КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№1
2011 г.

Учредитель:

ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Белоусов Ю.Б.

Зам. главного редактора
Леонова М.В.

Редакционная коллегия:

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

Издательская группа:
Научный редактор: Белоусов Д.Ю.
Дизайн, верстка: Смоленцев А.И.
Подписано в печать: 28.05.2011 г.
Тираж: 3700 экз.

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 несёт 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

Приложения к журналу:
- *«Атеротромбоз»* *www.atherotromboz.ru*
- *«Клиническая эпилептология»* *www.epileptology.ru*
- *«Клиническая фармакокинетика»* *www.pharmakokinetica.ru*
- *«Больничная аптека»* *www.hospital-apteka.ru*

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
10 лет нелёгкого пути...
(*Белоусов Ю.Б.*) 2

ФАРМАКОГЕНЕТИКА
Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике
(*Сычев Д.А.*). 3

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ
Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья лиц пожилого и старческого возраста (обзор литературы)
(*Малыхин Ф.Т.*) 11

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
Основы надлежащей практики неинтервенционных исследований лекарственных препаратов
(*Вольская Е.А.*) 19
Опыт лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей с применением интенсивной химиотерапии: клиническое использование двух модифицированных версий немецкого протокола COALL-92 (1993-2007)
(*Бойченко Э.Г., Петрова Э.М., Белогурова М.Б., Гарбузова И.А., Лившиц М.С., Никитина Е.А., Кулакова Т.Н., Макарова Т.А., Радулеску Г.Г., Викторович Т.Д., Чавпецова Э.Д., Соколова М.М., Шац Л.И., Мартынкевич И.С., Огородникова Ю.С., Зуева Е.Е.*) 25
Критерии эффективности амлодипина при артериальной гипертонии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа путем применения острых лекарственных проб
(Хохлов А. Л., Прохорова Ю. В., Лилеева Е. Г.) 39

ФАРМАКОЭКОНОМИКА
Фармакоэкономическая экспертиза дронедарона при мерцательной аритмии у больных старших возрастных групп
(*Колбин А.С., Курылев А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А.)* 44
Мультифакторный клинико-экономический анализ эффективности применения современных атипичных антипсихотиков у больных с шизофренией
(*Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю.*) 51
Клинико-экономический анализ терапии сосудистой деменции церебролизином
(*Гехт А.Б., Павлов Н.А., Гудкова А.А., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Белоусов Ю.Б., Репьев А.П.*) 58
Вальпроевая кислота: клинико-экономический анализ реальной практики лечения эпилепсии подростков
(*Зырянов С.К., Болдырева С.Р.*) 66
Рандомизированное контролируемое клинико-экономическое исследование применения Прогепара у пациентов с хроническим алкогольным гепатитом
(*Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Философова М.С., Громова О.А., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Белоусов Ю.Б.*) 72
Применение тиоктовой кислоты в терапии диабетической полиневропатии
(*Белоусов Ю.Б., Афанасьева Е.В., Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К.*) 85
Фармакоэкономическое сравнение базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа
(Колбин А. С.) 92
Прогнозирование влияния статинов на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний
(Белоусов Д. Ю., Афанасьева Е. В., Бекетов А. С., Белоусов Ю. Б.) 97
Клинико-экономическая оценка профилактики низкомолекулярными гепаринами венозных тромбоэмболических осложнений в хирургии
(Колбин А. С., Лившиц М. С., Балыкина Ю. Е., Кириенко А. И.) 116

10 лет нелёгкого пути...

В мае 2011 г. журналу «Качественная клиническая практика» исполняется 10 лет, а юбилей — это не только подведение итогов, но и пролог будущего.

Журнал вышел в свет в то время, когда в России только начала широко формироваться культура проведения клинических исследований по GCP, соответствующих принципам доказательной медицины.

Он задумывался как обучающий, научно-исследовательский проект. И до сих пор, материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору не потеряли своей актуальности и используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

За прошедшие годы сформировался устойчивый авторский коллектив, обширный круг читателей и авторитет.

Сегодня, при всём обилии медицинских изданий, нет иного, предлагающего широкий взгляд на проблему изучения лекарств — от разработки до постмаркетинговых исследований.

В настоящее время журнал «Качественная клиническая практика» успешно продолжает линию научных публикаций, заложенных в него ещё при зачатии.

Спасибо всем, кто поддерживал нас все эти годы и продолжает оказывать нам всяческое содействие в работе.

Хотелось бы пожелать редакции твёрдо следовать прекрасным традициям качества статей.

Главный редактор журнала
Белоусов Юрий Борисович

Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике

Д. А. Сычев

Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, отдел клинической фармакогенетики и персонализированной медицины Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦ ЭСМП» Минздравсоцразвития, г. Москва

Введение

Клиническая фармакогенетика — это раздел клинической фармакологии и клинической генетики, изучающий место и роль генетических факторов в формировании ответа организма человека на лекарственные средства (ЛС): эффективность, не эффективность, развитие неблагоприятных побочных реакций (НЛР) [1]. Закономерности, выявляемые фармакогенетикой, позволяют врачу индивидуально подходить к выбору как самих ЛС, так и их доз у каждого конкретного пациента, обеспечивая максимально эффективную и безопасную фармакотерапию [2].

Предметом изучения клинической фармакогенетики выступают особенности генетического аппарата, которые ассоциированы с изменениями фармакологического ответа (генетически детерминированный фармакологический ответ) у пациента. Клиническая фармакогенетика является смежной дисциплиной на стыке клинической фармакологии и клинической генетики [3, 4]. Хотя роль наследственности в формировании индивидуального ответа на ЛС известна давно, понимание механизмов, связывающих генетические особенности пациента с изменением эффективности и безопасности фармакотерапии, стало возможным лишь к настоящему времени, в связи с развитием соответствующих методов молекулярной биологии и реализацией международной программы «Геном человека» [5].

Эти генетические факторы (а по сути, генетические особенности пациента), как правило, представляют собой полиморфные участки генов, продукты которых, так или иначе, участвуют в осуществлении различных фармакокинетических и фармакодинамических процессов [4, 6].

К первой группе относятся гены, кодирующие ферменты биотрансформации и транспортеры, которые осуществляют всасывание, распределение и выведение ЛС из организма. В настоящее время, активно изучается роль генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации лекарственных средств, в частности изоферментов цитохрома Р-450 (CYP2 D6, CYP2 C9, CYP2 C19 и т. д.), ферментов II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы) и транспортеров ЛС (Р-гликопротеин, транспортеры органических анионов и катионов) [4].

Во вторую группу входят гены, кодирующие «молекулы-мишени» ЛС или функционально связанные с данными структурами белки (рецепторы, ферменты, ионные каналы). Также сюда включены гены, продукты которых участвуют в различных патологических процессах (факторы свертывания крови, аполипопротеины, гены системы HLA и т. д.), «против» которых направлена соответствующая фармакотерапия [4].

Выше описанные генетические особенности пациентов, ассоциированные с изменениями фармакологического ответа, выявляются при проведении фармакогенетического тестирования [2].

Фармакогенетический тест — это выявление конкретных генотипов, ассоциированных с изменением фармакологического ответа. В основе таких тестов лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР). При этом в качестве источника ДНК для ПЦР (т. е. генетического материала) используются чаще всего кровь больного или соскоб буккального эпителия [2]. Сбор этого биологического материала у больного не требует предварительной подготовки. Результаты фармакогенетического теста представляют собой идентифицированные генотипы больного по тому или иному полиморфному маркеру. Как правило, врач-клинический фармаколог интерпретирует результаты фармакогенетического теста — формулирует рекомендации по выбору ЛС и его режима дозирования для конкретного пациента. Применение таких тестов позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС и персонализировано подойти к выбору ЛС и его режима дозирования, а иногда и тактику ведения пациентов. Предполагается, что внедрение новых технологий тестирования, основанных на «микрочипах» (*microarray-technology*, ДНК-чипы), позволит определять не отдельные полиморфизмы конкретных генов, а проводить тотальный скрининг сразу всех (или почти всех) аллельных вариантов в геноме человека, ассоциированных с изменением фармакологического ответа на то или иное ЛС, что, собственно, и является задачей фармакогеномики. При этом, в будущем, станет возможным составление т. н.

генетического паспорта пациента. С этих позиций фармакогеномика, рассматриваются как перспективные направления персонализированной медицины будущего [7].

Условия для проведения фармакогенетического тестирования в клинической практике

Отбор пациентов для проведения фармакогенетического тестирования. Фармакогенетическое тестирование особенно показано [2, 4]:

- Пациентам с высоким риском развития НЛР;
- Пациентам с наследственным анамнезом по НЛР.

Требования к ЛС для персонализации, применения которого планируется использование фармакогенетического теста [2, 4]*:*

- ЛС не имеет альтернатив в той или иной клинической ситуации:
- ЛС с большим спектром и выраженностью нежелательных лекарственных реакций (НЛР);
- ЛС должно применяться длительно/пожизненно;
- ЛС имеет узкий терапевтический диапазон
- ЛС эффективно у ограниченного числа пациентов, что особенно актуально для дорогостоящих ЛС.

Требования к фармакогенетическому тесту для использования в клинической практике [2, 4]:

- наличие выраженной ассоциации выявляемого аллельного варианта того или иного гена с изменением фармакологического ответа (развитием НЛР, недостаточной эффективностью или высокой эффективностью);
- фармакогенетический тест должен с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать фармакологический ответ (развитие НЛР, недостаточная эффективность или высокая эффективность);
- должен быть разработан алгоритм применения ЛС, в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования (выбор ЛС, его режима дозирования);
- выявляемый аллельный вариант должен встречаться в популяции с частотой не менее 1 %;
- должны быть доказаны преимущества (в т. ч. и экономические) применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста, по сравнению с традиционным подходом (повышение эффективности, безопасности фармакотерапии и экономическая рентабельность подобного подхода);
- фармакогенетический тест должен быть доступен для врачей и пациентов.

В настоящее время, этим требованиям частично или полностью удовлетворяет ограниченное число фармакогенетических тестов. Ниже приводятся рекомендации по применению в клинической практике фармакогенетических тестов:

- применение которых регламентировано инструкциями по медицинскому применению ЛС, одобренными FDA, EMA, Министерством здравоохранения и социального развития РФ [8];
- применение которых рекомендуется экспертами Европейского научного фонда и одобрено участниками Конференции по фармакогенетике и фармакогеномике в Барселоне в июне 2010 года (опубликованы в марте 2011 года) [9].

Варфарин

Показания для применения фармакогенетического теста:

- Выбор начальной дозы варфарина у пациентов с тромбозами (ТЭЛА, тромбозы глубоких вен и другие венозные тромбозы, артериальные тромбоэмболии, включая эмболический инсульт) и у пациентов с высоким риском тромботических осложнений (постоянная форма фибрилляции предсердий, протезированные клапаны, послеоперационный период, в т. ч. в ортопедической практике).

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.

- CYP2 C9*2 (rs1799853) и CYP2 C9*3 (rs1057910)- аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена CYP2 C9 (кодирует основной фермент биотрансформации варфарина).
- Полиморфный маркер G3673 A (rs9923321) гена VKORC1 (кодирует молекулу-мишень для варфарина — субъединицу 1 витамин К экпоксидредуктазного комплекса).

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота генотипов по CYP2 C9, соответствующих медленным метаболизаторам (носительство аллельных вариантов CYP2 C9*2 и CYP2 C9*3), в российской популяции составляет от 20—35 %, что сопоставимо с европейскими этническими группами [10]. Частота генотипа AA по полиморфному маркеру *G1639 A* гена VKORC1 в российской популяции составляет 13 %, что сопоставимо с европейскими этническими группами [11].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. Однозначно доказано, в т. ч. и в отечественных исследованиях, что носительство аллельных вариантов CYP2 C9*2 и CYP2 C9*3 и генотип *AA* по полиморфному маркеру *G1639 A* ассоциируются с низкими подобранными дозами варфарина, нестабильность антикоагулянтного эффекта, более частыми кровотечениями при его применении [11—16]. Фармакогенетическое тестирование заключается в определении у пациента генотипов по CYP2 C9 и VKORC1.

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования. Для российской популяции пациентов наиболее оптимальным алгоритмом дозирования варфарина на основе результатов фармакогенетического тестирования является формула Gage FB [17, 18]. Выбор начальной дозы варфарина в соответствии с результатами фармакогенетического тестирования может быть рассчитана с помощью on-line-калькулятора

(www.warfarindosin.org) или с помощью модуля «Фармакогенетика» программы PharmSuite (http://pharmsuite.ru): рассчитывается индивидуальная начальная доза варфарина, далее доза препарата подпирается по МНО в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Результаты фармакогенетического тестирования по CYP2 C9 и VKORC1 может прогнозировать диапазон колебания поддерживающей суточной дозы варфарина:

Генотип VKORC1	Генотип CYP2 C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7 мг	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг
AG	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг
AA	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. Использование фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина может способствовать уменьшению сроков подбора его дозы, снижению частоты эпизодов чрезмерной гипокоагуляции в 3 раза, кровотечений в 4,5 раза [19], госпитализаций пациентов по поводу кровотечений и тромботических осложнений а 43 % [20], и в конечном итоге, снижению затрат на лечение примерно на 100 рублей на 1 пациента в месяц [21].

Наличие генетической информации в российской инструкции по медицинскому применению. В разделе «Фармакокинетика» имеется следующая информация: «Пациенты с полиморфизмом фермента CYP2 C9, включая аллели CYP2 C9*2 и CYP2 C9*3, могут иметь повышенную чувствительность к варфарину и повышенный риск развития кровотечений».

Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9]:

- FDA — рекомендация по применению фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина регламентирована в инструкции
- EMA — не регламентировано

Тест включен в Практические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования экспертов Европейского научного фонда (2011) [9].

Клопидогрел

Показания для применения фармакогенетического теста:

- Прогнозирование развития резистентности к клопидогрелу и персонализированный выбор других антиагрегантов у пациентов:
  - с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве;
  - с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса;
  - с другими формами ИБС при непереносимости ацетилсалициловой кислоты;
  - с ишемическим инсультом;
  - с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.

- CYP2 C19*2 (rs4244285) и CYP2 C19*3 (rs4986893)-аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена CYP2 C19 (кодирует основной фермент биотрансформации клопидогрела (пролекарство), который участвует в образовании его активного метаболита, обладающего антиагрегантным эффектом.

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота генотипов по CYP2 C19, соответствующих медленным метаболизаторам (носительство аллельных вариантов CYP2 C19*2 и CYP2 C19*3), в российской популяции составляет 11,4 %, что сопоставимо с европейскими этническими группами.

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. У пациентов, являющихся носителями аллельных вариантов CYP2 C19*2 и CYP2 C19*3, отмечается слабый антиагрегантный эффект клопидогрела в связи с нарушением образования его активного метаболита в печени, что является основой генетически детерминированной резистентности к данному препарату. Клинические последствия данного феномена, состоят в том, что у носителей аллельных вариантов CYP2 C19*2 и CYP2 C19*3, получающих клопидогрел, выше риск сердечно-сосудистых событий, по сравнению с пациентами, не несущими данные аллельные варианты [23].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования. При выявлении у больного носительства CYP2 C19*2 или CYP2 C19*3 (гетерозиготного или гомозиготного носительства) рекомендуется выбрать другой антиагрегант, например, тиклопидин, прасугрел (в России не зарегистрирован), тикагрелол (в России не зарегистрирован) [9].

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. У пациентов, несущих аллельные варианты CYP2 C19*2 или CYP2 C19*3 (гетерозиготного или гомозиготного носительства), применение тиклопидина, прасугрела, тикагрелора вызывают антиагрегантный эффект, сопоставимый с клопидогрелом у пациентов, не несущих данные аллельные варианты [9]. Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору антиагрегантов с традиционным методом применения клопидогрела без предварительного фармакогенетического тестирования.

Наличие генетической информации в российской инструкции по медицинскому применению. В разделе «Пациенты с генетически обусловленным снижением

функции изофермента CYP2 C19» имеется следующая информация: «Ослабление метаболизма с помощью изофермента CYP2 C19 может приводить к уменьшению эффекта клопидогрела. Оптимальный режим дозирования для пациентов с ослабленным метаболизмом с помощью изофермента CYP2 C19 еще пока не установлен».

Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9]:

- FDA — рекомендация по применению фармакогенетического тестирования для персонализации выбора антиагрегантов регламентирована в инструкции
- EMA — не регламентировано

Тест включен в Практические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования экспертов Европейского научного фонда (2011) [9].

Статины

Показания для применения фармакогенетического теста:

- Прогнозирование развития миопатий (в т. ч. и рабдомиолиза) у пациентов, которым планируется применение статинов и персонализированный выбор максимальной дозы статинов.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.

- SLCO1 B1*5 (c.521 T>C, rs4149056)-аллельный вариант (полиморфный маркер) гена SLCO1 B1 (кодирует полипептид, транспортирующий органические анионы, участвующий в выведении статинов печенью в желчь).

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота генотипов по SLCO1 B1, в российской популяции неизвестна, в других европейских этнических группах — 8—20 % [24].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. Носительство аллельного варианта SLCO1 B1*5 ассоциируется с высоким риском развития миопатии, вплоть до рабдомиолиза, при применении статинов: симвастатина, аторвастатина, правастатина, розувастатина [24].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования. При выявлении гетерозиготного (генотип с. 521 TC) или гомозиготного (генотип с. 521 CC) носительства аллельного варианта SLCO1 B1*5 (c.521 T>C) максимальная доза статинов должна быть ниже по сравнению с носителями генотипа с. 521 TT («дикий» тип) [9]:

Препарат	с. 521 TT	с. 521 TC	с. 521 CC
Симвастатин	80 мг/сутки	40 мг/сутки	20 мг/сутки
Аторвастатин	80 мг/сутки	40 мг/сутки	20 мг/сутки
Правастатин	80 мг/сутки	40 мг/сутки	40 мг/сутки
Розувастатин	40 мг/сутки	20 мг/сутки	20 мг/сутки
Флувастатин	80 мг/сутки	40 мг/сутки	80 мг/сутки

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору доз статинов с традиционным методом применения статинов без предварительного фармакогенетического тестирования.

