств во всём мире остаётся по-прежнему сложной и актуальной проблемой. Одной из основных причин является низкая приверженность пациентов к лекарственной терапии. Увеличивающееся число лекарственных препаратов, предназначенных для оказания лечебного воздействия при условии их рационального использования, ещё более усугубляет эту проблему.

Согласно проведённым масштабным исследованиям, долгосрочная приверженность пациентов любому лечению, независимо от заболевания, не превышает 50% (ВОЗ, 2003) [10]. Например, для гипертонической болезни — 40%, для сахарного диабета и эпилепсии — 50%, при гиперлипидемии — 62%. В США при лечении добиваются нужного результата примерно 30% больных и 33-69% от числа всех госпитализаций, связанных с медикаментами, что обходится стране приблизительно в 100 миллиардов долларов в год. В европейских странах адекватно лечатся от гипертонии в лучшем случае 20% пациентов. При этом самостоятельная отмена гипотензивных препаратов происходит в 25% после 6 месяцев от начала приёма [11]. А как, резонно отметил американский военный хирург, полковник Эверетт Куп, даже самые эффективные препараты не будут работать у пациентов, которые их не принимают («*Drugs don't work in patients who don't take them*») [12].

Несоблюдение назначений врача приводит к серьёзным медицинским последствиям [13, 14]. Во-первых, нарушение режима терапии существенно снижает эффективность лечения. Самое лучшее лекарство становится бесполезным, если пациент не выполняет назначения врача: в лучшем случае состояние больного не меняется, в худшем — болезнь продолжает прогрессировать. Во-вторых, переоценка врачом дисциплинированности больного в сочетании с неэффективностью лечения приводит к многократным пересмотрам терапии и назначению новых лекарств. При отсутствии ожидаемого эффекта, врач разочаровывается в успехе лечения, снижается его профессиональный интерес к пациенту, создается впечатление «бесперспективности» больного. В-третьих, если пациент недооценивает важность соблю-

дения медицинских рекомендаций, недостаточная эффективность терапии вызывает разочарование и недоверие к профессионализму врача, дискредитирует в глазах больного современную медицину и систему медицинской помощи. Таким образом, возникает порочный круг, в котором сначала больной, а затем и врач способствуют снижению успешности лечения.

С тех пор, как *Brian Haynes* и *David Sackett* (1975 г.) [15] впервые были проведены работы по изучению проблемы комплаенса и факторов, ведущих к низкой приверженности пациентов к лекарственным вмешательствам, опубликовано огромное количество работ по изучению комплаенса при лечении различных заболеваний (депрессий, шизофрении, артериальной гипертензии, сахарного диабета, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астмы, у пожилых пациентов и др.), расширился круг изучаемых вопросов, имеющих многопрофильный характер. Более 200 исследований по выявлению факторов отсутствия комплаенса не смогли существенно решить эту проблему [11, 13, 15-18]. В настоящее время не существует четкой модели или теории для интеграции исследований в этом направлении и поэтому они носят фрагментированный характер.

Среди существующих маркеров отсутствия приверженности к лекарственной терапии, чрезвычайно важное значение приобретают именно те, что находятся в пределах профессиональной компетенции лечащего врача, такие, как отсутствие контакта с пациентом, неадекватное наблюдение и отсутствие рекомендаций по надлежащему приёму лекарств, плохая информированность о заболевании и побочных эффектах. Так, отводя врачу определяющую роль в диаде «врач—пациент», *Kaplan H.I. et al.* (1994 г.) [19] считают, что уровень комплаенса больного напрямую зависит от некоторых личностных характеристик врача (энтузиазм, диапазон приемлемости), его возраста и опыта, а также от времени, потраченного на беседу с больным. При этом если больные чувствуют, что «их услышали» и «полностью» обсудили возникшие у них опасения относительно предстоящей терапии, они впоследствии откровеннее высказываются по поводу проводимого лечения, а не пассивно уклоняются от приёма препаратов.

Пациенты, имеющие исчерпывающие сведения о своём заболевании, основном действии препаратов и их нежелательных явлениях, полученные из разных источников, реже прерывают терапию при появлении побочных эффектов, чем не информированные [20]. Однако результаты опроса стационарного контингента больных, проведённого *Geller J.L.* [21], показали, что лишь 8% из них могли правильно воспроизвести наименование хотя бы одного принимаемого ими лекарственного препарата, его дозировку и предполагаемый эффект, а примерно 54% пациентов практически ничего не знали о проводимой им лекарственной терапии.

В связи с тем, что успех лекарственной терапии находится в непосредственной зависимости от профессиональной подготовки врача в плане грамотного информирования пациента, изучение состояния оказания врачами консультативного сопровождения по РИЛС является актуальной проблемой. Анализируя вышеизложенное, можно заключить, что с целью повышения комплаенса пациентов к лекарственной терапии, необходимо изучить уровень оказания врачами консультативной помощи пациентам по РИЛС, выявить приоритетные направления по улучшению информирования пациентов и разработать стандарты в плане оказания качественного консультативного сопровождения по РИЛС.

Одним из наиболее рекомендуемых путей улучшения комплаенса к медикаментозному лечению считается достижение терапевтического альянса в диаде врач-пациент [22]. Предполагается, что обучение пациентов, как и врачей, в плане улучшения коммуникационных связей является затратно-эффективным или рентабельным средством повышения комплаенса и рационального использования лекарств [23].

Процесс РИЛС требует адекватной информационной поддержки и в этой связи следует подчеркнуть, что предоставляемая врачом информация должна быть объективной, точной, компетентной, своевременной, доступной и пригодной к применению. Следовательно, успех традиционной лекарственной терапии напрямую зависит от навыков и способностей врача в плане адекватного информирования пациента по РИЛС.

Celik E. et al. (2013 г.) изучили факторы, влияющие на РИЛС, комплаенс и погрешности при проведении лекарственной терапии. Они пришли к выводу, что для улучшения РИЛС врачи и фармацевты должны быть достаточно образованными в плане информирования пациентов на высоком уровне и проблема нерациональной фармакотерапии может быть решена только путём повышения образовательного уровня указанного контингента специалистов [8, 24]. Наряду с этим, было отмечено, что степень осведомлённости пациентов о состоянии своего здоровья способствует улучшению приверженности пациентов к лекарственной терапии [25].

Наряду с этим, жизненно важную приобретает вопрос хорошей коммуникации во взаимоотношениях врача и пациента [26]. Концепция достижения терапевтического альянса в лекарственной терапии через улучшение коммуникативных способностей врача была выдвинута *Vermeire E. et al.* (2001 г.). По их мнению, в основе проблемы низкого комплаенса к лекарственной терапии пациента лежит качество взаимоотношений врач-пациент и одним из важных направлений улучшения комплаенса является внедрение модели коллективного принятия решений в этом сообществе [27, 28].

Терапевтическая коммуникация — это специальная коммуникация, имеющая своей целью воздействие на чувства и сознание человека с целью коррекции его суждения и самосознания. Чаще всего терапевтическая коммуникация применяется при психокоррекции, но вполне очевидно, что данный вид коммуникации является вполне приемлемым при формировании мотивированного комплаентного поведения больного по отношению к врачебным рекомендациям. Поэтому внедрение понятия терапевтической коммуникации в сообществе врач-пациент в рамках проведения лекарственной терапии является крайне необходимым.