Наличие генетической информации в российской инструкции по медицинскому применению. В инструкциях по медицинскому применению статинов генетической информации нет.

Регуляторный статус теста за рубежом [9]:

- FDA — не регламентировано
- EMA — не регламентировано

Тест включен в Практические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования экспертов Европейского научного фонда (2011) [9].

Тамоксифен

Показания для применения фармакогенетического теста:

- Прогнозирование низкой эффективности тамоксифена у пациенток с постменопаузальным эстроген-позитивным раком молочной железы.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.

- CYP2 D6*3 (rs35742686), CYP2 D6*4 (rs3892097), CYP2 D6*5 (делеция гена), CYP2 D6*6 (rs5030655), CYP2 D6*7 (rs5030867), CYP2 D6*9 (rs5030656), CYP2 D6*10 (rs1065852), CYP2 D6*41 (rs28371725)-аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена CYP2 D6 (кодирует фермент биотрансформации тамоксифена, превращающий его в активный метаболит).

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота носительства аллельного варианта CYP2 D6*4 (гомозиготное и гетерозиготное носительство) в российской популяции составляет до 30 %, в других европейских этнических группах — до 10 % [22].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. Носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2 D6*3, CYP2 D6*4, CYP2 D6*5, CYP2 D6*6, CYP2 D6*7, CYP2 D6*9, CYP2 D6*10, CYP2 D6*41 ассоциируется с замедлением образования активного метаболита тамоксифена (эндоксифена) в печени и низкой эффективностью тамоксифена (короткая длительность ремиссии) у пациенток с постменопаузальным эстроген-позитивным раком молочной железы [25].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования. Выявление как гомозиготного, так и гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов CYP2 D6*3, CYP2 D6*4, CYP2 D6*5, CYP2 D6*6, CYP2 D6*7, CYP2 D6*9, CYP2 D6*10, CYP2 D6*41 прогнозирует низкую эффективность тамоксифена, в таких случаях следует отка-

заться от применения тамоксифена и выбрать ингибиторы ароматазы [9].

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору схем лечения с традиционным методом применения тамоксифена без предварительного фармакогенетического тестирования.

Наличие генетической информации в российской инструкции по медицинскому применению. В инструкциях по медицинскому применению тамоксифена генетической информации нет.

Регуляторный статус теста за рубежом:

- FDA — не регламентировано
- EMA — не регламентировано

Тест включен в Практические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования экспертов Европейского научного фонда (2011) [9].

Иринотекан

Показания для применения фармакогенетического теста:

- Прогнозирование развития нейтропении при применении иринотекана у пацинтов с колоректальном раком.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.

- UGT1 A1*28-аллельный вариант (полиморфный маркер) гена UGT1 A1 (кодирует фермент биотрансформации активного метаболита иринотекана SN-38, превращающий его в неактивный глюкуронид).

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота носительства аллельного варианта UGT1 A1*28 (гомозиготное носительство) в российской популяции не известна, в других европейских этнических группах — до 13 % [26].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. Гомозиготное носительство аллельного варианта UGT1 A1*28 (генотип UGT1 A1*28/*28) ассоциируется с нарушением биотрансформации активного метаболита иринотекана SN-38, накоплением его в организме и высоким риском развития нейтропении и тяжелой диареи [27].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования. При выявлении носительства полиморфизма гена UGT1 A1 (аллельный вариант *UGT1 A1*28*) рекомендуется начинать лечение с минимальных доз препарата- 125 мг/м^2/сутки [27].

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору дозы иринотекана с традиционным методом применения иринотекана без предварительного фармакогенетического тестирования.

Наличие генетической информации в российской инструкции по медицинскому применению. В инструкциях по медицинскому применению иринотекана генетической информации нет.

Регуляторный статус теста за рубежом [8]*:*

- FDA — рекомендация по применению фармакогенетического тестирования для персонализации выбора дозы иринотекана регламентирована в инструкции
- EMA — не регламентировано

Тест не включен в Практические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования экспертов Европейского научного фонда (2011) [9].

Азатиоприн и 6-меркаптопурин

Показания для применения фармакогенетического теста:

- Прогнозирование развития гематологической токсичности при применении азатиоприна и 6-меркаптопурина у пациентов с болезнью Крона или неспецифическим язвенным колитом.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.

- TPMT*2 (c.238 G>C, rs1800462), TPMT*3 A (комбинации rs1142345 и rs1800460), TPMT*3 B (c.460 G>A), TPMT*3 C (rs1142345)-аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена TPMT (кодирует фермент биотрансформации азатиоприна и 6-меркаптопурина до неактивных метилированных метаболитов).

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота носительства аллельных вариантов TPMT*2, TPMT*3 A, TPMT*3 B, TPMT*3 C в российской популяции не известна, в других европейских этнических группах — до 4 % [28].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. Носительство аллельных вариантов TPMT*2, TPMT*3 A, TPMT*3 B, TPMT*3 C ассоциируется с высоким риском развития гематологической токсичности в первую неделю применения азатиоприна или 6-меркаптопурина, назначаемых в стандартных дозах [29].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования. При выявлении гомозиготного носительства аллельных вариантов TPMT*2, TPMT*3 A, TPMT*3 B, TPMT*3 C рекомендуется начинать лечение азатиоприном или 6-меркаптопурина с дозы, составляющей 10 % от стандартной рекомендованной, при гетерозиготном носительстве — 50 % от стандартной рекомендованной [9]. Коррекция дозы азатиоприна или 6-меркаптопурина у таких пациентов должна проводиться с учетом результатов терапевтического лекарственного мониторинга: определения концентрации азатиоприна или 6-меркаптопурина в плазме крови.

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подхода-

ми. Не проводились исследования, сравнивающие фармакогенетический подход к выбору дозы азатиоприна или 6-меркапотпурина с традиционным методом применения препаратов без предварительного фармакогенетического тестирования.

Наличие генетической информации в российской инструкции по медицинскому применению. В инструкциях по медицинскому применению азатиоприна и 6-меркаптопурина генетической информации нет.

Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9]:

- FDA — рекомендация по применению фармакогенетического тестирования или определению активности ТРМТ (фенотипирование) для персонализации выбора дозы азатиоприна и 6-меркапотопурина регламентирована в инструкции
- EMA — не регламентировано

Тест включен в Практические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования экспертов Европейского научного фонда (2011) [9].

Абакавир

Показания для применения фармакогенетического теста:

- Прогнозирование развития синдрома гиперчувствительности при применении абакавира у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.

- HLA-B*5701-аллельный вариант (полиморфный маркер) одного из генов главного комплекса гистосовместимости (HLA).

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота носительства аллельного варианта HLA-B*5701 в российской популяции не известна, в других европейских этнических группах — до 5 % [30].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. Носительство аллельного варианта HLA-B*5701 ассоциируется с развитием синдрома гиперчувствительности при применении абакавира: у 50 % пациентов, несущих аллельный вариант HLA-B*5701 (гомозиготное или гетерозиготное носительство), при применении абакавира развивается синдром гиперчувствительности [30].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования. При выявлении носительства аллельного варианта HLA-B*5701 (гомозиготного или гетерозиготного) следует отказаться от применения абакавира [9].

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. Скрининг пациентов на носительство аллельного варианта HLA-B*5701 позволяет снизить частоту развития синдрома гиперчувствительности при применении абакавира до 0 % [30].

Регуляторный статус теста за рубежом:

- FDA — не регламентировано
- EMA — не регламентировано

Тест включен в Практические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования экспертов Европейского научного фонда (2011) [9].

Такролимус

Показания для применения фармакогенетического теста:

- Персонализация дозирования такролимуса для профилактики развития нейротоксичности у пациентов, на диализе, которым предстоит трансплантация почки или в первый день после трансплантации.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.

- CYP3 A5*3 *(rs776746)*-аллельный вариант (полиморфный маркер) гена CYP3 A5 (кодирует главный фермент биотрансформации такролимуса).

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота носительства аллельного варианта *CYP3 A5*3* в российской популяции не известно, в других европейских этнических группах — от 7 до 30 % [31].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. Носительство аллельного варианта CYP3 A5*3 ассоциируется с развитием нефротоксичности при применении такролимуса с помощью стандартного режима дозирования (в дозе 0,25 мг/кг/сутки) [32].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования. При выявлении генотипа CYP3 A5*3/*3 начальная доза такролимуса должна составлять 0,15 мг/кг/сутки, CYP3 A5*1/*3—0,20 мг/кг/сутки, CYP3 A5*1/*1—0,25 мг/кг/сутки. Генотипирование по CYP3 A5 не заменяет применения терапевтического лекарственного мониторинга (определение концентрации такролимуса в плазме крови) [9].

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами.

Наличие генетической информации в российской инструкции по медицинскому применению. В инструкциях по медицинскому применению такролимуса генетической информации нет.

Наличие генетической информации в российской инструкции по медицинскому применению. Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору дозы такролимуса с традиционным методом применения препаратов без предварительного фармакогенетического тестирования.

Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9]:

- FDA — рекомендация по обязательному применению фармакогенетического тестирования для персонализации выбора дозы такролимуса регламентирована в инструкции

- EMA — рекомендация по обязательному применению фармакогенетического тестирования для персонализации выбора дозы такролимуса регламентирована в инструкции

Тест включен в Практические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования экспертов Европейского научного фонда (2011) [9].

Правила сбора биологического материала для фармакогенетического тестирования

Венозная кровь наливается в специальную пробирку (содержит ЭДТА, выдается лабораторией), закрывается крышкой и тщательно перемешивается (10 переворотов пробирки), на пробирку наклеивается пластырь, на котором указывается фамилия и инициалы пациента. Пробирка с кровью доставляется в лабораторию или замораживается в любой морозильной камере до момента передачи в лабораторию. Транспортировка пробирки с кровью не требует каких-либо охлаждающих средств.

В будущем ожидается увеличение количества фармакогенетических тестов, которые целесообразно использовать в клинической практике для персонализации выбора ЛС и их доз, также как и повышение доступности фармакогенетического тестирования для российских врачей и пациентов.

Литература

1. *Weber W. W.* Pharmacogenetics//Oxford: Oxford University Press, 1997.
2. *Innocenti F.* Pharmacogenomics: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology)//Humana Press, 2005, 224 p
3. *Середенин С. Б.* Лекции по фармакогенетике//М.: МИА, 2004. — 303 с.
4. *Сычев Д. А., Игнатьев И. В., Раменская Г. В., Кукес В. Г.* Клиническая фармакогенетика/Под ред. В. Г. Кукеса, Н. П. Бочкова. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. — 248 с.
5. *Cohen N.* Pharmacogenomics and Personalized Medicine Nadine//Humana Press, 2010, 528 p.
6. *Yan Q.* Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development//Humana Press, 2010, 504 p.
7. Pharmacogenomics/Edited by Rothstein M. A. — New Jersey: Willyliss, 2003. — P. 368.
8. Table of Valid Genomic Biomarkers in the Context of Approved Drug Labels. URL: http//http://www.fda.gov
9. *Becquemont L, Alfirevic A, Amstutz U, Brauch H, Jacqz-Aigrain E, Laurent-Puig P, Molina MA, Niemi M, Schwab M, Somogyi AA, Thervet E, Maitland-van der Zee AH, van Kuilenburg AB, van Schaik RH, Verstuyft C, Wadelius M, Daly AK.* Pharmacogenomics. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. 2010 Jan;12 (1):113—24.
10. *Сычев Д. А., Михеева Ю. А., Кропачева Е. С., Игнатьев И. В., Булытова Ю. М., Раменская Г. В., Добровольский А. Б., Панченко Е. П., Кукес В. Г.* Влияние полиморфизма гена CYP2 C9 на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий.//Клиническая медицина.- 2007.- № 1.- с. 57—60.
11. *Загорская В. Л., Игнатьев И. В., Кропачева Е. С., Михеева Ю. М., Емельянов Н. В., Сычев Д. А., Панченко Е. П., Кукес В. Г.* Полиморфный маркер G3673 A гена VKORC1-новый генетический фактор, ассоциированный с развитием геморрагических осложнений при применении непрямых антикоагулянтов.//Клиническая фармакология и фармакоэкономика.- 2008.- № 1.- 29—33.
12. *Сироткина О. В., Улитина А. С., Тараскина А. Е.* Аллельные варианты CYP2 C9 2 и CYP2 C9 3 гена цитохрома CYP2 C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином.//Российский кардиологический журнал. — 2004. — N 6. — 47—50.
13. *Михеева Ю. А., Кропачева Е. С., Игнатьев И. В., Сычев Д. А., Добровольский О. Б., Панченко Е. П.* Полиморфизм гена цитохрома P4502 C9 (CYP2 C9) и безопасность терапии варфарином.//Кардиология. — 2008. — Том 48, N 3. — 52—57.
14. *Гиляров М. Ю., Генерозов Э. В., Магомадова М. У., Морошкина С. Ю., Погода Т. В., Саркисова Н. Д., Сулимов В. А., Сыркин А. Л.* Факторы, влияющие на дозировку варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий.//Кардиология. — 2008.- Том 48, № 5.- 65—68.
15. *Решетняк Т. М., Кондратьева Л. В., Патрушев Н. Л.* Варфарин при лечении антифосфолипидного синдрома.//Терапевтический архив. — 2007. — Том 79, N 5. — 47—54.
16. *Лифшиц Г. И., Новикова Я. В.* Полиморфные варианты CYP2 C9 и VKORC1 у пациентов с патологией венозной системы нижних конечностей.//Амбулаторная хирургия.- — 2007. — N 4. — 153—154.
17. *Сычев Д. А., Антонов И. М., Кропачева Е. С., Панченко Е. П.* Какой из алгоритмов дозирования варфарина, основанных на результатах фармакогенетического тестирования, подходят российским пациентам?//Кардиология.- 2010.- № 4.- с. 35—37.
18. *Gage BF, Eby C, Johnson JA, Deych E, Rieder MJ, Ridker PM, Milligan PE, Grice G, Lenzini P, Rettie AE, Aquilante CL, Grosso L, Marsh S, Langaee T, Farnett LE, Voora D, Veenstra DL, Glynn RJ, Barrett A, McLeod HL.*//Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin.//Clin Pharmacol Ther. 2008 Sep;84 (3):326—31.
19. *Сычев Д. А., Антонов И. М., Игнатьев И. В., Наумова Ю. В., Дмитриев В. А., Кропачева Е. С., Добровоский О. Б., Панченко Е. П., Ташенова А. И., Кукес В. Г.* Антикоагулянтное действие и безопасность применения варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования: результаты первого российского проспективного исследования.//Кардиология.- 2010.- № 5.- с. 42—46.
20. *Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, O Kane DJ, Xia F, Verbrugge RR, Gage BF, Teagarden JR.* Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). J Am Coll Cardiol. 2010 Jun 22;55 (25):2804—12.
21. *Герасимова К. В., Авксентьева М. В., Сычев Д. А.* Оценка экономического преимущества фармакогенетического подхода к дозировнаию варфарина по сравнению с традиционным.//Биомедицина.- 2010.- № 3.- с. 39—41.
22. *Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Brockmöller J, Frötschl R, Köpke K, Gerloff T, Chernov JN, Roots I.* Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2 C9, CYP2 C19, CYP2 D6, CYP1 A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. Eur J Clin Pharmacol. 2003 Aug;59 (4):303—12.

23. *Gladding P, Webster M, Zeng I, Farrell H, Stewart J, Ruygrok P, Ormiston J, El-Jack S, Armstrong G, Kay P, Scott D, Gunes A, Dahl ML.* The pharmacogenetics and pharmacodynamics of clopidogrel response: an analysis from the PRINC (Plavix Response in Coronary Intervention) trial. JACC Cardiovasc Interv. 2008 Dec;1 (6):620—7.
24. *Search Collaborative Group, Link E, Parish S et al.*: SLCO1 B1 variants and statin-induced myopathy — a genomewide study. N. Engl. J. Med. 2008, 359 (8), 789—799.
25. *Schroth W, Goetz MP, Hamann U.*: Association between CYP2 D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. JAMA, 2009, 302 (13), 1429—1436.
26. *Shatalova EG, Loginov VI, Braga EA, Kazubskaia TP, Sudomoina MA, Blanchard RL, Favorova OO.* Association of polymorphisms in SULT1 A1 and UGT1 A1 Genes with breast cancer risk and phenotypes in Russian women. Mol Biol (Mosk). 2006 Mar-Apr;40 (2):263—70.
27. *Iyer L, Das S, Janisch L, Wen M, Ramirez J, Karrison T, et al.* UGT1 A1*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. Pharmacogenomics J 2002;2:43—47.
28. *Samochatova EV, Chupova NV, Rudneva A, Makarova O, Nasedkina TV, Fedorova OE, Glotov AS, Kozhekbaeva Zh, Maiorova OA, Roumyantsev AG, Krynetski EY, Krynetskaia NF, Evans WE, Ribeiro RC.* TPMT genetic variations in populations of the Russian Federation. Pediatr Blood Cancer. 2009 Feb;52 (2):203—8.
29. *Schwab M, Schaffeler E, Marx C.* Azathioprine therapy and adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease: impact of thiopurine S-methyltransferase polymorphism. Pharmacogenetics, 2002, 12 (6), 429—436.
30. *Mallal S, Phillips E, Carosi G.* HlA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N. Engl. J. Med. 2008, 358, 568—579.
31. *Makeeva O, Stepanov V, Puzyrev V, Goldstein DB, Grossman I.* Global pharmacogenetics: genetic substructure of Eurasian populations and its effect on variants of drug-metabolizing enzymes. Pharmacogenomics. 2008 Jul;9 (7):847—68.
32. *Zhao W, Elie V, Roussey G et al.*: Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of tacrolimus in de novo pediatric kidney transplant recipients. Clin. Pharmacol. Ther. 2009, 86 (6), 609—618.

Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья лиц пожилого и старческого возраста (обзор литературы)

Ф.Т. Малыхин

Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГОУ ВПО СтГМА Минздравсоцразвития России, г. Ставрополь

Введение

Постоянное увеличение доли пожилого населения и, соответственно, пожилых больных являются одними из важнейших проблем, унаследованных XXI веком от века ушедшего. Актуальны они для США, Европейского союза, России, становятся актуальными и для развивающихся стран, в том числе Индии и Китая. Остроту проблемы «2020» для двух упомянутых последними государств сложно себе представить: прогнозируемое суммарное количество лиц в возрасте старше 60 лет в них (336 млн человек) превысит количество пожилых и стариков, имеющихся на данный момент во всём мире [1].

При этом нельзя не учитывать, что в результате успехов медицины растёт количество хронических больных и инвалидов, в том числе пожилых и стариков. Это рождает множество этических проблем, без решения которых невозможно выполнение разнообразных приёмов реабилитации [2].

В данном аспекте важен анализ все актуализирующейся в наше время дилеммы: какими должны быть действия врачей при необходимости обеспечения неопределённо длительного протезирования функций организма полностью компетентного не смертельно больного пациента и отказе его от такого жизнеспасения ввиду неприемлемости для него обеспечиваемого в результате этого качества жизни [3].

В контексте изложенного термин «качество жизни» (QoL или LQ) приобретает всё большее признание и используется в формировании гуманистической социальной политики и решении её проблем в связи с необходимостью адаптации человека к изменившимся условиям существования при старении, появлении и прогрессировании заболеваний, свойственных старости [4].

Кроме того, следует учитывать, что с 1940-х годов современная медицина пережила три революции, причём третья, начавшаяся с 1980-х годов, проявилась тенденцией к оценке результатов медицинской помощи по конечному результату, в котором особое значение придаётся качеству жизни (КЖ) реконвалесцентов в ближайшем и отдалённом периодах [5].

Одновременно происходит возрастание значения понятия КЖ для этой части населения Земли. В частности, директор Российского геронтологического научно-клинического центра Минздравсоцразвития РФ, академик РАМН *Шабалин В.Н.* относит изучение роли качества жизни пожилых людей в формировании здоровья к числу приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований [6].

Особую актуальность проблемы КЖ в геронтологии и гериатрии подчеркивает то, что ежегодная международная конференция по проблемам «третьего возраста» носит соответствующее название: «Пожилой больной. Качество жизни» [7].

В свою очередь, этот возраст не является однородным понятием — в соответствии с классификацией ВОЗ (1963 г.), возраст 60—74 года считается пожилым, 75—89 — старческим, а 90 лет и старше — периодом долгожительства.

В историческом плане представляет несомненный интерес то, что одной из первых статей с упоминанием понятия КЖ стало именно описание 90-летнего пациента-долгожителя, наслаждавшегося вечеринкой по поводу празднования его юбилея [8].

Определение понятия качества жизни

С одной стороны, понятие КЖ относительно новое, с другой — широко применяемое в медицине.

Исторически сложилось так, что измерение КЖ производится двумя способами: измерением объективных условий жизни и субъективных её оценок. Потребности и интересы людей индивидуальны и степень их удовлетворения могут оценить только сами субъекты. Соответ-

ственно, оценка КЖ выступает в двух формах: в аспекте степени удовлетворения объективных потребностей и интересов и в отношении субъективной удовлетворенности качеством жизни самой личности [9].

Технически оценка КЖ проводится методом суммирования рейтингов тщательно выстроенных взаимосвязей стандартных вопросов и ответов на них, данных респондентами [10].

Следует отметить, что результаты исследования КЖ в определенной степени зависят и от способа проведения анкетирования — интервьюирование или самостоятельное заполнение анкеты, однако, несмотря на все сложности, метод является одним из основных средств контроля эффективности проводимой у больных длительной базисной терапии и их социальной адаптации в обществе [11].

Если ориентироваться на технологию вычисления КЖ, то его можно определить как интегративный показатель, суммирующий большое количество физических и психологических характеристик, отражающих в результате способность пациента адаптироваться к заболеванию [10].

Понятие КЖ, безусловно, следует признать теснейшим образом связанным с определением здоровья, данным Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ): «Здоровье — состояние полного физического, социального и психического благополучия человека, а не просто отсутствие заболевания» [12].

В свою очередь, качество жизни является интегральной характеристикой, осуществляющей физическое, социальное и психологическое функционирование пациента. В соответствии с приведённым определением здоровья, ВОЗ определяет КЖ как индивидуальное соотношение человеком своего положения в жизни общества, в контексте его культуры и системы ценностей с целями данного индивида, его планами, возможностями и степенью неустройства [13]. Как видно, фундаментальными свойствами КЖ являются многокомпонентность и субъективизм в оценке [14].

Учитывая, что методологические установки для изучения КЖ выдаёт философская антропология, а конкретные знания формируют медицинские науки, приведем совместное определение КЖ с интеграцией в нём первично-социологического и вторично-медицинского подходов. Оно звучит следующим образом: «качество жизни — это адекватность психосоматического состояния индивида его социальному статусу» [7].

Сходное по смыслу определение качества жизни предложено *Wenger N. K.*: КЖ — это «удовлетворённость от психосоциальной и других форм деятельности в условиях ограничений, связанных с заболеванием» [15].

Медицинская энциклопедия КЖ, изданная в США, даёт более простое определение: «Качество жизни — степень удовлетворения человеческих потребностей» [16].

Известный автор опросника качества жизни больницы святого Георгия (SGRQ) *P. W. Jones* корректирует определение КЖ с точки зрения врача. Оно звучит как «соответствие желаний возможностям, которые лимитированы заболеванием» [17].

Имеющееся множество определений качества жизни — яркое свидетельство отсутствия единого подхода к формулировке понятия КЖ [10].

Проведя анализ существующих формулировок качества жизни, определения КЖ можно подразделить на следующие типы:

1) объективные условия существования на уровне общества в целом;
2) субъективные оценки условий существования на уровне общества в целом;
3) объективные условия существования индивида;
4) субъективные оценки условий существования индивида;
5) объективные условия существования и их оценка на уровне общества;
6) объективные условия существования и их оценка на уровне индивида;
7) объективные условия существования и их оценка на уровне общества и индивида [9].

Использование различных типов определений КЖ указывает на то, что их эволюция происходила от уровня общества к индивиду и от объективных оценок условий к субъективным оценкам условий существования [9].

Понятие КЖ в последнее десятилетие переживает в медицине настоящий бум. С одной стороны, оценка тяжести заболевания и эффективности лекарственных препаратов и реабилитационных мероприятий должна включать оценку КЖ. С другой — зачастую происходит манипулирование этим понятием, так как не все методологические и методические аспекты его использования корректны [7].

Выделено несколько вариантов неверного применения понятия КЖ:

1) в роли индикатора уровня функционального состояния пациента, который является лишь одной из составных частей более сложной категории — качества жизни;
2) в качестве критерия степени тяжести болезни, что ошибочно, поскольку показатель КЖ отражает лишь субъективную оценку пациентом влияния болезни на его жизнь;
3) попытки исследователей подтвердить субъективное мнение пациента «объективными» оценками «сторонних наблюдателей» (например, оценкой КЖ больного медработниками, у которых срабатывает «синдром благодетеля», или родственниками, у них возникает «синдром опекунства»);
4) построение системы доказательств на единственном показателе КЖ, что неправильно, так как качество жизни является многокомпонентной структурой, и задача исследователя как раз и заключается в оценке всех составляющих её критериев;
5) при недостаточном снабжении лечебно-профилактических учреждений лекарственными средствами и высоких ценах на них в аптеках высказывается мнение о нецелесообразности использования материального благополучия в качестве обязательно-

го условия самоактуализации личности, в то время как ВОЗ официально рассматривает качество и доступность медицинской помощи как важные факторы, влияющие на КЖ больных [18—20]. Резюмируя изложенное, следует признать наиболее актуальным определение КЖ, предложенное ВОЗ. Вероятно, при рассмотрении понятия КЖ в аспекте конкретных проблем, могут быть использованы и другие его определения, базирующиеся на других методологических основах.

Концепция качества жизни у пожилых людей

Несмотря на отсутствие единой дефиниции понятия КЖ, и в России и за её пределами сложилось чёткое представление о составляющих его компонентах [21].

Считается, что понятие КЖ объединяет показатели не менее чем четырёх разных, но коррелирующих друг с другом областей: физической (физическое самочувствие — комбинация проявлений здоровья и/или болезни); функциональной (функциональные возможности — способность человека осуществлять деятельность, обусловленную его потребностями, амбициями и социальной ролью); эмоциональной (эмоциональное состояние двуполярной направленности с соответственно противоположными результатами в виде благополучия или дистресса); социальный статус (уровень общественной и семейной активности, включающий отношение к социальной поддержке, поддержание повседневной активности, работоспособности, семейные обязанности и отношения с членами семьи, сексуальность, коммуникабельность с другими людьми) [7].

Установлено, что среди 15 наиболее важных компонентов понятия качества жизни значатся здоровье и понимание самого себя, а среди наиболее высоко коррелирующих с КЖ в целом — материальный комфорт, здоровье и активный отдых (развлечение) [22].

Следует согласиться с тем, что приведенные выше многочисленные определения КЖ в полной мере относятся к пожилым людям и старикам. Вместе с тем следует отметить, что главной составляющей понятия КЖ для них, прежде всего, является доступность медико-социальной помощи [21].

Развивая эту мысль, можно высказать более подробную характеристику взгляда на составляющие понятия КЖ в приложении именно к пожилым людям: это доступность медико-социальной помощи как комплекса медицинских и социальных услуг, предоставляемых больным пожилого возраста в учреждениях медицинского профиля и на дому и оказываемых профессиональными коллективами, состоящими из врачей, медсестёр, социальных работников, психологов, трудотерапевтов и ухаживающего персонала [21, 23].

Использование такого понимания КЖ предполагает ориентацию медико-социальных структур не только на проведение различных лечебно-профилактических мероприятий (медикаментозное и оперативное лечение, реабилитация), но и на поддержание такого состояния, которое обеспечивало бы каждому члену общества, в том числе и пожилым людям, оптимальный физический, психологический и социальный комфорт, даже независимо от результатов лечения [4].

На КЖ влияет и то, что пожилые пациенты в сравнении с лицами трудоспособного возраста имеют существенно меньшие финансовые ресурсы и социальную поддержку (о возможностях которой они к тому же ещё и могут не иметь адекватной информации или за счёт снижения мобильности лишаются способности обращения за ней) [5].

В связи с этим основная задача организаций, оказывающих медико-социальную помощь пожилым людям, заключается в поддержании удовлетворительного КЖ больных, частично или полностью утративших способность к самообслуживанию, и защите гарантированных государством прав на медицинское и социальное обслуживание [21].

Особенностью пожилых больных является и то, что при большинстве заболеваний, встречающихся в этом возрасте, они с одной стороны не могут выздороветь, с другой — хотят полноценной жизни, достаточно высокого её качества. Для компенсации нарушенных функций органов и систем организма следует проводить их длительную медикаментозную коррекцию. Необходимость массового применения лекарственных препаратов у пожилых людей налагает высокую ответственность на фармацевтические фирмы-производители, по инициативе которых нередко проводятся исследования КЖ.

Инструменты для изучения качества жизни у пожилых пациентов

Ещё одной особенностью исследования КЖ у данной категории больных является то, что для этой возрастной группы, в отличие от детей [24], в большинстве случаев применяются те же инструменты, что и для пациентов других возрастных групп. Помимо общих, для исследования КЖ применяются специфические опросники, разработанные для отдельных заболеваний, и визуально-аналоговые шкалы.

В связи со спецификой обследуемых респондентов при разработке инструментов для оценки КЖ у лиц старшей возрастной группы следует обращать внимание на то, чтобы подготовленные для них вопросы соответствовали факторам, наиболее актуальным для данной возрастной группы. Кроме того, вопросы должны быть понятны, иначе возникнет необходимость привлечения к заполнению опросника внешних оценщиков, что явилось бы нарушением протокола исследования. Вероятно, вследствие этого целесообразность использования вопросника SF-36 в качестве инструмента для исследования КЖ у лиц старше 80 лет вызывает сомнения [25].

Возможно, данная проблема требует более подробного рассмотрения. В принципе в качестве внешних оценщиков могли бы выступать родственники пациентов,

проживающие с ними, социальные работники, осуществляющие уход за больными на дому или в социальных учреждениях, медицинские работники поликлиники по месту жительства или стационара, в котором находится пациент.

Однако, недостатками такой модификации исследования, помимо расхождения с концепцией КЖ, станут: проведение изучения мнения внешних экспертов, а не КЖ больного как такового; неизвестно, чьё мнение следует предпочесть — родственников или ухаживающих за пациентом лиц, которые при занятости родственников на работе или их раздельном проживании с близкими проводят с престарелыми людьми гораздо больше времени.

Кроме того, не исключено, что оценка будет зависеть от значения ситуации с болезнью для родственников пациента, от влияния этой ситуации на них, в том числе, их благосостояние. Вероятно, следует проанализировать варианты получения информации одновременно и от пациентов и от внешних оценщиков.

В перечне разделов медицины, в которых наиболее часто проводятся исследования качества жизни, приведенном в, пожалуй, наиболее полном русскоязычном издании по исследованиям качества жизни в медицине [26] включающем 21 наименование, фигурирует геронтология. Однако в тексте руководства такой раздел отсутствует, в отличие от главы, посвящённой педиатрии.

Для предотвращения систематической ошибки у пожилых пациентов, для исследования у них КЖ следует предпочитать опросники, при заполнении которых была бы сведена до минимума вероятность получения однотипных ответов, независимо от сути вопросов. Кроме того, можно попытаться избежать несовпадений за счет использования у одних и тех же пациентов общих и специальных опросников, сочетания их с визуальными шкалами.

При этом нельзя не отметить, пожалуй, самый маленький инструмент для изучения влияния болезней на качество жизни. В клинической урологической практике Международный согласительный комитет рекомендует использовать только один вопрос, который способен полностью охватить влияние на КЖ нарушений мочеиспускания [27].

Количество инструментов для изучения КЖ постоянно увеличивается [26]. Интернет-база Pro Qolid содержала в 2007 г. информацию о 565 инструментах для исследования качества жизни, в 2009 г. — 647, в 2011 г. — 693, из них 538 могут быть применены при проведении исследований у взрослых. В то же время, лишь 32 инструмента отнесены к гериатрическим, только 6 из них являются общими, остальные применимы при частных видах патологии [27].

Таким образом, количество специализированных инструментов для гериатрических исследований существенно уступает числу таковых, применяемых при исследованиях качества жизни, связанного со здоровьем детей — 39 инструментов (к 2011 г. их стало 55) первоначально разработаны для педиатрической практики [28].

Особенности состояния ЦНС у пожилых пациентов, влияющие на изучение у них качества жизни

Пациенты пожилого и старческого возраста достаточно часто участвуют в различного рода исследованиях КЖ, однако, как правило, возрастные рамки в этих исследованиях не устанавливаются [4]. В то же время, как и в педиатрической практике [29], физиологические особенности организма пожилых людей могут накладывать определённые ограничения на проведение исследований КЖ.

Процесс старения сопровождается ухудшением всех форм нейропсихической деятельности, что связано с уменьшением массы головного мозга и его дегенеративно-дистрофическими изменениями [30].

Снижение активности коркового возбуждения и торможения проявляется у пожилых людей, в том числе и тем, что они труднее справляются с работой, которая требует от них быстрых решений, переработки нового материала и больших нервно-психических усилий. Снижение синтеза биологически активных веществ ведёт к возрастанию частоты возникновения ипохондрии, адинамии, сонливости и депрессивных состояний. Отмечается более существенное ухудшение кратковременной памяти по сравнению с долговременной и механического запоминания по сравнению с логическим [5, 31, 32].

Падение работоспособности, быстрая утомляемость, эмоциональная неустойчивость и истощаемость нервно-психических процессов — это проявления старческой астении, возникающей за счёт изменений в высших отделах вегетативной нервной системы (гипоталамус). Они ведут к снижению адаптивных возможностей к жизненным условиям [30, 33].

В возникновении психических расстройств, развивающихся в пожилом возрасте, наиболее существенное значение имеют следующие факторы: нейроэндокринные сдвиги, связанные с климаксом; разнообразные морфофункциональные изменения органов и систем, обусловленные старением; накопление во второй половине жизни соматических болезней и возрастных недугов; психологическое старение, изменения характера в процессе инволюции; своеобразная социально-психологическая ситуация, в которой оказывается стареющая личность [34].

Эти данные в сочетании с результатами исследований, проведённых на взрослых пациентах, позволяют высказать предположение, что психические заболевания, к которым можно отнести шизофрению, маниакально-депрессивный психоз, депрессивные и тревожные состояния, ведут к существенному снижению показателей КЖ [35—38].

Утвердиться в правильности данного предположения позволяют клинические исследования, отмечающие положительную динамику этих показателей при успешной терапии психической патологии [39, 40].

Процесс лечения многих, в т. ч. соматических, заболеваний у пожилых пациентов протекает, как правило, длительно, исход заболевания в виде выздоровления на-

блюдается редко, чаще болезнь имеет хроническое (в том числе прогрессирующее) течение. Это может приводить к нарушению функционирования многих органов и систем, снижению привычной активности больного, нарушению его психологического статуса. При этом психический и физический дискомфорт определяются не только проявлениями самого заболевания, но и психологическими факторами (предположения о серьёзности имеющегося заболевания, перспективах выздоровления или стабилизации самочувствия, отношения с врачом, другими больными). В результате субъективное восприятие болезни и объективная степень её тяжести далеко не всегда коррелируют [4].

На восприятие окружающей действительности влияют и такие характерологические сдвиги, как: появление или нарастание тревожной мнительности; сужение круга интересов и их смещение в сферу физического здоровья, быта, житейского благополучия; пессимистическая окраска эмоционального фона; психическая инертность и ригидность; консерватизм; эгоизм и эгоцентризм; иждивенческие установки, идеализация прошлой жизни и неприятие новшеств; осторожность и недоверчивость; снижение активности; ослабление внимания, памяти и формальных способностей мышления; внушаемость и самовнушаемость. Частично они нивелируются богатым жизненным и профессиональным опытом, кроме того, сдвиги имеют определённую защитную функцию, помогающую избежать чрезмерных физических и психических нагрузок, вредностей [34].