Анализ имеющейся в доказательных базах данных Интернет научной литературы в отношении терапевтической коммуникации в рамках информирования пациентов по РИЛС не дал результатов. В настоящее время вопросы терапевтической коммуникации в медицинском аспекте достаточно хорошо исследованы в психотерапии и психиатрии [29], в медсестринской практике [30] и в плане получения информированного согласия пациентов на участие в проведении клинических испытаний [31].

Вопросы терапевтической коммуникации и приверженности пациентов к врачебным рекомендациям были изучены *Baumann M. et al.* Было установлено, что терапевтическая коммуникация является одним из компонентов качества межличностного общения в сообществе врач-пациент и может быть использована для оценки профессиональных качеств практикующих врачей [32]. Никакие социально-экономические детерминанты комплаенса не влияют на положительное восприятие пациентами назначений врачей так, как их образовательные и обучающие функции. Врачи, также как и пациенты, нуждаются в повышении образовательного уровня и коммуникативных навыков в плане улучшения приверженности пациентов к лечению.

По мнению Gruppo di lavoro IFAD (2009 г.), знания пациента в отношении лекарственной терапии являются основой основ высокого комплаенса [33]. Проведённый ими анализ уровня информированности госпитализированных пациентов по проводимой фармакотерапии показал, что полное отсутствие информации было довольно распространённым явлением среди пациентов. Результаты этого исследования указывают на настоятельную необходимость информирования госпитализированных пациентов о лекарствах и, следовательно, контроля качества врачебно-консультативного сопровождения лекарственной терапии.

Shakib S. и George A. (2003 г.) изучали выписывание лекарств и информирование пациентов относительно проводимого медикаментозного лечения [34]. Проведённый анализ полученных результатов пока-

зал, что, по мнению пациентов, информирование по РИЛС является очень важной частью прописывания лекарств, пациенты нуждаются в том, чтобы быть информированными. Несмотря на то, что не существует отработанной схемы или формулы информирования пациентов, применение и вербальных, и письменных форм коммуникации является важным и позволяет пациентам иметь собственное представление о проводимом медикаментозном лечении, задавать вопросы и быть проинформированными в процессе последующей консультации. Информация о препарате в листке-вкладыше для потребителя может быть полезной, но требует того, чтобы врач хорошо понимал эту информацию и был подготовлен отвечать на вопросы, затрагиваемые пациентами. Последнее ещё раз подчёркивает необходимость повышения образовательного уровня врачей не только по терапевтической коммуникации, но и по клинической фармакологии и РИЛС.

Так, например, в Кыргызской Республике понятие терапевтической коммуникации и его применения в медицинском аспекте до сих пор не разработано. Несмотря на то, что врачи в процессе своей работы находятся в тесном контакте с пациентами и больше всех заинтересованы в плодотворной коммуникации пациентом для достижения высокой его приверженности к медицинским вмешательствам, в настоящее время предмет терапевтической коммуникации им практически не знаком и не преподаётся на преддипломном уровне, как скажем, в лингвистике или педагогике. Следовательно, об уровне коммуникативных навыков наших врачей остаётся только догадываться. Исходя из этого, следует заключить, что даже при условии качественного информационного обеспечения отсутствие вербальных и невербальных навыков терапевтической коммуникации у врачей явно не способствует решению проблемы РИЛС и комплаенса.

В этой связи необходимо изучить состояние терапевтической коммуникации во взаимоотношениях врач-пациент в рамках информирования по РИЛС, установить приоритетные направления в плане улучшения комплаенса пациентов к лекарственной терапии и внедрить стандарты качественного консультативного сопровождения фармакотерапии.

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что исследование вопросов качественного информационного сопровождения фармакотерапии и терапевтической коммуникации в диаде врач-пациент в рамках информирования по РИЛС позволит улучшить понимание данной проблемы, поможет разработать и внедрить действенные рычаги повышения эффективности и безопасности фармакотерапии, способствует определению практических шагов в системе здравоохранения по улучшению информирования пациентов по РИЛС.