Вместе с тем, у пожилого человека мало изменяются профессионально обусловленные восприятие обычной информации и мыслительные операции, в том числе сложный анализ и синтез [41]. В ряде случаев жизненный опыт и регулярные тренировки помогают им сохранить различные виды памяти [30, 42].

Учитывая возможность разной степени старения мозга и сохранности/нарушения его функций у сверстников, разработка отдельных опросников для разных возрастных гериатрических групп, в отличие от педиатрических, не представляется целесообразной. В то же время, при подготовке исследований КЖ у пожилых людей, вероятно, следует прибегать к форматированию некоторых их параметров (например, использование более КРУПНОГО шрифта, установление мягкого лимитирования времени на заполнение анкеты).

Понятие количества жизни

Ряд учёных утверждает, что наряду с качеством существует количество жизни. Так, *Петров В. И.* и *Седова Н. Н.* считают, что количество жизни в индивидуальной транскрипции можно отождествлять в известной степени с понятием «физиологическая норма здоровья» в контексте упомянутой выше интерпретации понятия здоровья ВОЗ. Авторы обсуждают качество жизни применительно к пациентам разного возраста, однако, ни в одном случае возраст не являлся определяющим критерием. В то же время в практике молодых врачей могут встречаться предубеждения против пожилых и недееспособных пациентов. Решение об оказании медицинской помощи и соответствующего лечения пациента должны основываться на медицинских показаниях и предполагаемых (в случае отсутствия у больного сознания) его предпочтениях. Дискриминация, основанная на возрасте пациента, морально не оправдана. Более важным является то, как биологический возраст согласуется с физиологическим состоянием больного [7].

Близок по смыслу к понятию количества жизни термин «количество здоровья» — он характеризует резервы организма, которые обеспечивают определенную вероятность не заболеть и не умереть в течение конкретного периода времени [43].

Результаты исследования качества жизни у лиц пожилого и старческого возраста

По данным ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗСР России, до 60 % опрошенных пожилых людей находятся в состоянии стресса, обусловленного проблемами бедности, несбыточности надежд на спокойную, защищённую старость. Причиной этого авторы считают, в том числе и проведение ряда мероприятий по социальному реформированию без серьёзного научного экспертного анализа и прогноза [44].

В фарватере идеи медико-социальной помощи идёт исследование, проведённое в домах-интернатах с использованием мощной методической базы: модификации методики Делебо-Рубинштейна (здоровья и счастья), экспресс-методики измерения КЖ «Eurocol», визуальной шкалы общего самочувствия, опросника уровня настроения, методики измерения социальной фрустрированности, понимания-непонимания, степени конфликтности («идеальный врач — реальный врач»). Оно показало, что, помимо возрастных и некоторых социальных факторов, качество жизни изучаемого контингента зависит от степени понимания пациента лечащим врачом и степени удовлетворённости им, которая в свою очередь определяется показателями конфликтности в диаде «врач — больной». Исследователями выявлены существенные различия показателей КЖ у лиц, проживающих в различных домах-интернатах и наблюдающихся у разных врачей [45].

Многие изучения КЖ проводились при наиболее актуальных среди пациентов старшей возрастной группы сердечно-сосудистых заболеваниях. Так, например, сравнительный анализ качества жизни больных старше 60 лет с сердечной недостаточностью, выполненный с использованием неспецифического опросника SF-36, показал, что показатели КЖ у лиц старше 60 лет существенно ниже такого же показателя у лиц более молодого возраста по всем шкалам в большей степени за счёт физической составляющей здоровья. У женщин они ниже, чем у мужчин. КЖ зависит от семейного положения, уровня образования: показатели лучше у супругов, чем у одиноких, у лиц

с высшим образованием, чем у имеющих более низкий его уровень [25].

Одним из наиболее интересных аспектов этих результатов следует считать наличие именно гендерных различий КЖ. Возможно, они связаны с изменением гормонального фона, в связи с тем, что в постклимактерическом периоде протективное действие женских половых гормонов на сердечно-сосудистую систему исчезает, а также особенностями восприятия проблем, связанных с появлением кардиоваскулярных заболеваний.

Больные, госпитализированные в стационар с рецидивирующей фибрилляцией предсердий, оценивали своё КЖ как невысокое. Степень возникшего в течение года значительного улучшения анализируемого показателя зависела от избранного принципа лечения, причем у пациентов с выбранной стратегией контроля частоты сердечных сокращений при сохранении фибрилляции предсердий наблюдалось более значительное повышение КЖ [46].

У лиц с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), проживающих в доме для престарелых, КЖ ниже, чем у пациентов без сердечно-сосудистой патологии. В основном — за счёт физической составляющей здоровья. Кроме того, у первой категории обследуемых зависимость уровня КЖ от пола, семейного положения и образования существенно менее значима, чем у второй. У пациентов с ХСН изменение физического функционирования меньше зависит от возраста (как это наблюдается при отсутствии кардиальной патологии), а в большей степени связано с тяжестью заболевания [25].

Повышение толерантности к физической нагрузке на фоне антиангинальной терапии приводит к улучшению КЖ пожилых пациентов, причём, если селективные β_1-адреноблокаторы не ухудшали психо-эмоциональное состояние, то амлодипин способствовал редукции депрессивной симптоматики [47].

Существуют этнические особенности фармакоэпидемиологии кардиотропных (антигипертензивных) препаратов, как и других лекарственных средств. Кроме этого, важно учитывать и психосоциальные свойства личности, характерные для представителей конкретного этноса. В частности, с этим приходится считаться при исследовании приверженности пациентов лечению и исследовании качества их жизни [48].

У пациентов с сахарным диабетом старение является значимым фактором, определяющим снижение КЖ как в физическом, так и психическом аспекте [49].

Метаболический синдром у больных ИБС пожилого и старческого возраста отрицательно влияет на качество жизни и готовность к сотрудничеству, в то же время при диспансерном наблюдении КЖ и комплайнс улучшаются [50].

Гиполипидемическая терапия, по результатам исследования по анкете «Оценка КЖ больных с аритмиями», не имеет выраженных побочных эффектов, в то же время существенно влияет на переносимость физических нагрузок, клинические, гемодинамические и биохимические показатели [52].

Никонов С. Ф. и соавторы отмечают, что при отсутствии эффекта от консервативной терапии пожилой возраст как таковой не является препятствием для операции на сердце [51]. Их данные подтверждают результаты ряда исследований, свидетельствующих об улучшении КЖ после различных кардиохирургических операций, в том числе протезирования клапанов сердца, аортокоронарного шунтирования, сочетанных операций [53—58].

В соответствии с Российским соглашением ангиологов и сосудистых хирургов и вариантом опросника для определения КЖ у больных с хронической ишемией нижних конечностей, оно у пожилых пациентов с синдромом диабетической стопы зависит от исходной стадии ишемии и сохранения проходимости шунтов. Ампутация бедра снижает качество жизни на 60 % по сравнению с реконструктивной операцией, в то время как снижение уровня ампутации повышает качество жизни [59].

У пациентов старшей возрастной группы с ревматоидным артритом отмечается достоверно более низкий уровень КЖ по сравнению с таковым у больных молодого возраста. Это связано с клиническими особенностями течения заболевания у пожилых и, в свою очередь, определяет специфику лечения у них (более высокую частоту применения психотропных препаратов) [60].

Практически у всех пожилых пациентов с бронхиальной астмой имелись отклонения в КЖ, связанные со здоровьем, средний балл состояния здоровья по 100-балльной шкале составил 53,5±15,0, достоверно отличаясь от такового у больных 18—39 лет и подростков [61].

Учитывая ограниченность объёма обзора, приведены единичные примеры исследования КЖ при заболеваниях различных органов и систем, свидетельствующие о многочисленных и многообразных проблемах в этом вопросе у пожилых и престарелых пациентов.

Заключение

Таким образом, результаты исследования КЖ у пожилых и стариков представляют существенный интерес для современной науки, имеют большое прикладное значение. Эти данные позволяют оценить субъективное восприятие пациентами ситуации, могут быть использованы для отбора оптимальных препаратов и схем для лечения больных, способных повысить у них КЖ. При решении проблем исследования КЖ необходимо уделять должное внимание критериям (возможно, функциональным или возрастным) участия в них пациентов пожилого и старческого возраста. Дополнительному изучению может быть подвергнута правомерность учета мнения внешних экспертов (родственников, персонала). При разработке адекватных возрасту опросников КЖ для пациентов старше 60 лет следует добиваться доступности их и, в то же время, соответствия требованиям по чувствительности, надежности и валидности (адекватности).

Учитывая половые различия факторов риска возникновения ряда заболеваний, вероятно, можно учитывать их при создании инструментов для исследования КЖ. Таким же образом, при исследованиях КЖ, проводимых в многонациональных регионах, следует брать во внимание психосоциальные особенности личности, характерные для представителей конкретного этноса.

Литература

1. *Каукенова Т.* Пенсионное обеспечение в КНР: http://www.easttime.ru/analitic/3/8/520.html
2. *Scfield G. R.* Ethical Considirations in Rehabilitation Medicine//Arch. Phys. Med. Rehabil. — 1992. — Vol. 74. — № 8. — P. 341—346.
3. *Freed M. M.* Quality of life: the physician's dilemma//Arch. Phys. Med. Rehabil. — 1984. — Vol. 65. — P. 109—111.
4. *Дворецкий Л. И.* Качество жизни пожилого человека//Руководство по геронтологии и гериатрии: В IV т./Под ред. акад. РАМН, проф. В. Н. Ярыгина, проф. А. С. Мелентьева. — Т.II. Введение в клиническую гериатрию. Часть I. Глава 11.– М., 2005. — С. 154—160.
5. *Relman A. S.* Assessment and accountability: the third revolution in medical care//N. Engl. J. Med.;1988;319;18:1220—1222.
6. Руководство по геронтологии/Под ред. академика РАМН В. Н. Шабалина. — М., 2005. –800 с.
7. *Петров В. И. Седова Н. Н.* Проблема качества жизни в биоэтике. — Волгоград,2001. — 96 с.
8. *Boncton K. P.* Younq's 90 th birthday party//Arch. Environ. Health. — 1969. — Vol. 18. — P. 306.
9. *Коваленко С. Н., Романцов М. Г., Коваленко А. Л.* Качество жизни больных инфекционного стационара: Руководство для врачей-инфекционистов и клинических психологов//Под ред. М. Г. Романцова. — СПб.,2010. –152 с.
10. *Guyatt G. H., Feeny D., Patrick D.* Proceedings of the international conference on the measurement of quality of Life as an outcome in clinical trials: postscript//Control. Clin. Trials. — 1991. — Vol. 12. — P. 266—269.
11. *Эпельбом И.* Роль психолога в обеспечении качества жизни пожилых людей во Франции//Клиническая геронтология. — 2005. — № 9. — С. 103—104.
12. World Health Organization. Cancer pain relief. — Geneva: WHO, 1986. — P. 5—26.
13. WHOQOL Group. The development of the WHO quality of life assessment instruments (the WHOQOL). In: Orley J, Kuyken W., eds. Quality of life assessment: international perspectives. — Berlin, 1994. — P. 41—57.
14. *Cella D. F.* Quality of Life: concepts and definition/J. Pain and Symptom Manag. — 1994. — Vol. 9, № 3. — P. 186—192.
15. *Wenger N. K., Mattson M. E., Furberg C. D.* Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies//Am. J. Cardiol. — 1984. — Vol. 54. — P. 908—913.
16. Quality of life. Medical Encyclopedia. — Chicago, 1995. — P.744.
17. *Jones P. W.* Quality of life measurement the value of standardization//Eur.Resp.Rev. — 1997. — Vol. 7. — № 42. — P. 46—49.
18. *Чучалин А. Г., Медников Б. Л., Белевский А. С. и др.* Гуманистические принципы ведения бронхиальной астмы (качество жизни и индекс кооперации)/Бронхиальная астма. Руководство для врачей России (Формулярная система)//Пульмонология, приложение. –1999.– С. 67—74.
19. http://www.kroupnov.ru/pubs/2005/01/09/10178/
20. http://www.europadonna.by/index.php?.. article…2010—01—18
21. *Пушкова Э. С.* Качество жизни пожилых. Опыт Санкт-Петербургской гериатрической службы//Мир медицины. — 1999. — № 9. — С. 1—3.: http medi.ru/doc/8590915.htm
22. *Flanangan J. C.* Measurement of quality of life: current state of art//Arch. Phys. Med. Rehabil. — 1990. –Vol.71. — P. 291—294.
23. *Подопригора Г. М.* Качество жизни пожилых людей и организация их медико-социального обслуживания//Медицинская сестра. — 2008. –№ 5. — С. 15—16.
24. *Белоусов Д. Ю.* Качество жизни, связанное со здоровьем детей: обзор литературы.//Качественная клиническая практика, 2008 г., № 2, стр. 28—38.
25. *Егорова Л. А., Рябчикова Т. В.* Сравнительный анализ качества жизни больных старше 60 лет с сердечной недостаточностью//Клиническая геронтология. — 2004. –№ 3. — С. 19—25.
26. *Новик А. А., Ионова Т. И.* Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — 2-е изд./Под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко. — М., 2007. — 320 с.
27. PROQOLID, the Patient-Reported Outcome and Quality Of Life: http://www. proqolid.org
28. *Пьере Л., Каран М., Эмери М.-П.* Обзор инструментов для оценки детьми своего состояния здоровья по базе ProQolid: классификация инструментов по нозологиям и информация об их психометрических свойствах//Материалы тезисов 14-й ежегодной конференции Международного общества исследования качества жизни. — Приложение к журналу Quality of Life Research. –Стр. А-125, тезис #1504.
29. *Гордеев В. И., Александрович Ю. С.* Методы исследования развития ребёнка: качество жизни (QOL) — новый инструмент оценки развития детей. — СПб.,2001. –С. 28—38.
30. *Гусев Е. И., Ярыгин В. Н., Мишнев О. Д. и др.* Особенности и семиотика морфофункциональных изменений нервной системы стареющего человека//Руководство по геронтологии и гериатрии: В IV т./Под ред. акад. РАМН, проф. В. Н. Ярыгина, проф. А. С. Мелентьева. — Т. IV. Клиническая гериатрия. Часть I. Глава 1. — М., 2003. — С. 15—19.
31. *Захаров В. В., Дамулин И. В.* Диагностика и лечение когнитивных нарушений у пожилых: Методические рекомендации/Под ред. Н. Н. Яхно. — М., 2000.
32. *Sahin K., Stoeffler A., Fortuna P. et al.* Dementia severity and the magnitude of cognitive benifit by memantine treatment. A subgroup analysis of two placebo–controlled clinical trials in vascular dementia//Neurobiol. Aging. –2000. –Vol.21.–S. 27.
33. *Huppert F. A., Kopellman M. D.* Rates of forgetting in normal aging: a comparison with dementia//Neuropsychology. –1989. –V.27. –№ 6. –P.849—860.
34. *Сергеев И. И.* Особенности психического состояния лиц пожилого и старческого возраста и способы их выявления//Руководство по геронтологии и гериатрии. В IV т./Под ред. акад. РАМН, проф. В. Н. Ярыгина, проф. А. С. Мелентьева. — Т.IV. Клиническая гериатрия. Часть II. Глава 1. — М., 2003.– С. 91—101.
35. *Atkinson M., Zibin S., Chuang H.* Characterizing quality of life among patients with chronic mental illness: a critical examination of the self-report methodology//Am. J. Psychiatry. –1997;154:99—105.