Литература

1. Чучалин А.Г., Шухов В.С., Харпер Дж.Р. Формуляр лекарственных средств: проблемные вопросы. // Русский медицинский журнал. 1999 г, № 12, С. 535-542. http://www.rmj.ru/articles_1912.htm.
2. Декларации о правах пациентов в России (принята на Первом Всероссийском конгрессе пациентов 28 мая 2010 года в Москве). Москва, 2010. <http://www.patients.ru/en/patients/rights-declarations>.
3. Dukes M.N.G., Swartz B. Responsibility for drug-induced injury. Amsterdam: Elsevier, 1988.
4. Политика в области информации о лекарственных средствах в странах центральной и восточной Европы и в Новых Независимых Государствах — Отчет о рабочем совещании ВОЗ. Хиллеред, Дания, 27.03—02.04.1996.
5. De Vries T.P.G.M., Henning R.H., Hogerzeil H.V., Fresle D.A. Guide to Good Prescribing. WHO, Geneva, 1995.
6. Wubben D.P., Vivian E.M. Effects of pharmacist outpatient interventions on adults with diabetes mellitus: a systematic review. // Pharmacotherapy. 2008 Apr;28(4):421-36. doi: 10.1592/phco.28.4.421. Review.
7. Oenning D., Oliveira B.V., Blatt C.R. Patient awareness about drugs prescribed after medical appointment and prescription [Article in Portuguese]. // Cien Saude Colet. 2011 Jul;16(7):3277-83.
8. Celik E., Nazh M., Encan M., Clark P. Review: Factors affecting rational drug use (RDU), compliance and wastage. // Turk J. Pharm. Sci. 10 (1), 15-170, 2013.
9. Sankaravadivu T., Samjeeva kumar E., Bhavya E. A Prospective Study on Rational Drug Use and The Essential Drug Concept. // International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences. — Vol. 2 (2) Apr — Jun 2011.
10. Goldsmith C.H. (1979) The effect of compliance distributions on therapeutic trials. In: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, eds. Compliance in HealthCare. Baltimore: John Hopkins University Press, 63-77.
11. Donovan J.L., Blake D.R. (1992) Patient non-compliance: deviance or reasoned decision-making? Social Science and Medicine, 34, 507-513.
12. Michael Ho P., Bryson Chris L., Rumsfeld John S. Medication Adherence. Its Importance in Cardiovascular Outcomes. // Circulation. 2009;119:3028-3035.
13. Haynes R.B., McKibbin K.A., Kanani R., Brouwers M.C., Oliver T. (1997) Interventions to Assist Patients to Follow Prescriptions for Medications. Oxford: The Cochrane Collaboration. Update Software.
14. Horne R. (1997) Representation of medication and treatment: advances in theory and measurements. In: Petrie R, Weinlan J, eds. (1997) Perceptions of Health and Illness: Current Research and Applications. London: Harwood Academic, 155-188.
15. Donovan J.L. (1995) Patient decision making. The missing ingredient in compliance research. // International Journal of Technology Assessment in Health Care, 11, 443±445.
16. Steiner A., Vetter W. (1994) Patient-Compliance/non-Compliance, bestimmende Faktoren, Artz-PatientInteraktion. Schweizerische Rundschau fur Medizin Praxis, 83, 889±889.
17. Marinker M. (1997) From Compliance to Concordance. Achieving Shared Goals in Medicine Taking. London: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
18. Haynes B., Taylor D.W., Sackett D.L. (1979) Compliance in Health Care. Baltimore: The John Hopkins University Press.
19. Kaplan H.I., Greenfield S., Ware J.E. Jr. Assessing the effects of physician-patient interactions on the outcomes of chronic disease. // Med. Care. 1989. Vol. 27. № 3. Suppl. P. S110—S127.
20. Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Проблема комплаенса в клинической психиатрии. // Психиатрия и психофармакотерапия. 2004. Т. 6. № 4. С. 2—10.
21. Geller J.L. State hospital patients and their medication — do they know what they take? // Am. J. Psychiatry. 1982. Vol. 139. № 5. P. 611—615.
22. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to Medication. // N Engl J Med 2005;353:487-97.
23. Cegala D.J., Marinelli T., Post D. The Effects of Patient Communication Skills Training on Compliance. // Arch Fam Med. 2000;9:57-64.
24. Coral Sirdifield, Sibyl Anthierens, Hanne Creupelandt, Susan Y Chipchase, Thierry Christiaens and Aloysius Niroshan Siriwardena. General practitioners' experiences and perceptions of benzodiazepine prescribing: systematic review and meta-synthesis. // BMC Family Practice. 2013, 14:191. <http://www.biomedcentral.com/1471-2296/14/191>.
25. Gazmararian J.A., Kripalani S., Miller M.J., Echt K.V., Ren J., Rask K. Factors associated with medication refill adherence in cardiovascular-related diseases Journal of General Internal Medicine, December 2006, Volume 21, Issue 12, pp 1215-1221.
26. Sencan N.M., Wertheimer A.I., Levine C.B. What determines the duration of patient medication compliance in patients with chronic disease: are we looking in the wrong place? Southern Med Review 4(2), 50-54, 2011.
27. Vermeire E., Hearnshaw H., Van Royen P. and Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review (REVIEW ARTICLE). //Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2001) 26, 331-342.
28. Carol D. Tamparo, Wilburta Q. Lindh. Therapeutic Communications for Health Care Paperback — July 24, 2007.
29. Demyttenaere K. Compliance during treatment with antidepressants // J. Affect. Disord. 1997. Vol. 43. № 1. P. 27—39. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. // N Engl J Med. 2005;353:487—497.
30. Epstein R.M., Borrell F., Caterina M. Communication and mental health in primary care. In New Oxford Textbook of Psychiatry (Edrs. Gelder MG, Lopez-Ibor JJ, Andreasen NC), Oxford University Press, 2000.
31. Sankar P. Communication and Miscommunication in Informed Consent to Research. // Medical Anthropology Quarterly 18(4): 429-446.
32. Baumann M., Baumann C., Le Bihan E., Chau N. How patients perceive the therapeutic communications skills of their general practitioners, and how that perception affects adherence: use of the TCom-skill GP scale in a specific geographical area. // BMC Health Services Research. 2008, 8:244.
33. Gruppo di lavoro IFAD. The knowledge of patients on the drug therapies at discharge [Article in Italian]. // Assist Inferm Ric. 2009 Oct-Dec;28(4):176-82.
34. Shakib S., George A. Writing the prescription and informing the patient. // Aust Fam Physician. 2003 Sep;32(9):702-4.

Качество жизни и индекс полезности для здоровья при разных формах гипогликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа, получающих базис-болюсную терапию инсулином

Ионова Т.И.^{1,2}, Никитина Т.П.^{1,2}, Курбатова К.А.²

¹ — ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», г. Москва

² — РОО «Межнациональный центр исследования качества жизни», г. Санкт-Петербург

Резюме. В статье представлены результаты анализа данных наблюдательной программы «Показатели качества жизни, симптомы гипогликемии и удовлетворенность лечением у больных сахарным диабетом второго типа, получающих базис-болюсную терапию инсулином» с участием 1000 больных СД-2 из десяти регионов России. Целью работы было исследование качества жизни больных СД-2 при разных формах гипогликемии на фоне инсулинотерапии, изучение распределения больных согласно степени снижения интегрального показателя качества жизни при разных формах гипогликемии, а также определение индекса полезности для здоровья (U_t) при разных формах гипогликемии. Показатели качества жизни у больных СД-2, испытывавших эпизоды гипогликемии, ниже, чем у больных без гипогликемии. У больных с тяжелыми и ночными эпизодами гипогликемии зарегистрированы самые выраженные нарушения качества жизни; большинство больных данной группы имели критическое или значительное снижение интегрального показателя (ИП) качества жизни. На основании данных реальной клинической практики получены значения ИП для здоровья при отсутствии гипогликемии и при разных формах гипогликемии. Полученные значения ИП могут быть использованы в фармакоэкономическом анализе для расчёта QALY.

Ключевые слова: сахарный диабет второго типа, гипогликемия, качество жизни больных, индекс полезности для здоровья, наблюдательное исследование, обсервационное исследование, EQ-5D, SF-6D, HUI, QALY

Quality of life and health utility index in type 2 diabetes mellitus patients with various forms of hypoglycemia receiving basal-bolus insulin therapy

Ionova T.I.^{1,2}, Nikitina T.P.^{1,2}, Kurbatova K.A.²

¹ — Pirogov National Medical-Surgical Center, Moscow, Russian Federation;

² — Multinational Center of Quality of Life Research, Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract. Analysis of the results of observational program «Quality of life, symptoms of hypoglycemia and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes receiving basal-bolus insulin therapy» are presented. One thousand patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) from ten regions of Russia were included in the above program. The quality of life of DM2 patients with different forms of hypoglycemia on insulin therapy and their distribution according to the grades of quality of life impairment were studied; the health utility index (U_t) for various forms of hypoglycemia was determined. Quality of life in DM2 patients with hypoglycemia was lower than in those without hypoglycemia. Patients with severe and nocturnal hypoglycemia episodes recorded the expressed disturbances in quality of life; the majority of patients in this group had critical or severe quality of life impairment. On the basis of real-world practice data, the values of health utility index for patients with and without hypoglycemia were determined. The obtained values of health utility index can be used to calculate QALY in pharmacoeconomic analysis.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, hypoglycemia, quality of life, health utility index, observational study, EQ-5D, SF-6D, HUI, QALY

Автор, ответственный за переписку:

Курбатова Кира Александровна — руководитель отдела биостатистики РОО «Межнациональный центр исследования качества жизни», Санкт-Петербург, 191014, ул. Артиллерийская, д. 1А, оф. 152, +7 962 727-10-29, qlife@rambler.ru

Введение

При выборе программ лечения больных сахарным диабетом второго типа (СД-2) применение фармакоэкономического анализа исключительно актуально, так как ведение данной многочисленной категории больных требует больших экономических затрат. Принципиальным в алгоритме лечения СД-2 является раннее назначение инсулина как наиболее эффективного сахароснижающего препарата и дальнейшая своевременная интенсификация инсулинотерапии путем адекватного увеличения дозы базального инсулина и добавления при необходимости прандиального инсулина (базис-болюсная инсулинотерапия) [1, 2]. В данном случае для проведения точного и корректного фармакоэкономического анализа помимо учёта затрат на лечение заболевания необходимо учитывать затраты на лечение побочных эффектов терапии [3]. Одним из серьезных побочных эффектов инсулинотерапии является гипогликемия, наличие которой, безусловно, негативно сказывается на качестве жизни пациента [4—6].