36. *Becker M.* Quality-of-life instruments for severe chronic mental illness. Implications for pharmacotherapy//Pharmacoeconomics. –1995 — № 7. –P. 229—237.
37. *Goodnick P. J., Goldstein B. J.* Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders. II. Efficacy and quality of life//J. Psychopharmacol. — 1998; 12 (3 Suppl. B): 21—54.
38. *Massion A. O., Warshaw M. G., Keller M. B.* Quality of life and psychiatric morbidity in panic disorder and generalized anxiety disorder//Am. J. Psychiatry. — 1993. — № 60. — 150. –P. 600 –607.
39. *Revicki D. A., Genduso L. A., Hamilton S. H. et al.* Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: quality of life and clinical outcome randomized clinical trial//Qual. Life Res. –1999. –№ 8. — P.417—426.
40. *Turner R.* Quality of life: experience with sertraline//Int. Clin. Psychopharmacol. –1995. — № 3. — P. 27—31.
41. *Захаров В. В., Яхно Н. Н.* Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом и старческом возрасте//Русский медицинский журнал. — 2004. — № 10. — С. 573—576.
42. *Захаров В. В., Яхно Н. Н.* Нарушения памяти. — М.,2003. –150 с.
43. *Петленко В. П.* Основы валеологии: Книга третья. — Киев,1999. –433 с.
44. *Иванова А. Е., Кондракова Э. В.* Обоснование прогноза продолжительности жизни населения в регионах России до 2025 г. //Социальные аспекты здоровья населения. Информационно-аналитический вестник. — 2008. — № 1 (5)- http://vestnik.mednet.ru/content/view/52/30/
45. *Коршунов Н. Н., Белкина М. Б., Жидкова И. Л., Галкина В. В. и др.* Качество жизни лиц, проживающих в домах-интернатах для престарелых и инвалидов. Роль взаимодействия в диаде «врач-больной»//Клиническая геронтология. — 2003. — № 7. — С. 51—56.
46. *Калашников В. Ю., Середа Е. Г., Глезер М. Г., Сыркин А. Л.* Динамика качества жизни у больных старше 65 лет с рецидивирующей фибрилляцией предсердий в зависимости от стратегии лечения//Клиническая геронтология. –2006.–№ 10. –С. 38—42.
47. *Шангина О. А., Костин В. И., Котурга Л. И.* Влияние антиангинальных препаратов различных групп на качество жизни пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидным депрессивным расстройством//Клиническая геронтология. — 2005. — № 2. — С. 46—50.
48. *Батурин В. А., Яковлева Н. В., Колодийчук Е. В.* Этнические особенности потребления кардиотропных средств (фармакоэпидемиологическая оценка)//Прикладная фармакоэпидемиология/Под ред. В. И. Петрова. –М.,2008. –С. 188—205.
49. *Петров А. В., Грунина Е. А., Стронгин Л. Г.* Возрастной аспект качества жизни у женщин с сахарным диабетом типа 2//Клиническая геронтология. –2010.–№ 5—6. –С. 22—26.
50. *Караева Е. В., Волков В. С.* Качество жизни и комплайенс у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста с метаболическим синдромом//Клиническая геронтология. –2006.–№ 7. –С. 56—58.
51. *Никонов С. Ф., Олофинская И. Е., Багиян Л. С.* Исследование качества жизни у пожилых больных после операции на сердце.//Качественная клиническая практика, 2003 г., № 1, стр. 56—59.
52. *Маль Г. С., Алыменко М. А., Лисицын В. В.* Качество жизни больных ИБС в условиях гиполипидемической коррекции//Клиническая геронтология. — 2005. — № 9. — С. 98—99.
53. *Busch T., Sarbu H., Fridrich M. et al.* Interventile de revascularizatie miocardica//Chirurgia Bucur.–1998. — May-Jun. — № 93 (3). –P. 145—153.
54. *Stoll C., Schelling G., Goerz A. K.* Health-related quality of life and post-traumatic stress disorder in patients after cardiac surgery and intensive care treatment//Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. — 2000. — Sept. — P.505.
55. *Kirsch M., Guesnier L., LeBesnerais P.et al.* Cardiac operations in octogenerians: perioperative risk factors for death and impaired autonomy//Ann. Thorac. Surg. — 1998, Jul. — № 66 (1). — P. 60—67.
56. *McDonald P., Stadnyk K., Cossett J.et al.* Outcomes of coronary artery bypass surgery in elderly people//Can. J. Cardiol. — 1998, Oct. — № 14 (10). — P. 1215—1222.
57. *Shapira O. M., Kelleher R. M., Zelingher J. et al.* Prognosis and quality of life after valve surgery in patients older than 75 years//Chest. — 1997. — Oct. –№ 112 (4). — P. 886—894.
58. *Shigemetsu O., Hamada T., Miyamoto S. et al.* Early and long-term result of cardiovascular surgery in octogenarians//Annals of Thorac.-Cardiovasc.-Surgery. — 2001, Aug. — № 7 (4). — P.223—231.
59. *Дибиров М. Д., Киртадзе Д. Г., Терещенко С. А. и др.* Качество жизни пожилых больных с синдромом диабетической стопы//Клиническая геронтология. — 2007.– № 5. — С. 15—20.
60. *Симонова Я. О., Никитина Н. М., Ребров А. П.* Качество жизни пожилых больных с ревматоидным артритом//Клиническая геронтология. –2010.–№ 3—4. –С. 32—36.
61. *Воробьев П. А., Смирнова М. С.. Авксентьева М. В., Максимова Л. В.* Качество жизни больных бронхиальной астмой: возрастной аспект//Клиническая геронтология. –2006.–№ 8. –С. 20—24.

Основы надлежащей практики неинтервенционных исследований лекарственных препаратов

Е. А. Вольская

Кафедра управления здравоохранением и лекарственного менеджмента Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

Поступательное развитие сферы научных исследований лекарственных средств (ЛС) в конце первого десятилетия XXI века ознаменовалось повышенным вниманием к неинтервенционным исследованиям. Несмотря на то, что начиная с 80-х гг. прошлого века этот вид исследований широко практиковался фармацевтическими производителями, такие проекты практически не попали в сферу специального нормативного и этического регулирования, основным объектом которого были в течение многих лет клинические исследования лекарственных средств.

Так, Директива Парламента и Совета ЕС 2001/20/ЕС Европейского Парламента и Совета от 4 апреля 2001 года по сближению законодательств, правил и административных постановлений стран-участниц ЕС, касающихся реализации качественной клинической практики при проведении клинических исследований лекарственных средств для применения у людей, исключает неинтервенционные исследования из своей сферы регулирования (ч. 1 ст. 1) [4]. Рекомендации GCP ICH (соответственно, и Национальный стандарт «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379—2005) в первую очередь относятся к проспективным клиническим исследованиям [2,3]. Уместно отметить, что и федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», вступивший в силу 01.09.2010 г., не содержит специальных требований к неинтервенционным исследованиям лекарственных препаратов [1].

Однако потребности в накоплении информации о результатах применения фармацевтических продуктов в рутинной клинической практике, в уточнении профиля рисков диктуют необходимость развития неинтервенционных исследований. Данные по лекарственным рискам, полученные при использовании препаратов в массовом порядке, пришлось бы собирать годами, если бы не наблюдательные клинические исследования. В этом заключается важное медико-социальное значение таких исследований.

Неинтервенционные исследования лекарственных препаратов (ЛП), а также методов лечения, все чаще инициируются как компаниями-производителями, выступающими в качестве спонсоров, так и научными коллективами и отдельными исследователями в рамках инициативных научно-исследовательских работ. Проведению неинтервенционных исследования способствует то, что их дизайн достаточно прост, они малозатратны, не требуют разрешений регуляторных органов и страхования на случай нанесения вреда здоровью пациента, т. к. проходят в рамках разрешенной терапии. Для реализации обсервационных программ не нужно искать опытных врачей-исследователей, достаточно договориться с практикующими врачами о том, чтобы они заносили в анкету данные по исследуемому препарату.

Большинство видов неинтервенционных исследований известны специалистам по основам доказательной медицины и клинической эпидемиологии. Это исследования когортные, случай-контроль, «до и после», наблюдательные, поперечные, регистры, фармакоэкономические, клинический аудит, направленный на оценку качества лечения и некоторые другие виды. Объектами неинтервенционных исследований могут быть не только лекарственные препараты, но и медицинский продукт (изделие медицинского назначения), заболевания как таковые, также этот вид исследований может основываться на изучении субъектов — групп населения, пациентов, их контингентов. Методологии неинтервенционных посвящены многочисленные труды и публикации. Однако до сих пор никто из специалистов в области доказательной медицины и клинической эпидемиологии не рассматривал эти исследования с точки зрения регуляторных требований.

Рост количества неинтервенционных исследований, увеличение их масштабов с вовлечением крупных контингентов пациентов и значительного числа врачей-наблюдателей активизировали в середине первого десятилетия нового века разработку регуляторных норм, в том числе, этических принципов организации и проведения неинтервенционных исследовательских проектов.

Привлечению внимания к вопросам научной добросовестности и этики неинтервенционных исследований способствует также и специфика наблюдательных программ, подчас их кажущееся сходство с маркетинговыми акциями. При проведении наблюдательных исследований одно-

временно достигаются несколько целей: с одной стороны, эти исследования направлены на решение чисто научных задач, таких как получение новых знаний о действии ЛП, о заболеваниях и др., или практические задачи — получение данных по безопасности ЛС, необходимых для компании-производителя и регуляторных органов. Но с другой стороны, наблюдательные исследования способствуют известности препарата у врачей, накоплению ими опыта применения, лояльности врачей к компании-спонсору исследования за счет партнерских, договорных отношений, использование положительных результатов таких исследований в публикациях для дальнейшего продвижения препарата. Именно поэтому некоторые специалисты высказывают сомнения в их добросовестности. Для разграничения научных неинтервенционных проектов и маркетинговых программ, нацеленных на стимулирование продаж ЛП, необходима регламентация по четким критериям качества и этичности первых.

Регулирование организации и проведения неинтервенционных исследований исходит из единственной законодательной нормы, напрямую касающейся данного вида деятельности. Речь идет об определении в названной выше Директиве 2001/20/ЕС: ***неинтервенционные исследования — это такие исследования, в которых «лекарственное (ые) средство (а) назначается (ются) обычным способом в соответствии с условиями, изложенными в разрешении на рыночную реализацию. Вопрос об «отнесении» пациента к конкретной стратегии лечения не решается заранее в протоколе исследования. Данный вопрос решается в соответствии с существующей практикой, и назначение препарата четко отделено от решения о включении пациента в исследование. Никакие другие процедуры диагностики или мониторинга для пациентов не применяются, а для анализа собранных данных используются эпидемиологические методы»*** (абз. С ст. 2) [4].

Специальные нормы по проведению неинтервенционных исследований ЛП сформулированы в документах двух видов. Во-первых, в рекомендациях по надлежащей эпидемиологической практике (Good epidemiological Practice — GEP), принятые международными медицинскими обществами и ассоциациями. Вторым видом документов являются кодексы маркетинговой практики производителей лекарственных продуктов, содержащие целые разделы, посвященные собственно неинтервенционным исследованиям ЛП. То есть, специальные требования к неинтервенционным проектам в большинстве стран действуют на уровне саморегулирования и направлены на обеспечение качества проектов и их этичности. В настоящий момент имеются лишь единичные примеры регламентации данного вида исследований государственными нормативными актами (Германия, Австрия).

Рекомендации по GEP

Международным стандартом по надлежащей практике эпидемиологических исследований является руководство Международной эпидемиологической ассоциации (актуальная версия от ноября 2007 г.) [9]. В документе излагаются основные этические принципы исследований с участием людей в качестве субъектов, особое внимание уделяется добровольному информированному согласию. Подчеркивается роль этических комитетов, призванных обеспечивать высокое качество исследования и уделять особое внимание процедурам включения в него субъектов. Следует отметить, что первым этическим принципом, в отличие от действующих в области клинических исследований, является принцип анонимности персональных медицинских данных субъектов исследования. Вторая часть документа формулирует нормы добросовестного исследования, требования к протоколу, который должен отражать все детали эпидемиологического научного исследования, к документированию данных. Особое внимание уделяется статистической обработке данных, способам защиты информации. Также предлагаются рекомендации по публикации полученных результатов.

На основе рекомендаций по GEP IEA разработали свои документы некоторые национальные научные общества и ассоциации, например, Швейцарское общество профилактики и охраны здоровья (2005) [7], Немецкое общество эпидемиологии (последняя версия 2008 г.) [11]. Подчеркнем, что названные рекомендации относятся к любым эпидемиологическим исследованиям, в том числе — к неинтервенционным, в которых, по определению для анализа данных используются эпидемиологические методы. Стандарты GEP призваны обеспечить научную состоятельность результатов исследований и их этичность.

Кодексы маркетинговой практики

Во второй половине 2000-х годов ряд ассоциаций фарминдустрии ввели в свои этические кодексы маркетинговой практики дополнения по неинтервенционным клиническим исследованиям. Так, Кодекс продвижения лекарственных препаратов рецептурного отпуска и взаимодействия со специалистами здравоохранения Европейской федерации фармацевтических производителей и их ассоциаций (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations — EFPIA) был дополнен в 2007 г. разделом, специально посвященным требованиям к организации и проведению неинтервенционных исследований [5]. Раздел 15.02 этого документа гласит:

«В этом разделе сформулированы критерии, которым должно соответствовать проспективное неинтервенционное исследование, предусматривающие сбор персональных данных через врачей-наблюдателей:

a) исследование проводится с научной целью;
b) оно должно иметь программу (протокол, план) исследования, в котором, в частности, должно быть прописаны взаимодействие со специалистами здравоохранения и/или организациями, в которых проводится исследование и спонсором, и вид работ,

являющихся основанием для оплаты;
c) вознаграждение за работы должно быть разумным и соответствовать рыночной конъюнктуре;
d) в странах, где комитеты по этические подготовлены для рассмотрения таких исследований, протокол исследования должен быть представлен в этический комитет на экспертизу;
e) следует уважать национальные законы, нормативные акты и правила обращения с персональными данными, включая их сбор и обработку;
f) исследование не должно стимулировать рекомендации, назначение, продажу лекарственного продукта;
g) протокол исследования должен быть одобрен научным отделом компании, который должен контролировать проведение исследования;
h) результаты исследования должны быть проанализированы, резюме должно быть опубликовано в пределах разумного промежутка времени, итоговый отчет должны получить все врачи-наблюдатели, участвовавшие в программе. Если результаты исследования важны для оценки показателей полезности-риска, итоговый отчет должен быть немедленно направлен в соответствующий регуляторный орган (данная норма вступила в силу с 01.07.2008 г.);
i) медицинские представители могут быть вовлечены в процесс проведения неинтервенционного исследования только при условии наблюдения со стороны научного медицинского отдела. Их участие не должно быть связано с продвижением лекарственного продукта.

15.2. Данные критерии должны применяться ко всем неинтервенционным исследованиям, включая эпидемиологические, составление регистров, ретроспективные исследования».

Следует отметить, что в статье 15 Кодекса EFPIA сформулированы все основные положения, которыми фарминдустрия регламентирует проведение неинтервенционных исследования. Кодексы национальных ассоциаций не столь подробно освещают данный вид деятельности фармкомпаний, за редким исключением не детализируя вопросов неинтервенционных исследований. Примером таких исключений может служить Ассоциация фармацевтической индустрии Австрии, разработавшая очень подробное руководство по проведению неинтервенционных исследований, которое утверждено постановлением президиума Ассоциации (2010 г.) [12]. Также известная строгостью своих подходов ассоциация «Добровольный самоконтроль фарминдустрии» («FS Arzneimittelindustrie»-Kodex, Германия), наряду с прочими требованиями, выдвигает для своих членов дополнительные нормы, а именно, требует документального обоснования планируемого числа пациентов и вознаграждения за ИРК/анкету [10].

В целом нормы кодексов фарминдустрии направлены на соблюдение основных этических принципов, идентификацию неинтервенционных исследований в качестве научных проектов и на их четкую дифференциацию с маркетинговыми программами, на недопущение конфликта интересов у врачей-наблюдетелей.

Государственные нормативные акты

Отсутствие законодательного регулирования приобретающей все большие масштабы сферы неинтервенционных исследований на международном уровне стимулировало введение национальных нормативных актов.

Наиболее разработанными следует считать «Рекомендации по планированию, проведению и оценке наблюдательных исследований» (2010 г.) Федерального института ФРГ по лекарственным средствам и медицинским продуктам (BfArM) и Федерального института вакцин и биомедицинских продуктов Пауля Эрлиха [6], содержащие основные нормативные установки:

- за планирование, менеджмент, оценку результатов и управление качеством при неинтервенционных исследованиях должен отвечать руководитель медицинского департамента компании, тот же, что отвечает за клинические исследования. Он же несет ответственность за финансирование таких исследований;
- также и за организацию (в частности, выбор клинических баз, переговоры с врачами и другими медицинскими специалистами) и проведение неинтервенционных исследований исследованиях должен отвечать руководитель медицинского департамента компании. Это касается и случаев, когда сотрудники других департаментов участвуют в организации и проведении этих исследований. Следует применять системы менеджмента качества, которые обеспечивают валидность и репрезентативность полученных данных;
- условием включения пациента в неинтервенционное исследование является получение его добровольного информированного согласия в письменной форме (с помощью клинической базы, врачей и других специалистов);
- перед проведением исследования необходимо получить консультацию независимого комитета по этике и его положительное заключение;
- перед началом исследования информация о нем должна быть представлена в одном из доступных регистров клинических исследований, в том числе поддерживаемых международными ассоциациями фарминдустрии (IFPMA, EFPIA, JPMA и др.). Предложено предоставлять следующие данные: название исследования, его цель и задачи, имя научного руководителя, торговое название ЛС, МНН, показания, по которому (по которым) исследуется ЛС, запланированное число клинических баз, планируемое количество пациентов (наблюдаемых случаев), контакты, ссылки на публикации (по мере появления), дата последней актуализации информации;

- краткий отчет по результатам исследования должен быть опубликован максимум через 12 месяцев после окончания исследования (последний пациент/последний визит);
- компании должны подробно описать основные положения и корпоративные правила по планированию, проведению и оценке исследований, а также соответствующие методы верификации полученных данных в корпоративных стандартных операционных процедурах (СОП, Standard Operating Procedures). Эти процедуры не должны противоречить законодательным актам и действующим кодексам фарминдустрии;
- компании должны регулярно обучать СОПам своих сотрудников и привлеченных третьих лиц, задействованных в планировании, проведении и оценке результатов исследований;
- компенсации врачам за заполнение анкет в наблюдательных исследованиях должны быть умеренными и не создавать стимула для неоправданного назначения исследуемого ЛС.

Вслед за немецким руководством вышли в свет еще более подробные «Научные рекомендации по проведению неинтервенционных исследований в Австрии» Австрийского агентства по охране здоровья и безопасности продуктов [13].

Оба документа государственных учреждений базируются на ставших общепринятыми принципах надлежащей эпидемиологической практики и этических принципах проведения исследований с участием людей, особое внимание уделяют роли этических комитетов и обеспечению прав субъектов исследований.

Особенности этической экспертизы планируемых неинтервенционных исследований

Этическая экспертиза проектов неинтервенционных исследований основывается на общих этических нормах, сформулированных в Хельсинской декларации BMA, нормах GCP ICH, Рекомендациях Комитетам по этике, осуществляющим экспертизу биомедицинских исследований ВОЗ и EFGCP (2000 г.), действующими законодательством и международными нормативными актами. Напрямую неинтервенционные исследования упомянуты лишь в «Руководстве для членов Исследовательских этических комитетов», принятом Руководящим комитетом по биоэтике Совета Европы в декабре 2010 г. В этом документа говорится: «Некоторые разделы данного руководства, такие как Глава 4, касающаяся Исследовательских этических комитетов, или некоторые подразделы Главы 6, касающиеся конфиденциальности и права на информацию или права доступа к результатам исследований, относятся ко всем проектам биомедицинских исследований с участием людей», в том числе неинтервенционным [8].

Следуя основополагающим этическим нормам, этические комитеты (ЭК), имеющие СОП по экспертизе проектов неинтервенционных исследований и некоторый опыт такой работы, руководствуются в данном случае, как правило, следующими установками. ЭК должны:

1. Убедиться в неинтервенционном характере исследования
2. Убедиться в том, что цели исследования носят научный характер
3. Оценить полноту, достоверность, доступность изложения информации для пациента
4. Оценить предусмотренные меры защиты персональных медицинских данных пациентов
5. Оценить процедуру получения согласия пациента (или его законного представителя) на обработку его персональных медицинских данных, соответствие формы согласия действующим законодательным требованиям и этическим нормам
6. Удостовериться, что нагрузка на пациента в ходе исследования не превышает минимальной
7. Оценить адекватность оплаты врачам-наблюдателям трудоемкости заполнения документов (регистрационных карт, анкет и пр.)