В современных видах фармакоэкономического анализа при определении эффекта лечения используют информацию о качестве жизни. В настоящее время одним из перспективных методов фармакоэкономического анализа является метод «затраты-полезность», в котором в качестве меры полезности используют сохраненные годы качественной жизни или годы жизни с поправкой на ее качество — QALYs (quality-adjusted life years) [7—12]. Годы жизни с поправкой на качество QALYs представляют собой продолжительность жизни индивидуума с учетом качества жизни и включают в себя два компонента: количество прожитых лет и качество жизни. Использование метода «затраты-полезность» позволяет при оценке эффективности лечебных мероприятий учесть, в том числе, мнение больного, что предопределяет его преимущество по сравнению с другими методами фармакоэкономического анализа [13—15].

Для расчёта QALY в качестве меры качества жизни используют полезность для здоровья, так называемый индекс полезности Ut . Полезность (или утилитарность, utility) для здоровья выражает состояние здоровья (health state) человека, которое определяется его предпочтениями, и измеряется значениями от 0 до 1, где 0 обычно равносильно смерти, а 1 — состоянию совершенного или наилучшего здоровья. Существует несколько способов определения индекса полезности Ut [13, 16]. В отечественном здравоохранении для определения индекса полезности Ut наиболее приемлемым является применение опросников качества жизни. К опросникам, которые могут быть использованы для определения индекса полезности Ut , относятся — Euro QoL Index (EQ-5D), SF-6D и Health Utility Index (HUI) [17—19].

Опросник SF-6D создан на основе шкал опросника SF-36 [20]. В результате шкалирования получается одно значение, которое может рассматриваться в качестве индекса полезности. Получение данных по опроснику SF-6D может быть проведено с использованием данных опросника SF-36. В связи с тем, что опросник SF-36 является стандартизированным и наиболее часто используемым в отечественном здравоохранении общим опросником качества жизни и широко применяется у больных сахарным диабетом [7, 21], для определения индекса полезности Ut целесообразно использовать данные этого опросника для получения значений опросника SF-6D. Таким образом, для получения индекса полезности Ut в отечественных исследованиях предпочтительным является использование опросника SF-6D.

Работы по изучению качества жизни больных и определению индекса полезности при разных формах гипогликемии немногочисленны. В зарубежных работах при расчете негативного влияния тех или иных эпизодов гипогликемии на качество жизни и, соответственно, на индекс полезности Ut с использованием опросников качества жизни моделировали ситуации с разного рода допущениями [17, 22—24]. На основании гипотетически выбранных вариантов ответов опросника определяли значения качества жизни при тех или иных эпизодах гипогликемии и на основании этих значений рассчитывали Ut . Значения, полученные разными исследователями, отличаются, и использовать их при проведении фармакоэкономических расчётов следует с осторожностью [22—25]. В отечественных работах при моделировании эффективности терапии сахарного диабета пользовались указанными выше данными зарубежных исследований.

Цель работы

Цель данной работы — исследовать качество жизни больных СД-2 и определить индекс полезности для здоровья при разных формах гипогликемии на фоне инсулинотерапии. Отдельной задачей исследования было изучение распределения больных согласно степени снижения интегрального показателя качества жизни при разных формах гипогликемии.

Получение индекса полезности Ut при разных формах гипогликемии позволит рассчитать значения QALY, проводить фармакоэкономические анализы на качественно другом уровне и использовать эти данные для оценки медицинских технологий в России.

Методы

Анализ проводили на основании данных наблюдательной программы «Показатели качества жизни, симптомы гипогликемии и удовлетворенность лечением у больных сахарным диабетом второго типа,

получающих базис-болюсную терапию инсулином» (2012—2014 гг.). В данной программе участвовали пациенты из десяти регионов России: Ленинградской области, Уфы, Самары, Екатеринбурга, Воронежа, Челябинска, Томска, Краснодара, Хабаровска, Вологды (по 100 человек из каждого региона). Всего в программу включены 1000 больных СД-2. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Мужчины/женщины, n	265 (26%)/ 735 (74%)
Средний возраст (станд. откл.; диапазон)	61,1 года (8,5; 29—84 года)
Средняя длительность заболевания (станд. откл.; диапазон)	12,4 года (6,9; 0,6—48,2 года)
Средняя длительность инсулинотерапии (станд. откл.; диапазон)	5 лет (4,2; 0,5—33 года)
Избыточный вес/ожирение, n (%)	920 (92)
Наличие поздних осложнений, n (%)	900 (90)
• диабетическая сенсорная нейропатия, n (%)	832 (92,4)
• диабетическая ретинопатия, n (%)	602 (66,9)
Среднее значение HbA_{1c} , % (станд. откл., диапазон)	8,3 (1,4; 4,2—15,0)

Подавляющее большинство пациентов были старше 50 лет (90%). 419 (42%) пациентов получали инсулинотерапию 5 и более лет. Средний уровень HbA_{1c} составил 8,3% и был сходным у пациентов в разных регионах. В программу включали пациентов без гипогликемии и с разными её формами. Информацию о наличии гипогликемии за прошедший месяц получали на основании данных дневников самоконтроля пациентов (~86% пациентов вели дневники) и последних результатов анализов крови. У 631 (63,1%) больных зарегистрированы эпизоды гипогликемии; из них у 375 (37,5%) были легкие эпизоды, у 26 (2,6%) больных — тяжёлые, у 210 (21%) больных — ночные, у 20 (2%) человек — и тяжёлые (дневные), и ночные эпизоды гипогликемии.

Обследовали больных однократно при очередном плановом визите к эндокринологу: врачи регистрировали социо-демографическую и клиническую информацию; пациенты заполняли общий опросник качества жизни SF-36. Анализировали данные по следующим шкалам опросника SF-36: ФФ — физическое функционирование, РФФ — ролевое физическое функционирование, Б — боль, ОЗ — общее здоровье; Ж — жизнеспособность, СФ — социальное функционирование, РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование, ПЗ — психическое здоровье. На основании шкал опросника SF-36 методом интегральных профилей определяли интегральный показатель (ИП) качества жизни. ИП качества жизни выражали в условных единицах от 0 до 1. Для определения степени снижения ИП качества жизни больного проводили

сравнение значения ИП качества жизни каждого пациента со средним значением ИП качества жизни в группе условно-здоровых респондентов соответствующего пола и возраста (нИП). Выделяли следующие градации снижения ИП качества жизни: отсутствие снижения (нет различий в значении ИП больного и нИП); незначительное (снижение ИП качества жизни <25% от нИП); умеренное (снижение ИП качества жизни 25—50% от нИП); значительное (снижение ИП качества жизни 51—75% от нИП); критическое (снижение ИП качества жизни >75% от нИП) [7].