Неинтервенционный характер исследования в существенной мере определяется критериями включения и исключения. Так, если исследование представляет собой наблюдательную программу применения ЛП в рутинной клинической практике, то основным критерием включения должно быть состоявшееся до включения в исследование назначение данного препарата или лечение пациента исследуемым препаратом. Такой критерий указывает на независимость назначения препарата от участия пациента в исследовании. Также в программе/протоколе исследования не должно содержаться никаких указаний врачу-наблюдателю по ведению пациента. В большинстве протоколов содержится описание стандартных схем применения исследуемого препарата, в том числе указаний по назначению дополнительной фармакотерапии при необходимости. Очевидно, спонсоры считают целесообразным напомнить эти схемы врачам, хотя в неинтервенционных программах это не обязательно, ведь врач действует в условиях рутинной практики в соответствии со своими знаниями, опытом и интуицией. К сожалению, бывают случаи, когда спонсоры в этих напоминающих схемах дают четкие дополнительные указания. Например, «… при отсутствии контроля показателей… назначают препараты группы X (за исключением препаратов подгруппы Y)». Это исключение необходимо разработчикам протокола для получения результатов применения исследуемого препарата без дополнительных факторов, способных повлиять на этот результат. Однако такое указание врачу является прямым вмешательством в процесс ведения пациента и нарушает принцип неинтервенционности. Поэтому в таких случаях прием препаратов подгруппы Y следует сразу же вводить в критерии исключения и вывода пациента из исследования.

Научный характер неинтервенционного исследования определяется поставленными целями, предусмотренными методами статистической обработки и планом об-

народования полученных научных результатов (планом публикаций). Научная целесообразность проведения наблюдательной программы должна быть обоснована во Введении протокола исследования. Комитет должен убедиться в том, что научная направленность исследования превалирует над маркетинговой составляющей, что участие в наблюдательной программе не стимулирует врачей-наблюдателей к увеличению числа назначений исследуемого препарата. Поэтому этическим комитетам приходится также обращать внимание на соответствие предусмотренного вознаграждения трудоемкости выполняемых работ.

Оценка содержания и формы информации для пациента — одна из важнейших практических задач этических комитетов при экспертизе любых видов исследований с участием добровольцев. Такая оценка при неинтервенционных наблюдательных программах имеет свои особенности. Основное внимание уделяется:

— четкости объяснений сути программы. Содержание исследования должно быть ясно изложено. Проводимое врачом лечение, польза от назначенных препаратов и риски, связанные с их приемом, не следует описывать подробно — так, как это требуется в информации для пациента (Информационном листке пациента) клинического исследования, поскольку в неинтервенционном исследовании участие пациента заключается вовсе не в приеме препарата и процедурах обследования, а в предоставлении согласия на обработку персональных медицинских данных;
— изложению деталей обработки персональных данных, полученных в ходе исследования: следует описать виды обработки (сбор, распространение и передача третьим лицам, использование, хранение и т. д.), методы обезличивания информации, сроки хранения (если оно предусмотрено), круг лиц, имеющих доступ к первичной медицинской документации (амбулаторной или медицинской карте), т. е. доступ к необезличенным персональным данным, круг лиц, которые будут работать с обезличенными данными;
— изложению прав пациента на защиту его персональных данных, в том числе на отзыв согласия на обработку данных;
— наконец, формулировкам согласия на доступ к данным и на обработку данных.

К сожалению, информация, касающаяся конфиденциальности персональных данных, нередко излагается недостаточно четко, особенно если речь идет о переводе с международной мастер-версии. Следует учитывать, что в разных странах законы о конфиденциальности персональных данных и неприкосновенности частной жизни, базируясь на единых принципах и правах человека, в деталях существенно различаются. В Российской Федерации действует весьма строгий федеральный закон «О персональных данных». Нормами этого закона следует руководствоваться при составлении информации об обработке персональных медицинских данных и при разработке формы согласия.

Что касается структуры изложения информации, то было бы желательно, если бы в документе выделялись блоки по следующим вопросам:

— доступ к первичной медицинской документации;
— обезличивание персональных медицинских данных в регистрационных картах, опросниках, анкетах и т. п.;
— распространение (передача) обезличенных персональных медицинских данных, их передача (в том числе чрезграничная), их дальнейшая обработка (использование, хранение, уничтожение);
— право пациента отозвать согласие на обработку персональных медицинских данных. Однако следует четко понимать, что если после процедуры обезличивания данных их невозможно будет идентифицировать в общем массиве, то пациент должен быть об этом информирован, поскольку это важный момент, который может повлиять на его решение участвовать в исследовании.

Хотелось бы также отметить в отношении формы согласия: если речь идет об обработке необезличенных персональных данных, то форма согласия должна соответствовать требованиям федерального закона «О персональных данных». Если речь идет об обработке обезличенных данных, достаточно формы согласия, в которой должно быть четко указано, что пациент дает согласие (разрешает) использование и хранение его данных в обезличенном виде. Также следует предусматривать получение разрешения на доступ к медицинской документации представителей спонсора и этических комитетов исключительно в целях контроля регистрируемых персональных медицинских данных.

Не меньшее внимание следует уделять процедуре получения согласия на использование персональных медицинских данных. К сожалению, достаточно редко в протоколах описана процедура получения согласия пациента на участие в программе. Как правило, не определен момент, когда врач-наблюдатель предлагает участие в исследовании и информирует пациента (или его законного представителя) в устной и письменной форме (предоставив информацию для пациента с формой информированного согласия), сколько времени получает пациент или его законный представитель на принятие решения, после получения согласия — когда состоится скрининговый визит (если такой предусмотрен) или визит включения и т. д. Все это имеет значение как с точки зрения обеспечения прав участников исследования, так и для оценки неинтервенционного характера программы.

В неинтервенционных программах допускаются дополнительные по отношению к рутинному ведению пациента процедуры, если их выполнение не превышает минимальной нагрузки на пациента, а выполнение соответствует научным целям исследования. Это может быть забор капиллярной крови на анализ, проведение ЭКГ или других неинвазивных методов исследования,

анкетирование, не требующее существенных затрат времени от пациента и пр. Все эти дополнительные процедуры должны быть отражены в информации для пациента, в том числе связанные с ними потенциальные неудобства и риски.

В заключение хотелось бы отметить, что тенденции развития сферы неинтервенционных клинических исследований характеризуются как увеличением числа проектов, так и расширением масштабов. Все чаще в нашу страну приходят международные мультицентровые наблюдательные программы. Эти процессы диктуют необходимость гармонизации подходов к планированию и проведению неинтервенционных проектов, а также к их этической оценке. Хотелось бы надеяться, что краткий обзор действующих норм саморегулирования, предпринятый в настоящей статье, окажется полезным для специалистов, работающих в области неинтервенционных исследований.

Литература

1. Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
2. Национальный стандарт РФ ГОСТ-Р 52379—2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP), утвержденный приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 № 232-ст.
3. Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1).
4. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.
5. EFPIA Code on the Promotion of prescription-only Medicines to, and Interactions with healthcare Professionals.//http://www.efpia.org/Content/Default.asp?PageID=366
6. Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen.7. Juli 2010.//http://www.pei.de/nn_475588
7. Grundzüge guter epidemiologischer Praxis (GGEP) der Schweizerischen Gesellschaft für Prävention und Gesundheitswesen.//Soz.-Präventivmed.-2000.— H.50.— S. 16—19.
8. Guide for Research Ethics Committee Members.//http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/default_en.asp
9. Good epidemiological Practice: IEA Guidelines for Proper Conduct of Epidemiological Research. Nov. 2007.//http://www.ieaweb.org/
10. Kodex der Mitglieder des Vereins «Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e. V.».//http://www.fs-arzneimittelindustrie.de/kodex-fachkreise.html
11. Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi).//www.dgepi.de/
12. Verordnung 1/2010 des Vorstands der Pharmig über Nicht-Interventionelle Studien.//http://www.pharmig.at
13. Wissenschaftlicher Leitfaden zur Durchführung von Nicht-interventionellen Studien (NIS) in Österreich. Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit.//www.ages.at.

Опыт лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей с применением интенсивной химиотерапии: клиническое использование двух модифицированных версий немецкого протокола COALL-92 (1993—2007)

Э. Г. Бойченко[1], Э. М. Петрова[1], М. Б. Белогурова[2], И. А. Гарбузова[1], М. С. Лившиц[1], Е. А. Никитина[1], Т. Н. Кулакова[1], Т. А. Макарова[1], Г. Г. Радулеску[2], Т. Д. Викторович[2], Э. Д. Чавпецова[2], М. М. Соколова[2], Л. И. Шац[2], Мартынкевич И. С.[3], Ю. С. Огородникова[3], Е. Е. Зуева[4]

[1] — *отделение химиотерапии лейкозов Детской городской больницы № 1, Санкт-Петербург*
[2] — *отделение детской онкологии и гематологии Городской больницы № 31, Санкт-Петербург*
[3] — *РосНИИ Гематологии и Трансфузиологии, Санкт-Петербург*
[4] — *ГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург*

Введение. До 90-х годов XX века в странах бывшего СССР не существовало программного лечения острого лимфообластного лейкоза (ОЛЛ) у детей. К этому времени в Санкт-Петербурге процент детей с 5-летней ремиссией ОЛЛ составлял от 3,8 % до 19,6 % в зависимости от характера проводимой терапии (Н. А. Алексеев, И. М. Воронцов 1979) [1]. С целью улучшения результатов лечения ОЛЛ как наиболее частой опухоли детского возраста, в начале 90-х годов в России началось активное внедрение хорошо отработанных на Западе методов программной химиотерапии, основанных на использовании интенсивной химиотерапии.

Благодаря побратимским связям Санкт-Петербурга, в 1991 году установились тесные рабочие контакты с Университетской клиникой детской гематологии и онкологии города Гамбурга (Германия). После знакомства с состоянием детской онко-гематологической службы в Санкт-Петербурге было принято решение о внедрении модифицированной версии протокола COALL-92 на базе 2 отделений онкологии-гематологии детского возраста.

В 1992 году при непосредственном участии руководителя кооперативной исследовательской группы COALL профессора *G. Janka-Schaub* был разработан протокол PECO-92. Основная задача нового протокола состояла в том, чтобы, при сохранении терапевтической эффективности оригинального протокола COALL, свести к минимуму уровень токсических и инфекционных осложнений. В последующем, по мере накопления клинического опыта проведения интенсивной химиотерапии и сопроводительного лечения, а так же с учетом выводов, сделанных на основании комплексного анализа результатов терапии по протоколу PECO-92, в январе 1999 года был осуществлен переход на протокол COALL–Санкт-Петербург 92, более приближенный к оригинальной версии. В статье приведена сравнительная эффективность двух модификаций немецкого протокола COALL-92 в лечении детского ОЛЛ в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы исследований

Пациенты. В исследование были включены первичные больные с ОЛЛ в возрасте до 18 лет, проживающие в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. К категории первичных были отнесены пациенты, которые не получали химиотерапии до начала специфического лечения, либо получили лечение преднизолоном длительностью не более 7 дней, поскольку такая терапия могла быть приравнена к циторедуктивной предварительной фазе; диагноз ОЛЛ в этом случае был подтверждён данными цитохимии и иммунологии.

Набор первичных пациентов. В настоящей работе проанализированы первичные больные ОЛЛ, посту-

пившие в Детскую городскую больницу № 1 г. Санкт-Петербурга [отделение химиотерапии лейкозов (зав. отделением Э. М. Петрова, Э. Г. Бойченко)] и Городскую больницу № 31 г. Санкт-Петербурга [отделение детской онкологии и гематологии (зав. отделением М. Б. Белогурова)] за период с 01.01.1993 по 01.01.2007. Всего в вышеперечисленных клиниках в рамках данного исследования было зарегистрировано 474 первичных пациентов с ОЛЛ.

Критерии включения. Пациенты включались в исследование, если они соответствовали следующим условиям:

- возраст на момент постановки диагноза — от 0 до 18 лет;
- начало индукционной терапии - внутри временного промежутка проведения исследования;
- диагноз ОЛЛ установлен на основании клинических данных, анализов периферической крови, результатов морфологического, цитохимического и иммунологического исследований клеток костного мозга (все пациенты с В-ОЛЛ были исключены из данного исследования);
- наличие информированного согласия родителей (опекунов) пациента на лечение.

Больные исключались из исследования, если был верен хотя бы один из перечисленных ниже признаков:

- ОЛЛ — вторая злокачественная опухоль;
- В-ОЛЛ (пациенты с морфологическим вариантом FAB L3 и иммунофенотипом зрелых В-клеток);
- тяжелое сопутствующее заболевание, не позволяющее проводить химиотерапию по протоколу (болезнь Дауна, многочисленные пороки развития, порок сердца, болезни обмена веществ и др.);
- отклонения от протокола, не обусловленные побочными действиями лечения и/или осложнениями течения заболевания;
- смерть до начала терапии по протоколу;
- отказ родителей от терапии по протоколу;
- отсутствие ремиссии на 56-й день от начала терапии индукции (non-responder).

Не все первичные пациенты были включены в анализ, поскольку некоторые из них не соответствовали критериям включения. В таблице 1 представлены результаты анализа соответствия первичных пациентов выше перечисленным требованиям. На основании проведенного анализа в исследование включено 438 первичных пациента с ОЛЛ.

Клинические группы, проанализированные в данной работе:

1) Для анализа результатов лечения по протоколу PECO-92 были взяты все первичные больные, получавшие лечение в соответствии с данным протоколом на базе отделений онкогематологии Детской городской больницы № 1 и Городской больницы № 31 г. Санкт-Петербурга и поступившие в клиники за период с 01.01.1993 по 01.01.1999. Всего таких больных было 214.
2) Для анализа результатов лечения по протоколу COALL-92 были взяты все первичные больные, получавшие лечение в соответствии с данным протоколом на базе отделений онкогематологии Детской городской больницы № 1 и Городской больницы № 31 г. Санкт-Петербурга и поступившие в клиники за период с 01.01.1999 по 01.01.2007. Всего таких больных было 224.

Таблица 1

Первичные пациенты

	PECO	**COALL**	**ВСЕГО**
Общее количество первичных пациентов с ОЛЛ (study patients)	233	241	474
Исключены из анализа:			
Несоответствие критериям вхождения	—	2	2
Смерть до начала терапии по протоколу	—	1	1
Тяжёлые сопутствующие заболевания	2	4	6
Неполная инициальная диагностика	—	—	—
Отказ родителей от лечения	4	2	6
Изменения в терапии индукции	5	4	9
Неоправданный перевод в группу HR	3	—	3
В-ОЛЛ	3	1	4
Серьезные отклонения от протокола	2	1	3
Перевод в другие клиники, не входящие в исследование	—	2	2
Общее количество пациентов, включённых в исследование (protocol patients)	**214**	**224**	**438**

Описание программы терапии острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу РЕСО-92

Терапевтическая программа РЕСО-92 была разработана в июне-августе 1992 года на основе немецкого протокола COALL 92 под руководством профессора Университетской клиники г. Гамбурга Gritta Janka-Schaub.

Важными отличиями от оригинального протокола COALL-92 были следующие:

1. замена преднизолона на дексаметазон в фазе индукции ремиссии;
2. уменьшение дозы L-аспарагиназы с 45000 ЕД/кв.м до 25000 ЕД/кв.м;
3. отмена приема 6-меркаптопурина на этапе консолидации у пациентов группы высокого риска;
4. отмена 4-го введения HD MTX у больных группы HR на этапе консолидации;
5. уменьшение дозы Цитозара на этапе консолидации с 3 г/кв.м до 2 г/кв.м;
6. укорочение реиндукции за счет исключения блоков терапии с использованием циклофосфана и цитозара;
7. исключение и/т введений MTX у больных группы низкого риска в ходе поддерживающей терапии.

С учетом прогностически значимых факторов риска, пациенты были разделены на группу низкого риска и группу высокого риска. К неблагоприятным факторам, каждый из которых имел самостоятельное прогностическое значение, относились следующие:

1. исходный уровень лейкоцитов >=25.000;
2. первичное вовлечение средостения и ЦНС;
3. Т-клеточный иммунологический вариант;
4. наличие Филадельфийской хромосомы;
5. отсутствие костномозговой ремиссии на 28 день от начала терапии индукции.

На основании вышеперечисленных критериев 125 (58 %) пациентов были отнесены к группе низкого риска (LR) и 89 (42 %) пациентов к группе высокого риска (HR).

Общая продолжительность лечения в обеих группах составляла 2 года и предполагала проведение интенсивной фазы в течение 4,5—6 месяцев с последующим переводом на поддерживающую терапию. На 28 день от начала терапии производилась контрольная пункция костного мозга.

Интенсивная фаза состояла из 4 этапов: индукция, консолидация, этап профилактики нейролейкемии и реиндукция. На протяжении интенсивной фазы пациенты обеих групп риска получали по 10 интратекальных введений MTX. Этап профилактики нейролейкемии предусматривал проведение у всех пациентов группы высокого риска краниального облучения в СОД=18 Гр.

Описание программы терапии острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу COALL–Санкт-Петербург-92.

С 01.01.1999 года началось использование следующей версии протокола COALL-92, которая получила название COALL—Санкт-Петербург-92. В ней, в отличие от оригинального протокола COALL-92, были сохранены некоторые элементы терапии, показавшие свою эффективность в ходе применения протокола РЕСО-92:

— замена преднизолона на дексаметазон в фазе индукции ремиссии;
— уменьшение дозы L-аспарагиназы с 45000 Ед/кв.м до 25000 Ед/кв.м;
— уменьшение разовой дозы цитозара на этапе консолидации с 3 г/кв.м до 2 г/кв. м.

Распределение больных на группы риска проводилось с учетом ранее принятых критериев, однако дополнительно было введено 3 критерия неблагоприятного прогноза:

— pre-pre-B-клеточный иммунологический вариант;
— возраст пациента ≥10 лет;
— t (4;11).