Индекс полезности для здоровья Ut при разных формах гипогликемии определяли с помощью опросника SF-6D на основании данных SF-36. Опросник SF-6D был разработан на базе SF-36v2 специально для решения задач фармакоэкономического анализа [26]. Опросник состоит из 11 вопросов опросника SF-36 v2, формирующих 6 шкал: физическое функционирование, ролевое участие, социальное функционирование, боль, психическое здоровье, жизнеспособность. Значения шкал опросника SF-6D пересчитывают в индекс по алгоритму, разработанному авторами, с использованием нормативных показателей Великобритании [27]. Проведенные в других странах исследования показали пригодность использования алгоритма расчета SF-6D на основании данных SF-36 с использованием процедуры шкалирования, которая предложена авторами и в которой применены нормативные показатели Великобритании [28, 29].

Статистический анализ. Данные представлены в виде количества наблюдений в группе, среднего арифметического значения. Для характеристики распределения проведен анализ данных с использованием тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Выбор критерия проверки статистической значимости различий между анализируемыми показателями основывался на характере распределения данных. Оценку статистической значимости при сравнении групп с учетом влияния определенных факторов на показатели качества жизни использовали группу методов «общие линейные модели». Клинически значимые различия определяли на основании величины эффекта (effect size, ES) — разности между средними показателями в группах, деленной на стандартное отклонение. Использовали следующие градации величины эффекта: 0—<0,2 — нет эффекта; 0,2—<0,5 — малый эффект; 0,5—<0,8 — средний эффект; $\geq 0,8$ — большой эффект.

Средний индекс полезности для каждой группы рассчитывали с учетом пола, возраста, сопутствующих заболеваний, поздних осложнений, гликированного гемоглобина (группа методов «общие линейные модели»).

Все тесты были двусторонними, уровень статистической значимости $p > 0,05$. Статистическая мощность критериев не менее 0,80. Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения: Statistica 10.0.

Этические вопросы. Исследование выполнено в соответствии с требованиями GCP. Исследование одобрено Этическим комитетом Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова (19 сентября 2012 г., протокол заседания №66). Подписанные бланки согласия больного на сбор данных о состоянии его здоровья (информированное согласие пациента на участие в исследовании) хранятся в исследовательском учреждении (РОО «Международный центр исследования качества жизни», Санкт-Петербург).

Результаты и обсуждение

Показатели качества жизни у больных СД-2 при разных формах гипогликемии

На рис. 1 представлены средние показатели качества жизни у больных СД-2 без гипогликемии и с разными формами гипогликемии.

Из рис. 1 видно, что показатели качества жизни у пациентов с гипогликемией ниже, чем у пациентов, не испытывавших за последний месяц гипогликемии. Значение ИП качества жизни у больных СД-2 при отсутствии за последний месяц эпизодов гипогликемии составило 0,30. Самые низкие показатели качества жизни в группе пациентов с эпизодами тяжелой и ночной гипогликемии. ИП качества жизни в данной группе составляет 0,11. Показатели качества жизни у пациентов с эпизодами только легкой гипогликемии выше, чем в других группах; ИП качества жизни в этой группе — 0,27. ИП качества жизни у па-

циентов с эпизодами тяжелой гипогликемии — 0,20; у пациентов с эпизодами ночной гипогликемии — 0,24. У пациентов с эпизодами тяжелой и ночной гипогликемии показатели статистически значимо ниже по всем шкалам опросника: ФФ, РФФ ($p=0,01$), Б, ОЗ, Ж, РЭФ ($p<0,001$), СФ, ПЗ ($p<0,05$), а также по ИП качества жизни ($p<0,001$), по сравнению с пациентами, испытывавшими легкие эпизоды гипогликемии; различия между группами клинически значимые средней силы или большие по величине эффекта, $ES=0,64-0,91$. Пациенты с тяжелыми эпизодами гипогликемии по большинству шкал опросника имели показатели качества жизни ниже, чем пациенты с легкими эпизодами гипогликемии: клинически значимые различия — по шкалам РФФ, Б, ОЗ, Ж, ПЗ и СФ (величина эффекта малой или средней силы, $ES=0,22-0,51$); статистически значимые различия — для шкалы ПЗ ($p=0,01$).

Для изучения влияния формы гипогликемии на качество жизни больных СД-2 был проведен многофакторный анализ. При анализе учитывали такие факторы как *наличие/отсутствие поздних осложнений, наличие/отсутствие сопутствующих заболеваний, пол и возраст* пациентов. Установлено, что форма гипогликемии оказывает значимое влияние на качество жизни больных СД-2. Статистически значимое влияние *формы гипогликемии* выявлено на большинстве шкал (за исключением ФФ) и на ИП качества жизни, $p<0,05$.

На рис. 2 представлено распределение больных при разных формах гипогликемии в зависимости от степени снижения ИП качества жизни.

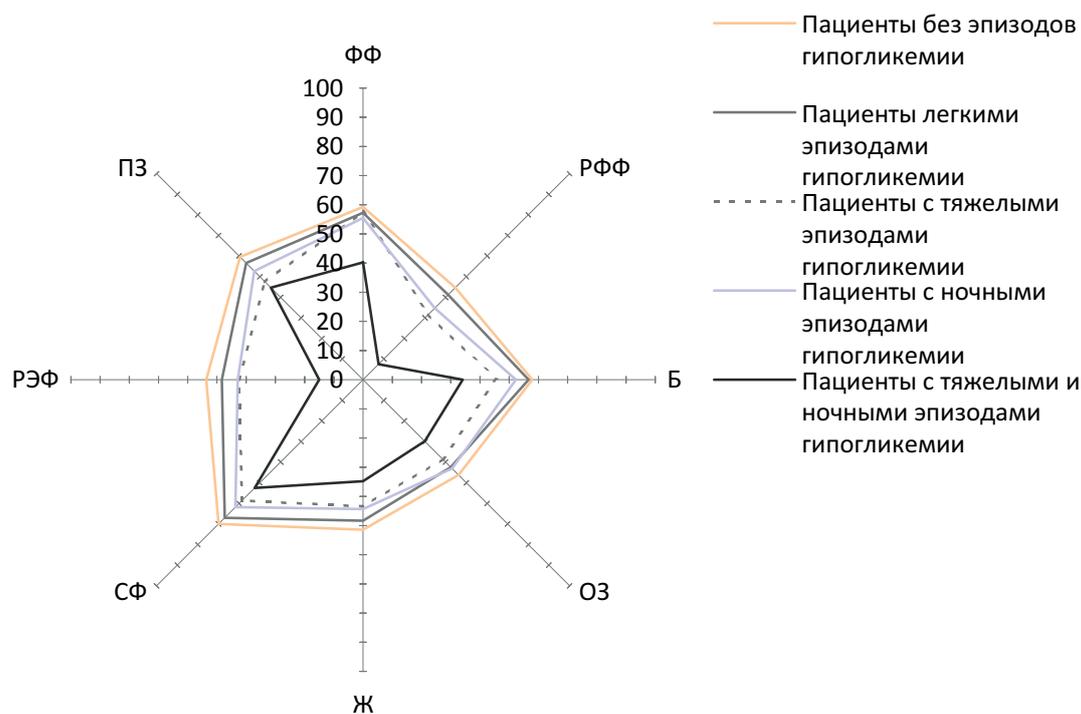


Рис. 1. Средние показатели качества жизни у больных СД-2 при разных формах гипогликемии

Выявлена статистически значимая связь между формой гипогликемии и степенью снижения ИП качества жизни ($p=0,001$). В группе больных с эпизодами тяжелой и ночной гипогликемии существенно больше доля пациентов с критическим и значительным снижением ИП качества жизни (75%) и меньше доля пациентов, не имеющих снижения ИП качества жизни (10%).