На основании вышеперечисленных критериев 110 (49 %) пациентов были отнесены к группе низкого риска (LR) и 114 (51 %) пациентов к группе высокого риска (HR). Критерии стратификации пациентов на группы риска представлены в таблице 2.

В дизайн протокола COALL—Санкт-Петербург-92, по сравнению с РЕСО-92, были добавлены следующие терапевтические элементы:

— для пациентов группы низкого риска была усилена терапия реиндукции путем добавления циклофосфамида в дозе 900 мг/кв.м с и четырьмя последующими введениями цитозара в дозе 90 мг/кв.м на фоне недельного приема 6-меркаптопурина (100 мг/кв.м); кроме того, на этапе поддерживающей терапии была усилена пресимптоматическая терапия поражения ЦНС за счет дополнительных люмбальных пункций;
— терапия детей группы высокого риска на этапе консолидации была усилена дополнительным четвертым блоком с введением метотрексата (1 г/кв.м), вумона (165 мг/кв.м) и цитозара (300 мг/кв.м) на фоне недельного приема 6-меркаптопурина (100 мг/кв.м); ежедневным приемом 6-МП (100 мг/кв.м) в течение недели были усилены второе и третье введения высокодозного MTX. Этап реиндукции был удлинен за счет 2 добавочных введений винкристина и адриабластина с L-аспарагиназой и дополнительного блока с циклофосфамидом и цитозаром;
— были редуцированы показания к проведению профилактического краниального облучения, а так же его доза: облучение черепа в СОД=12 Гр проводилось только детям с исходным гиперлейкоцитозом (≥100.000 x10^9/л) и Т-клеточным иммунофенотипом (при любом исходном уровне лейкоцитов).

Пациенты обеих групп риска, не подвергшиеся краниальному облучению, на этапе поддерживающей терапии получили по 6 люмбальных пункций (через 3, 6 и 9 месяцев от начала поддерживающей терапии, по 2 люмбальных пункции с промежутком 2 недели) с интратекальным введением метотрексата.

Таблица 2

Стратификация на группы риска в зависимости от протокола

	Низкий риск		Высокий риск	
Протокол	**РЕСО 92**	**COALL-C-Пб**	**РЕСО 92**	**COALL-C-Пб**
Инициальный лейкоцитоз	<25 000	<25 000	≥25 000	≥25 000
Иммунофенотип	non-Т-ОЛЛ	non-Т-ОЛЛ	Т-ОЛЛ	Т-ОЛЛ и **pre-pre-B-ОЛЛ**
Возраст	Не учитывался	>1 года , но < 10 лет	Не учитывался	≥ 10 лет
Поражение ЦНС	Нет	Нет	Определяется	Определяется
Вовлечение средостения	Нет	Нет	Определяется	Определяется
t(4;11)	Не учитывалась	Нет	Не учитывалась	Определяется
t(9;22)	Нет	Нет	Определяется	**Определяется**
Ремиссия на 28 день от начала индукции	Да	Да	Нет	Нет

Общая продолжительность лечения в обеих группах риска составляла 2 года и предполагала проведение фазы интенсивной химиотерапии в течение 5,5—8 месяцев с последующим переводом на поддерживающую терапию. На 28 день от начала терапии производилась контрольная пункция костного мозга, на основании которой регистрировалось достижение костномозговой ремиссии. Все дети на протяжении фазы интенсивной химиотерапии с целью профилактики нейролейкемии получили по 12 интратекальных введений МТХ.

Поддерживающая терапия в обеих группах состояла из ежедневного приема 6-МП и еженедельного приема МТХ с обязательной коррекцией дозы в зависимости от уровня лейкоцитов. Дети, не подвергшиеся краниальному облучению, с целью профилактики нейролейкемии, получили по 6 люмбальных пункций (через 3, 6 и 9 месяцев от начала поддерживающей терапии, по 2 люмбальных пункции с промежутком 2 недели) с интратекальным введением метотрексата.

Терапевтические планы протоколов РЕСО 92 и COALL–Санкт-Петербург-92 с характеристикой этапов интенсивной и поддерживающей терапии, а так же особенностей ЦНС-направленного лечения суммированы и представлены в табл. 3—5.

Диагностика и определение событий

Диагноз острого лимфобластного лейкоза устанавливали на основании международных критериев с оценкой клинических данных, анализов периферической крови, результатов исследования костного мозга при наличии ≥25 % бластов, имеющих лимфоидную природу. Для верификации биологического варианта лейкемии использовали морфологическое, цитохимическое, иммунологическое, цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследования мононуклеаров костного мозга.

В ходе иммунофенотипирования устанавливалась линейная принадлежность лейкемических бластов. ОЛЛ из клеток-предшественников В-клеточного ряда был диагностирован, если более 20 % бластных клеток были положительны по TdT, CD19 и HLA-DR (pro-B ОЛЛ), либо по TdT, CD10, CD19 и HLA-DR (common ОЛЛ), либо по TdT, CD10, CD19, HLA-DR и цитоплазматическому IgM (pre-B ОЛЛ). Т-клеточный ОЛЛ диагностировался, если регистрировалось более 20 % бластных клеток, положительных по TdT, CD2, цитоплазматическому CD3 (CyCD3) и/или CD7. Острый недифференцированный лейкоз (AUL) был диагностирован, когда все маркёры, характерные для pro-B, common, pre-B, и Т-клеточных вариантов ОЛЛ, а также все миеломаркёры были отрицательными. Пациенты с AUL с со зрелой В-клеточной лейкемией в исследование не включались.

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) диагностировалось при цитозе более 5 ядросодержащих клеток в 1 мкл цереброспинальной жидкости и наличии при этом лейкемических бластных клеток, либо при выявлении лейкемической инфильтрации головного мозга.

Костномозговая ремиссия считалась достигнутой при наличии в костномозговом пунктате < 5 % бластных клеток, при полиморфной цитологической картине костного мозга, нормальном анализе крови и отсутствии экстрамедуллярных проявлений лейкемии.

Ранняя смерть (Early death) или смерть в индукции определялась как летальный исход в течение преднизолоновой профазы и терапии индукции, до начала консолидации.

Смертью во время ремиссии считали смерть, наступившую по разным причинам после достижения костномозговой ремиссии.

Рефрактерными к терапии (non-responders) считались пациенты, не достигшие ремиссии на день 56 (после 2 блоков интенсивной химиотерапии для высокого риска); пациенты, не достигшие ремиссии по окончании этапа индукции (день 28), относились к категории late-responders.

Изолированный костномозговой рецидив регистрировался в случае появления 20 % и более бластов

Таблица 3

Индукция и интенсивная фаза химиотерапии в зависимости от протокола

Протокол	**PECO 92**				**COALL-St. Петербург**			
Группа риска	**Низкий (LR)**		**Высокий (HR)**		**Низкий (LR)**		**Высокий (HR)**	
Препарат	**Доза/м²**	**Путь; неделя**	**Доза/м²**	**Путь; неделя**	**Доза/м²**	**Путь; неделя**	**Доза/м²**	**Путь; неделя**
	Индукция				**Индукция**			
Преднизолон			60 мг	PO ежедневно; (-1)			60 мг	PO ежедневно; (-1)
Дексаметазон	6 мг	PO ежедневно; 1-4	6 мг	PO ежедневно; 1-4	6 мг	PO ежедневно; 1-4	6 мг	PO ежедневно; 1-4
Винкристин	1,5 мг	в/в еженедельно №4; 1-4	1,5 мг	в/в еженедельно №4; 1-4	1,5 мг	в/в еженедельно №4; 1-4	1,5 мг	в/в еженедельно №4; 1-4
Даунорубицин	36 мг	в/в еженедельно №4; 1-4	36 мг	в/в еженедельно №4; 1-4	36 мг	в/в еженедельно №4; 1-4	36 мг	в/в еженедельно №4; 1-4
Ранняя интенсификация	**Консолидация**				**Консолидация**			
Меркаптопурин	100 мг	PO ежедневно; 5, 7, 9		Не применялся	100 мг	PO ежедневно; 5, 7, 12	100 мг	PO ежедневно; 7, 9, 11
HDMTX	1000 мг	в/в за 24 ч. №3; 5, 7, 9	1000 мг²	в/в за 24 ч. №3; 5 7, 9	1000 мг	в/в за 24 ч. №3; 5, 7, 12	1000 мг	в/в за 24 ч. №4; 5, 7, 9, 11
L-аспарагиназа	25000 ЕД	в/в №4; 5, 7, 9, 11	25000 ЕД	в/в №5; 5, 7, 9, 11, 14	25000 ЕД	в/в №3; 5, 9, 12	25000 ЕД	в/в №4; 5, 7, 13, 16
Цитарабин					300 мг	в/в №1; 7	300 мг	в/в №2; 9, 11
VM-26					165 мг	в/в №1; 7	165 мг	в/в №2; 9, 11
Циклофосфамид			1000 мг	в/в №2; 5, 7			900 мг	в/в №2; 5, 7
HDAra-C	8000 мг	в/в №1; 11	8000 мг	в/в №2; 11, 14	8000 мг	в/в №1; 9	8000 мг	в/в №2; 13, 16
	Пресимптоматическая терапия ЦНС				**Пресимптоматическая терапия ЦНС**			
Меркаптопурин	50 мг	PO ежедневно; 14-17	50 мг	PO ежедневно; 15-20	50 мг	PO ежедневно; 14 - 17	50 мг	PO ежедневно; 19 - 22
Метотрексат	Возр.	э/л еженедельно; №4	Возр.	э/л еженедельно; №4	Возр.	э/л еженедельно; №4	Возр.	э/л еженедельно; №4
Отсроченная интенсификация	**Реиндукция**				**Реиндукция**			
Меркаптопурин					100 мг	PO ежедневно; 20	100 мг	PO ежедневно; 28, 30
L-аспарагиназа	25000 ЕД	в/в №1; 19	25000 ЕД	в/в №2; 22, 25	25000 ЕД	в/в №1; 19	25000 ЕД	в/в №2; 24, 27
Доксорубицин	30 мг	в/в №2; 18, 19	30 мг	в/в №4; 21, 22, 24, 25	30 мг	в/в №2; 18, 19	30 мг	в/в №4; 23, 24, 26, 27
Дексаметазон	6 мг	PO ежедневно; 18	10 мг	PO ежедневно; 21, 24	10 мг	PO ежедневно; 18	10 мг	PO ежедневно; 23, 26
Винкристин	1,5 мг	в/в №2; 18, 19	1,5 мг	в/в №4; 21, 22, 24, 25	1,5 мг	в/в №2; 18, 19	1,5 мг	в/в №4; 23, 24, 26, 27
Цитарабин					90 мг	в/в 1 блок по 4 дня; 20	90 мг	в/в 2 блока по 4 д.; 28, 30
Циклофосфамид					900 мг	в/в №1; 20	900 мг	в/в №2; 28, 30

Таблица 4

Поддерживающая терапия в зависимости от протокола

Протокол	**PECO-92**		**COALL–St. Петербург**	
Препарат	**Доза/м²**	**Путь; недели**	**Доза/м²**	**Путь; недели**
Меркаптопурин	60 мг	PO ежедневно	50 мг	PO ежедневно
Метотрексат	25 мг	PO еженедельно	20 мг	PO еженедельно

Таблица 5

Профилактика нейролейкемии в зависимости от протокола

Протокол	**ALL-MB 2002**		**COALL**	
Интратекальная терапия				
Этап лечения	N	Режим введения	N	Режим введения
Индукция	1	День 1, MTX i.th.	1	День 1, MTX i.th.
Интенсивная фаза	9	MTX i.th.,недели: LR: 5,7,9, 14,15,16,17,18,20 HR: 5,7,9, 17, 18,19,20,21,24	11	MTX i.th.,недели: LR: 5,7,9,12,14,15,16,17,18,20,22 HR: 5,7,9,11,19,20,21,22,23,26,28
Поддерживающая терапия	0		6	По 2 MTX i.th. через 3,6,9 мес. от начала ПТ
Всего	10		18	
Краниальное облучение				
	18 Gr (41 % больных)		12 GR (25% больных)	

в костном мозге после ранее достигнутой ремиссии без признаков экстрамедуллярной лейкемической инфильтрации. В случаях с доказанной экстрамедуллярной лейкемической инфильтрацией **комбинированный костномозговой рецидив** диагностировался при наличии более 5 % лимфобластов в костном мозге.

Изолированный экстрамедуллярный рецидив диагностировался при наличии клинических экстрамедуллярных проявлений лейкемии и отсутствии лейкемической инфильтрации (<5 % лимфобластов) в костном мозге. Рецидив ЦНС был диагностирован в случае, по крайней мере, пяти лейкоцитов в 1 мкл ликвора и наличии лимфобластов. Тестикулярный рецидив устанавливался клинически, однако в случае одностороннего поражения проводилась биопсия контрлатерального яичка.

Вторая опухоль — развитие второго онкологического заболевания после окончания или на фоне химиотерапии по поводу ОЛЛ.

Пациент считался **выбывшим из-под наблюдения** (Lost-to-follow-up — LFU) при отсутствии информации о нем более года.

Статистический анализ

Для сравнения кривых выживаемости использовался непараметрический Log-rank критерий. При сравнении групп пациентов по категориальным признакам использовался критерий χ^2. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Microsoft Access, Paradox, GraphPad Prism 3.0, STATISTICA 6.0. Оценивался уровень достоверности p, различия считали статистически значимыми при $p \le 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов.

За период с 01.01.1993 по 01.01.2007 протокольную терапию на базе специализированных детских онкогематологических отделений г. Санкт-Петербурга получили 438 пациентов в возрасте до 18 лет. Инициальные клинические характеристики пациентов детально представлены в таблице 6. Достоверных различий по возрасту, полу, инициальному лейкоцитозу и исходному вовлечению ЦНС на момент постановки диагноза между больными, получившими терапию по протоколам PECO-92 и COALL-92, обнаружено не было. В группе PECO-92 выявлены достоверные различия в отношении частоты первичного вовлечения медиастинальных лимфатических узлов (p=0.0178) и значимой (≥4 см) спленомегалиии (p=0.0338), а в группе COALL — достоверное преобладание пациентов с отсутствием гепатомегалии (p=0.0002).

В группе COALL имело место некоторое преобладание детей в возрасте до 1 года (2,7 % по сравнению с 0,9 % в группе PECO) и в возрасте ≥ 10 лет (26 % против 21 %).

В обеих анализируемых группах преобладали мальчики, но в группе PECO-92 оно было более выраженным (66 %) по сравнению с группой COALL (56 %).

При анализе распределения больных в зависимости от исходного лейкоцитоза отмечено, что подавляющее число пациентов на момент постановки диагноза имело

Таблица 6

Инициальные характеристики пациентов

	PECO-92		COALL-92		p
	n	%	n	%	
Общее количество пациентов	**214**	**100**	**224**	**100**	
Возраст: До года	**2**	**0,9**	**6**	**2,7**	0.2866
От 1 года до 10 лет	**167**	**78**	**160**	**71,3**	0.5593
≥ 10 лет	**45**	**21,1**	**58**	**26,0**	0.3811
Boys	**141**	**66**	**125**	**56**	0.3123
Уровень лейкоцитов в П.К. /µl : *< 25.000*	**153**	**71,5**	**149**	**66,5**	0.6539
25.000 – 50.000	**21**	**9,8**	**29**	**13,0**	0.3742
50.000 -100.000	**19**	**8,9**	**25**	**11,1**	0.5284
≥ 100.000	**21**	**9,8**	**21**	**9,4**	1.0000
Вовлечение ЦНС:	**0**	**0**	**0**	**0**	
Отсутст. информация	**208**	**97**	**214**	**95,5**	
Нет поражения	**6**	**3**	**10**	**4,5**	0.9456
Поражение ЦНС					0.4499
Вовлечение средостения:	**0**	**0**	**0**	**0**	0.4825
Отсутст. информация	**175**	**82**	**204**	**91**	**0.0178**
Нет поражения	**39**	**18**	**20**	**9**	
Поражение средостения					
Размеры печени:	**24**	**11**	**63**	**28**	**0.0002**
0-1см	**49**	**23**	**47**	**21**	0.7359
1-2см	**48**	**22**	**36**	**16**	0.1902
2-3см	**93**	**44**	**78**	**35**	0.2414
≥4 см					
Размеры селезенки:	**90**	**42**	**118**	**53**	0.2058
0-1см	**18**	**8**	**23**	**10**	0.6249
1-2см	**21**	**10**	**25**	**11**	0.7572
2-3см	**85**	**40**	**58**	**26**	**0.0338**
≥4 см					
Иммунофенотип:	**27**	**13**	**5**	**2,1**	**<0.0001**
— Исследование не пров.	**144**	**67**	**188**	**84**	0.1446
— p-BCL	**43**	**20**	**29**	**13**	0.0987
— p-TCL	**0**	**0**	**2**	**0,9**	0.4992
— ОЛЛ-hybrid					
Цитогенетика:	**68**	**32**	**217**	**97**	<0.0001
— Обследовано	**146**	**68**	**7**	**3**	
— Не обследовано	**6**	**8,8**	**2**	**0,9**	
t(9;22)	**2**	**2,9**	**4**	**1,8**	
t(4;11)	**0**	**0**	**38**	**17,5**	
t(12;21)	**1**	**1,5**	**3**	**1,4**	
t(1;19)					

уровень лейкоцитов до 25 000/µl (71,5 % в группе PECO и 66,5 % в группе COALL). Дети с гиперлейкоцитозом (≥100000/µl) в обеих группах были представлены эквивалентно (9,8 и 9,4 %, соответственно).

Показатель инициального вовлечения ЦНС в анализируемых группах существенно не различался и составил 3 % в группе PECO и 4,5 %.

Отмечено некоторое преобладание пациентов со значимой (≥4 см) гепатомегалией в группе PECO (44 % против 35 %).

Иммунофенотипирование мононуклеаров костного мозга выполнено у 87 % пациентов в группе PECO и 98 % пациентов в группе COALL. Анализ распределения больных по иммунологическому варианту бластной популяции показал, что от 67 % (группа PECO) до 84 % детей (группа COALL) имели В-линейный иммунофенотип. Пациенты с Т-клеточным иммунофенотипом составили от 20 до 13 % с некоторым преобладанием пациентов с Т-ОЛЛ в группе PECO (n. s.).