Таким образом, показатели качества жизни у больных СД-2, испытывавших эпизоды гипогликемии, ниже, чем у больных СД-2 без гипогликемии. Профиль качества жизни у больных, имеющих гипогликемию, характеризуется большей компрессией по сравнению с профилем качества жизни у больных без гипогликемии. Показатели качества жизни у пациентов с легкой гипогликемией и у пациентов, не испытывавших гипогликемии, отличались незначительно. Самые выраженные нарушения качества жизни зарегистрированы у больных, у которых имелись эпизоды тяжелой и ночной гипогликемии. Большинство больных, у которых были эпизоды тяжелой и ночной гипогликемии, имели критическое или значительное снижение ИП качества жизни

Индекс полезности для здоровья (Ut) у больных СД-2 при разных формах гипогликемии

Расчёт индекса полезности для здоровья Ut при разных формах гипогликемии и вычисление снижения индекса полезности (ΔUt , disutility) вследствие лёгкого, тяжёлого или ночного эпизода гипогликемии проводили по следующему алгоритму:

1. Для каждого пациента определяли индекс полезности Ut по опроснику SF-6D с помощью специально разработанной процедуры скоринга ответов опросника SF-36.

2. Из выборки 1000 пациентов были сформированы 4 группы больных:

- группа 1 — пациенты, не испытывающие за прошедший месяц гипогликемии
- группа 2 — пациенты, испытывавшие за прошедший месяц один эпизод легкой гипогликемии
- группа 3 — пациенты, испытывавшие за прошедший месяц один эпизод тяжелой гипогликемии
- группа 4 — пациенты, испытывавшие за прошедший месяц один эпизод ночной гипогликемии

3. Средний индекс полезности для каждой группы рассчитывали с учетом пола, возраста, сопутствующих заболеваний, поздних осложнений, гликированного гемоглобина (группа методов «общие линейные модели»).

4. Снижение индекса полезности (ΔUt) вследствие легкого эпизода гипогликемии определяли как разность средних индексов полезности групп 1 и 2, снижение индекса полезности (ΔUt) вследствие тяжелого эпизода гипогликемии — разность средних индексов полезности групп 1 и 3, снижение индекса полезности (ΔUt) вследствие ночного эпизода гипогликемии — разность средних индексов полезности группы 1 и 4.

Средние значения индекса полезности в группах пациентов с разными формами гипогликемии и в

группе без гипогликемии представлены в табл.2.

Как видно из табл. 2, индекс полезности для группы больных СД-2 без эпизодов гипогликемии за прошедший месяц составляет 0,680. Для пациентов, испытывающих те или иные формы гипогликемии за прошедший месяц, индекс полезности был ниже и варьировал от 0,668 (группа 2) до 0,595 (группа 3). Самое низкое значение индекса полезности — в группе больных, испытывавших один эпизод тяжелой формы гипогликемии за прошедший месяц — 0,595.

Значения ΔUt вследствие эпизодов легкой, тяжелой и ночной гипогликемии даны в табл. 3.

Как видно из табл. 3, снижение индекса полезности ΔUt вследствие эпизода лёгкой гипогликемии составляет 0,012. Это свидетельствует о том, что при наличии у пациента одного эпизода легкой гипогликемии за прошедший месяц индекс полезности для здоровья снижается на 0,012. Снижение индекса полезности ΔUt вследствие эпизода тяжёлой гипогликемии — 0,085, что указывает на то, что при наличии у пациента одного эпизода тяжёлой гипогликемии за прошедший месяц индекс полезности для здоровья снижается на 0,085. Снижение индекса полезности ΔUt вследствие эпизода ночной гипогликемии составляет 0,023 и говорит о том, что при наличии у пациента одного эпизода ночной гипогликемии за прошедший месяц индекс полезности снижается на 0,023.

Таким образом, получены значения индекса полезности у больных СД-2 на фоне инсулинотерапии, не имеющих эпизодов гипогликемии и при разных формах гипогликемии, а также рассчитаны величины их снижения вследствие эпизодов легкой, тяжёлой и ночной гипогликемии.

Выводы

— Наличие гипогликемии является серьезной проблемой для больных СД-2, получающих инсулинотерапию. Показатели качества жизни у больных СД-2, испытывавших эпизоды гипогликемии, ниже, чем у больных СД-2 без гипогликемии. Профиль качества жизни у больных, имеющих гипогликемии, характеризуется большей компрессией по сравнению с профилем качества жизни у больных без гипогликемии. На показатели качества жизни оказывает влияние форма гипогликемии. Показатели качества жизни у пациентов с легкой гипогликемией и у пациентов, не испытывавших гипогликемии, отличаются незначительно. Самые выраженные нарушения качества жизни зарегистрированы у больных, у которых имелись эпизоды тяжелой и ночной гипогликемии — в этой группе больных обнаружено существенное снижение физического, психологического и социального функционирования; большинство больных данной группы имели критическое или значительное снижение ИП качества жизни. У пациентов с тяжелой гипогликемией показатели ролевого физического функционирования, боли,

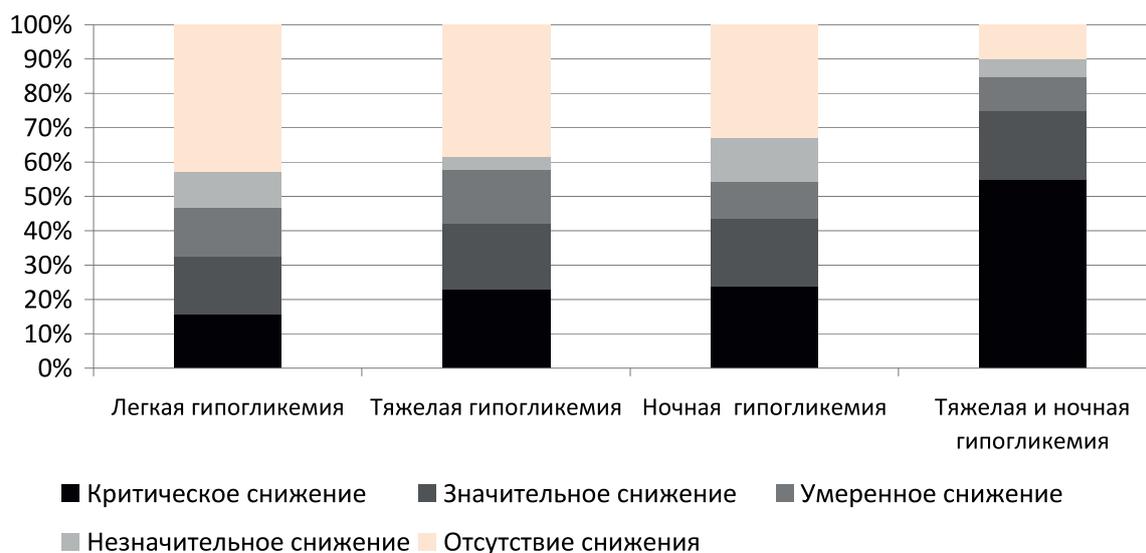


Рис. 2. Распределение больных СД-2 при разных формах гипогликемии в зависимости от степени снижения ИП качества жизни

Таблица 2

Средние значения индекса полезности в группах

№ группы	Наименование группы	n	Ut
1	Пациенты, не испытывавшие гипогликемии за прошедший месяц	108	0,680
2	Пациенты, испытывавшие один эпизод легкой гипогликемии за прошедший месяц	135	0,668
3	Пациенты, испытывавшие один эпизод тяжелой гипогликемии за прошедший месяц	18	0,595
4	Пациенты, испытывавшие один эпизод ночной гипогликемии за прошедший месяц	32	0,657

Таблица 3

Снижение индекса полезности (ΔUt) вследствие эпизодов легкой, тяжелой и ночной гипогликемии

Событие	ΔUt
Эпизод лёгкой гипогликемии	0,012
Эпизод тяжёлой гипогликемии	0,085
Эпизод ночной гипогликемии	0,023

общего здоровья, жизнеспособности, психического здоровья и социального функционирования значимо ниже, чем у пациентов с легкой гипогликемией.

— На основании данных реальной клинической практики у больных СД-2, получающих инсулинотерапию, получены значения индекса полезности для здоровья Ut при отсутствии гипогликемии и при разных формах гипогликемии. Индекс полезности у больных СД-2 без эпизодов гипогликемии за прошедший месяц выше, чем у больных, имеющих гипогликемии, и составляет 0,680. В группе больных, испытывавших эпизоды тяжелой формы гипогликемии, определено самое низкое значение индекса полезности, которое составило 0,595.

— Полученные значения индекса полезности Ut у больных СД-2 при разных формах гипогликемии на фоне инсулинотерапии могут быть использованы в фармакоэкономическом анализе для расчёта QALY. Данные значения полезности для здоровья получены в

рамках проспективного исследования качества жизни больных с разными формами гипогликемии и могут быть использованы для более точного и корректного определения QALY при разных формах гипогликемии и расчета снижения QALY за счет гипогликемии. Кроме того, еще одним важным преимуществом настоящей работы является получение данных в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации. Таким образом, значения полезности для здоровья получены для популяции больных в рамках исследования в стране, в которой в дальнейшем будут проведены фармакоэкономические расчёты.

Конфликт интересов

В анализе использованы данные, полученные в рамках программы, выполненной при поддержке компании «НовоНордиск», однако это не оказало влияния на результаты исследования.

Литература

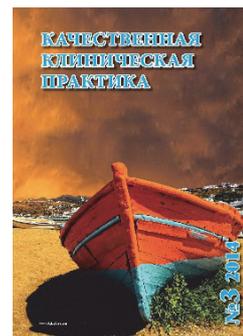
1. *Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. *Diabetes Care.* 2012; 35(6): 1364—1379.
2. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа (клинические рекомендации). *Сахарный диабет.* 2010; 5: 9—16.
3. *Колбин А.С.* Фармакоэкономика базально-болюсной инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа. *Практическая фармакоэкономика. Эндокринология (научный сборник)* Под ред. Р.У. Хабриева. 2011, ООО Издательство «Р-Врач»: 67—75.
4. *Майоров А.Ю., Мельникова О.Г.* Клинические и психологические аспекты гипогликемии при сахарном диабете. *Сахарный диабет.* 2010;(3):46—50.
5. *Davis R.E., Morrissey M., Peters J.R. et al.* Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21(9):1477—1483.
6. *Henderson J.N., Allen K.V., Deary I.J. et al.* Hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabet Med.* 2003;20(12):1016—1021.
7. *Новик А.А., Ионова Т.И.* Руководство по исследованию качества жизни в медицине (3-е изд., перераб. и дополненное), под ред. академика РАМН Ю.Л. Шевченко. М.: РАЕН, 2012.
8. *Язудина Р.И., Куликов А.Ю., Литвиненко М.М.* QALY: история, методология и будущее метода. *Фармакоэкономика.* 2010; 3 (1): 7—11.
9. *Methods for the Analysis of Costs and Cost-Effectiveness in Randomized Studies* [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ispor.org/OpenSourceIndex/cached/www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/costgrnt.PDF> (дата обращения: 01.06.2012).
10. *National Institute for Health and Clinical Excellence.* Available from: www.nice.org.uk. [Accessed March 7, 2010]
11. *Dawson D., Gravelle H., O'Mahony M., et al.* Developing new approaches to measuring NHS outputs and productivity. Summary report// CHE Research Paper 6. York, UK: Center for Health Economics, The University of York.
12. *Weinstein M.C., Torrance G., McGuire A., et al.* QALY: The basics. *Value in Health.* 2009;12: 5—9.
13. *Mehrez A., Gafni A.* Quality-adjusted life years, utility theory, and healthy-years equivalents. *Med Decis Making.* 1989;9: 142—149.
14. *American College of Physicians.* Information on cost-effectiveness: an essential product of a national comparative effectiveness program. *Ann Intern Med.* 2008; 148: 956—961.
15. *Erik Nord.* The Person Trade-Off Approach to Valuing Health Care Programs, 1994.
16. *Kaplan, Robert M.* Utility assessment for estimating quality-adjusted life years. *Valuing health care: Costs, benefits, and effectiveness of pharmaceuticals and other medical technologies.* 1995; 31—60. Retrieved 2014-05-06.
17. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.* Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada. 3rd. ed. Ottawa: The Agency; 2006. Available: http://www.cadth.ca/media/pdf/186_EconomicGuidelines_e.pdf (accessed 2007 Feb 9).
18. *Sullivan P.W., Ghushchyan V.* Preference-based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making.* 2006; 26(4): 410—420.
19. *Fanshel S., Bush J.W.* A health status index and its application to health service outcomes. *Oper Res.* 1970;18:1021—1066.
20. *Brazier J., Usherwood T., Harper R., Thomas K.* Deriving a preference-based single index from the UK SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol.* 1998, 58: 1115—28.
21. *Новик А.А., Ионова Т.И., Гандек Б. и др.* Показатели качества жизни населения Санкт-Петербурга. *Пробл. стандартизации в здравоохран.* 2001. № 4: 22—31.
22. *Clarke P., Gray A., Holman R.* Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making.* 2002; 22(4): 340—349.
23. *Colquitt J.L., Green C., Sidhu M.K. et al.* Clinical and cost effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. London (UK): National Institute of Clinical Excellence (NICE); 2002. Available: <http://www.nice.org.uk/download.aspx?o=38421> (accessed 2006 Sep 19).
24. *Colquitt J.L., Green C., Sidhu M.K. et al.* Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technol Assess (Winch Eng)* 2004; 8(43).
25. *Sullivan P.W., Lawrence W.F., Ghushchyan V.* A national catalog of preference-based scores for chronic conditions in the United States. *Med Care.* 2005; 43(7): 736—749.
26. *Brazier J., Roberts J., Deverill M.* The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ.* 2002, 21: 271—292.
27. *Brazier J.E., Roberts J.* The estimation of a preference-based measure of health from the SF-12. *Med Care.* 2004, 42: 851—859.
28. *Ferreira L.N., Ferreira P.L., Pereira L.N., Brazier J.* An application of the SF-6D to create health values in Portuguese working age adults. *J of Med Economics* 2008, 11: 215—233.
29. *Cruz L.N., Camey S.A., Hoffman J.F., Rowen D.* Estimating the SF-6D value set for a population-based sample of Brazilians. *Value in Health.* 2011, 14: 108—114.

ПОДПИСКА НА 2015 ГОД

Качественная клиническая практика

Рецензируемый медицинский журнал

Публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.



Через редакцию Вы можете оформить подписку на журнал.

Стоимость годовой подписки на 2015 г. 2220 рублей (НДС не облагается).

За дополнительной информацией обращайтесь в отдел подписки ООО «Издательство ОКИ» к Елене Афанасьевой по:

телефону: **+7 (916) 986-04-65**

e-mail: eva88@list.ru

сайт: www.ClinVest.ru

СЧЁТ № ККП/2015

Наименование заказчика (или Ф.И.О.):

ИНН (юрлица):

Адрес доставки с индексом:

Телефон (с кодом города):

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Кол-во	Цена, руб.	Сумма, руб.
1	Годовая подписка на журнал «Качественная клиническая практика» 2015 г.	комплект	1	2 220,00	2 220,00

Итого:

2 220,00

К оплате: *Две тысячи двести двадцать руб. 00 коп.*
НДС не облагается на основании пункта 2, статьи 346.11, глава 26.2 НК РФ

М.п.

Генеральный директор _____

(Белюсов Д.Ю.)

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЁЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ

Получатель: ИНН / КПП 7721253233 / 772101001 ООО «Издательство ОКИ»	Расч. сч. №	40702810838360029819
Банк получателя:	БИК	044525225
В ОАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. Москва	Корр. сч. №	30101810400000000225



Маркет Аксес Солюшенс – это комплекс услуг по продвижению лекарственных средств, медицинского оборудования и медицинских технологий



Миссия:

Выявляя и продвигая новые медицинские технологии, повышать качество оказания медицинской помощи и эффективность системы здравоохранения

Фокус:

- Формирование уникального восприятия ценности продукта
- Позиционирование продукта на рынке
- Определение целевых областей применения
- Эффективное взаимодействие PR

Наши услуги:

- Анализ рынка и системы здравоохранения
- Маркетинговые исследования
- Разработка стратегии
- Регуляторные задачи
- Клинические исследования
- Оценка медицинских технологий
- Определение ценовой политики и целевого финансирования
- Построение эффективных бизнес-процессов для фармацевтических компаний



Мы всегда рады сотрудничеству:

☎ +7 (495) 664-32-70

✉ info@marketaccess.ru

🌐 www.Market-Access-Solutions.ru



Издательство
ОКИ

Контакты:

Тел. +7 (910) 449-22-73

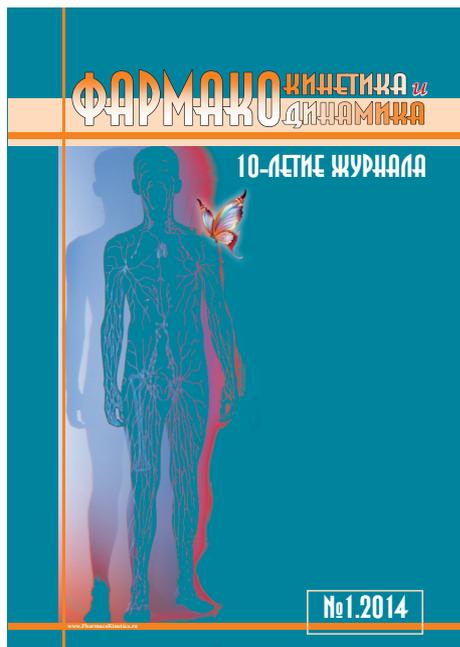
E-mail: clinvest@mail.ru

Сайт: www.Izdat-Oki.ru

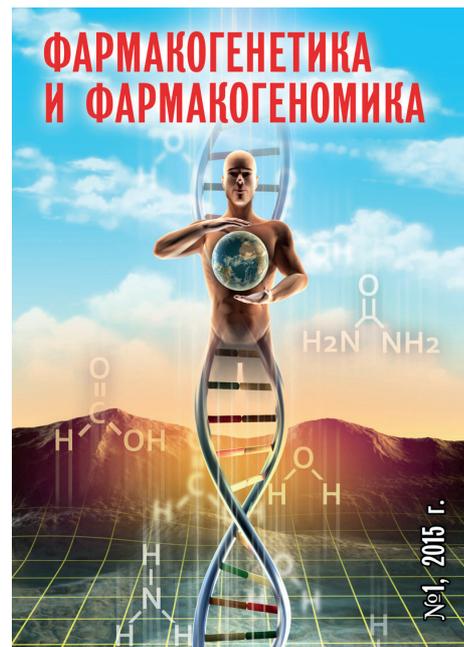
НАШИ ИЗДАНИЯ



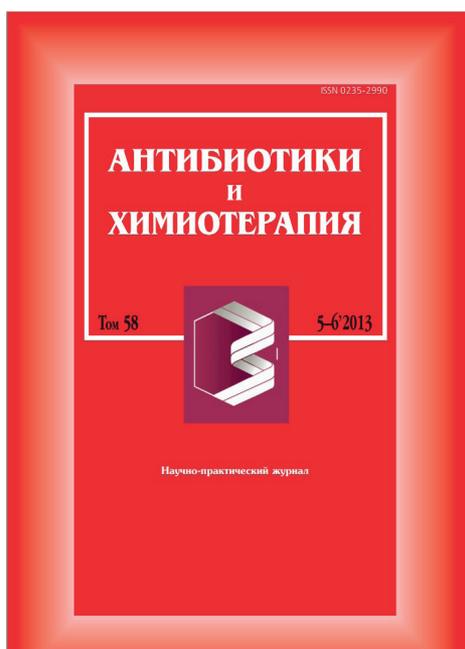
ClinVest.ru



PharmacoKinetics.ru



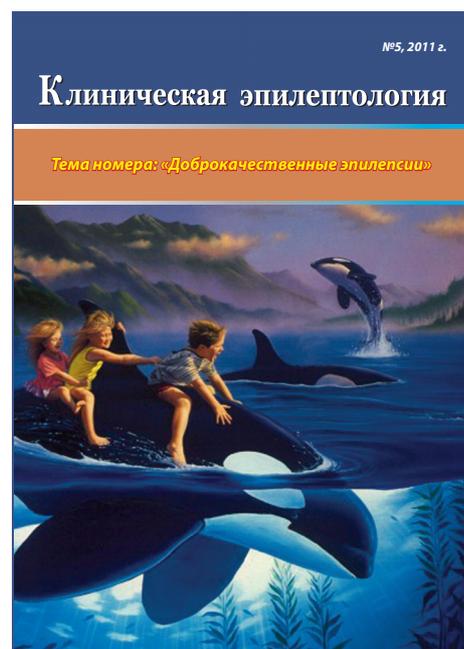
Pharmacogenetics-Pharmacogenomics.ru



Izdat-Oki.ru



Clinical-Pharmacy.ru



EpilepTology.ru