Распределение больных по цитогенетическим признакам оценить корректно не представлялось возможным, поскольку на раннем этапе внедрения в клиническую практику программной терапии ОЛЛ отсутствовала возможность проведения полноценного цитогенетиче-

ского анализа бластного клона. У 68 % (146) пациентов группы РЕСО цитогенетическое исследование не было проведено, или оказалось не информативным. В группе обследованных больных РЕСО обращает внимание высокий процент пациентов с филадельфийской хромосомой (8,8 %), что существенным образом отличалось от публикуемых данных. На более позднем этапе цитогенетические и молекулярно-генетические методы стали частью рутинного обследования детей на момент установления диагноза. В группе COALL-92 обследование выполнено у 97 % (217) пациентов. Хромосомные аберрации, имеющие прогностическое значение, распределились в группе COALL-92 следующим образом: t (9;22) была выявлена у 2 пациентов (0,9 %), t (4;11) — у 4 пациентов (1,8 %); t (12;21) установлена у 38 пациентов (17,5 %), что соответствовало литературным данным.

Результаты лечения

Результаты терапии ОЛЛ оценивались по уровню достижения полной ремиссии (CR), количеству летальных исходов до и после достижения полной ремиссии, уровню рецидивов и числу детей, находящихся в полной продолжительной ремиссии (CCR), а также по кривым бессобытийной выживаемости (EFS), построенными по методу Каплан-Майер. Сравнительный анализ кривых выживаемости проводился с использованием непараметрического Log-rank критерия. Результаты лечения представлены в таблицах 7 и 8.

Уровень летальных исходов на этапе начальной терапии («early death») колебался от 1,3 до 3,3 %. Следует отметить более высокий уровень летальности в индукции на протоколе РЕСО-92 (3,3 %), что было обусловлено начальным периодом внедрения интенсивной химиотерапии и недостаточным опытом проведения сопроводительного лечения. На протоколе COALL-92 уровень ранней летальности уменьшился и составил 1,3 %. Среди причин летальных исходов на этапе индукции были геморрагические и инфекционные осложнения, синдром лизиса опухоли, энцефалопатия вследствие лейкостаза при гиперлейкоцитозе, неуклонное прогрессирование основного заболевания несмотря на проводимую химиотерапию.

Обращает внимание достоверно более высокий процент пациентов с первичной резистентностью к проводимой химиотерапии в группе РЕСО: группа так называемых «late responders» на протоколе РЕСО составила 11 %. И, несмотря на то, что у них удалось достичь костномозговой ремиссии после 2 блоков интенсивной химиотерапии для высокого риска, на более поздних этапах у всех пациентов группы «late responders» развились рецидивы заболевания, что, безусловно, отразилось на конечных результатах лечения. В группе COALL в категорию «late responders» было отнесено только 2 пациента. Причина подобной разницы (p=0.0116) не вполне ясна, поскольку терапия индукции на обоих протоколах была абсолютно идентичной.

Костномозговая ремиссия после этапа инициальной терапии достигнута у 96,7 % группы РЕСО и 98,7 % группы COALL.

Часть пациентов погибли после достижения ремиссии на разных этапах протокольной терапии. Показатель смерти в ремиссии на протоколах РЕСО-92 и COALL-92 составил, соответственно, 4,2 и 5,8 %. И хотя стандарты сопроводительной терапии улучшились со временем, на что указывает улучшение показателя ранней смертности на протоколе COALL, количество токсических смертей оставалось довольно высоким, что, по-видимому, было связано с усилением интенсивности химиотерапии на этапе консолидации и реиндукции. Основной причиной смерти в полной ремиссии в подавляющем большинстве являлись тяжелые инфекционные осложнения.

Анализ осложнений химиотерапии показал, что в обеих группах риска тяжелые осложнения чаще развивались при проведении терапевтических блоков, в состав которых входил метотрексат (МТХ) в высокой дозе. Цитопении, индуцированные высокодозным метотрексатом, возникали непосредственно после введения МТХ и совпадали по времени с развитием признаков мукозита, токсико-аллергического дерматита и другими токсическими осложнениями, что приводило к несостоятельности физиологических защитных барьеров и развитию в условиях агранулоцитоза тяжелых инфекционных процессов.

Уровень рецидивов достоверно различался на протоколах РЕСО и COALL (31,8 % против 19,6 %, p = 0.0264). Кумулятивный риск развития рецидива (рис. 1) составил в группе РЕСО 32,56 %±0,22, в группе COALL — 21,99 %±0,2 (p = 0.0271). Усиление интенсивности протокола COALL на этапе консолидации-реиндукции привело к значимому снижению уровня рецидивов в обеих группах риска: в группе низкого риска уровень рецидивов сократился в 2 раза (с 27,2 % на протоколе РЕСО до 13, 6 % на протоколе COALL), в группе высокого риска — в 1,5 раза, сократившись с 38,2 % на протоколе РЕСО до 25,4 % на протоколе COALL. Отмечено снижение уровня изолированных и комбинированных тестикулярных рецидивов.

Усиление ЦНС-направленной терапии отразилось на уровне рецидивов с вовлечением ЦНС, особенно в группе низкого риска: кумулятивный риск развития изолированного ЦНС рецидива через 10 лет (рис. 2) составил в группе РЕСО 2,87 %±0,03 %, в группе COALL — 1,35 %±0,02 % (p = 0.3395), достигнув значительной разницы в группе низкого риска: 4,10 %±0,05 % (РЕСО) vs. 0,09 %±0,03 % (COALL) (p = 0.1676).

На момент проведения анализа вероятность бессобытийная выживаемости (pEFS) составила 60 %±3 % на протоколе РЕСО-92 и 70 %±4 % на протоколе COALL ($p_{log\text{-}rank}$=0,0477). Достоверно значимыми оказались различия между протоколами РЕСО и COALL в отношении безрецидивной выживаемости (pRFS 65 %±3 % vs. 74 %±4 %, $p_{log\text{-}rank}$=0,0019). Показатель общей выживаемости так же был выше в группе COALL (pOS 78 %±3 % vs. 70 %±4 %, $p_{log\text{-}rank}$= 0,0791). Кривые выживаемости представлены на рисунках 3—8.

Таблица 7

Результаты лечения по протоколам PECO-92 и COALL-S-Petersburg-92

		PECO-92		COALL-92		p
		n	%	n	%	
Протокольные пациенты		214	100	224	100	
Смерть в индукции		7	3,3	3	1,3	0.2158
Late responders		11	5,1	2	0,9	**0.0116**
Non responders		0	0	0	0	
Полная ремиссия		207	96,7	221	98,7	0.8920
Смерть в ремиссии		9	4,2	13	5,8	0.5176
Рецидивы	всего	**68**	**31,8**	44	19,6	**0.0264**
	КМ	**43**	**20,1**	27	12,1	0.0543
	ЦНС	6	2,8	3	1,3	0.3320
	Яички	4	1,9	2	0,9	0.4423
	Другие	2	0,9	1	0,4	0.6166
	КМ и ЦНС	2	0,9	6	2,7	0.2866
	КМ и яички	10	4,7	3	1,3	0.0526
	КМ и другое	1	0,5	2	0.9	1.0000
Вторичная опухоль		0	0	1	0,4	1.0000
Lost-to-follow up		9	4,2	9	4,0	1.0000
Полная продолжительная ремиссия		121	56,5	157	70,1	0,1675
10-летн. p EFS			60%±3%		70%±3%	0,0477
10-летн. p OS			70%±3%		78%±3%	0,0791

Обсуждение. На развитие интенсивной химиотерапии в С-Петербурге, благодаря сотрудничеству с Университетской клиникой города-побратима Гамбурга, главное влияние оказала терапевтическая программа немецкой исследовательской группы COALL. Главной целью исследований, проводимых группой COALL, помимо улучшения долговременной выживаемости, было снижение токсичности химиотерапии (перенос введения L-аспарагиназы с индукции на более поздние этапы лечения; введение L-аспарагиназы в виде мощных одиночных доз, обеспечивающих полноценную деплецию аспарагина, вместо многократных малых доз; снижение кумулятивной дозы антрациклинов и поиск «щадящих» пу-

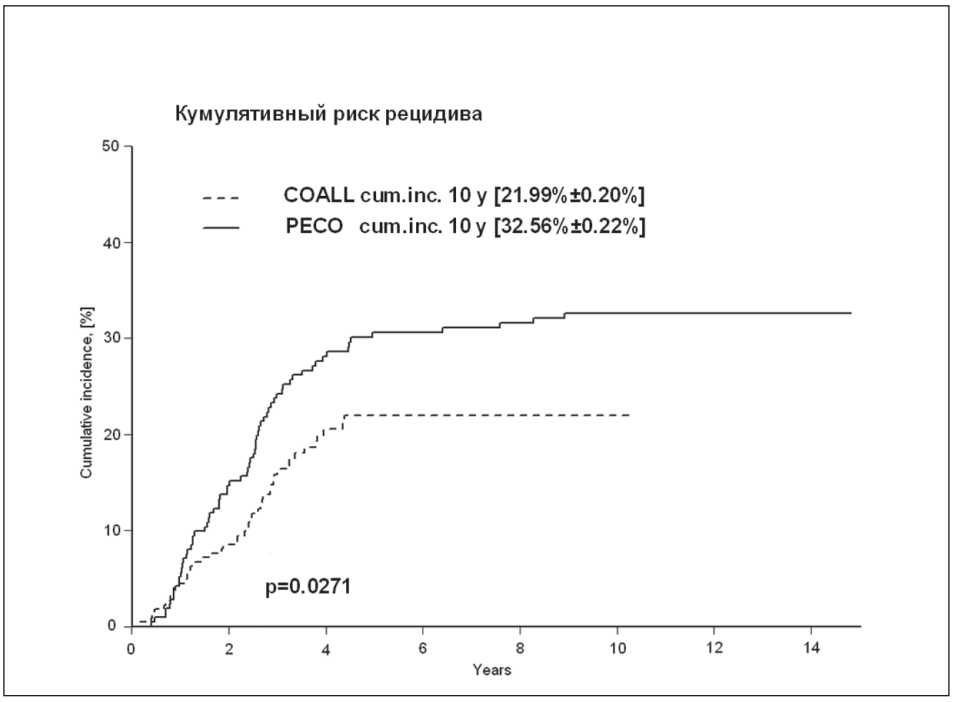


Рис.1. Кумулятивный риск рецидива

Таблица 8

Результаты лечения по протоколам PECO-92 и COALL-S-Petersburg-92 в зависимости от группы риска

	PECO-92		COALL-92		$P_{log\text{-}rank}$
	LR	HR	LR	HR	
Протокольные пациенты	125 (58%)	89 (42%)	110 (49%)	114 (51%)	
Смерть в индукции	0 (0%)	7 (7,9%)	0 (%)	3 (2,6%)	
Late responders	1 (0,8%)	10 (11,2%)	0	2 (1,7%)	
Non responders	0	0	0	0	
Полная ремиссия	125 (100%)	82 (92,1%)	110 (100%)	111 (97,4%)	
Смерть в ремиссии	5 (4%)	4 (4,5%)	6 (5,4%)	7 (6,1%)	
Рецидивы	34 (27,2%)	34 (38,2%)	15 (13,6%)	29 (25,4%)	
Вторичная опухоль	0	0	0	1 (0,9%)	
Lost-to-follow up	5 (4%)	4 (4,5%)	4 (3,6%)	5 (4,4%)	
Полная продолжительная ремиссия	81 (64,8%)	40 (45,0%)	85 (77,3%)	69 (60,5%)	
10-летняя EFS (%)	68%±4%	49%±5%	79%±4%	62%±5%	LR=0,1223 **HR=0,0538**
10-летняя Overall survival (%)	81%±4%	55%±5%	87%±3%	70%±5%	LR=0,2832 **HR=0,0397**

тей их введения с целью минимизации кардиотоксического эффекта) и постепенное сокращение количества детей, получивших краниальное облучение [2—4]. В 1992 году с учетом результатов ранее проведенных группой COALL кооперативных исследований (COALL-82, COALL-85, COALL-89) был разработан специальный протокол для Санкт-Петербурга PECO-92.

С целью снижения уровня токсических осложнений в оригинальный протокол COALL были внесены модификации, адаптирующие эту лечебную программу для применения в условиях российских клиник. Эти модификации, в первую очередь, касались уменьшения разовых доз L-аспарагиназы и цитозара (с 45000 ЕД/м^2 до 25000 ЕД/м^2 и с 3,0 г/м^2 до 2,0 г/м^2), поскольку более высокая эффективность этих элементов химиотерапии не была доказана в рандомизированных исследованиях.

Существовало несколько причин для внедрения модифицированной, а не оригинальной программы химиотерапии. Процесс проведения интенсивной химиотерапии сопровождался тяжелыми осложнениями в силу реализации специфической токсичности химиопрепаратов и индукции глубокой депрессии кроветворения. Успешное проведение химиотерапии требовало бесперебойного и полноценного обеспечения дорогостоящими препаратами для цитостатической и сопроводительной терапии, а так же организации четкой инфраструктуры лечебно-диагностического процесса.

Анализ результатов лечения по протоколу PECO 92 продемон-

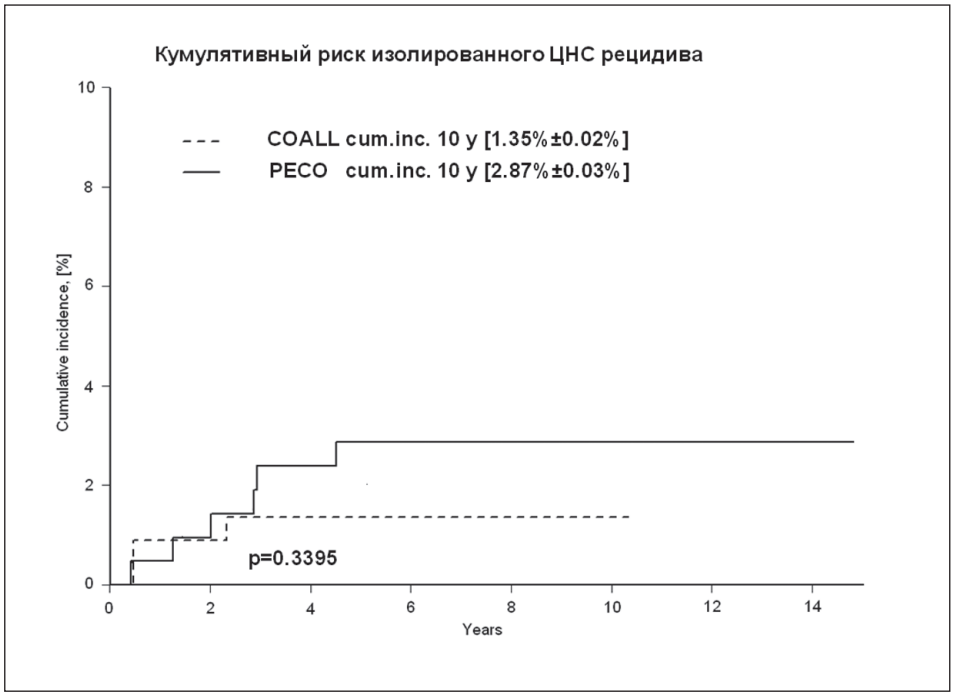


Рис 2. Кумулятивный риск рецидива ЦНС

стрировал достоверное улучшение показателей выживаемости по сравнению с историческим контролем. При этом была зарегистрирована высокая, по сравнению с публикуемыми данными (в том числе, и с данными немецкой группы COALL), токсичность проводимой терапии [5]. Основные причины ранней и ремиссионной летальности были связаны с недостаточным опытом проведения интенсивной химиотерапии и сопроводительного лечения, реализацией токсичности высокодозной химиотерапии на фоне недостаточной, возможно, генетически опосредованной, детоксикации химиопрепаратов. Приобретение клинического опыта, улучшение качества ранней диагностики осложнений и совершенствование сопроводительной терапии позволило в последующем снизить частоту летальных исходов на начальном этапе лечения, что подтвердил представленный сравнительный анализ 2 протоколов.

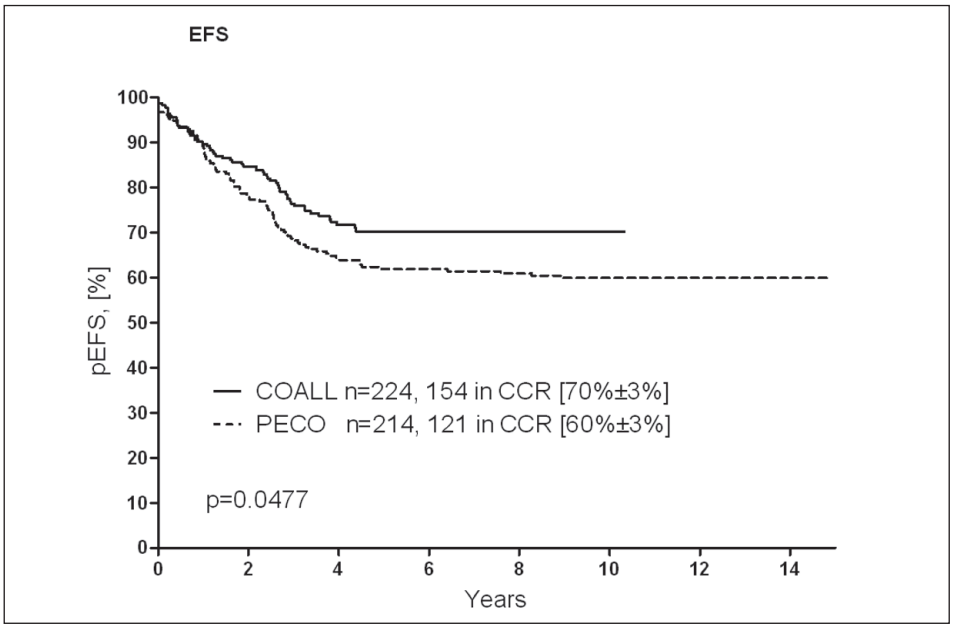


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость: PECO по сравнению с COALL в общей группе

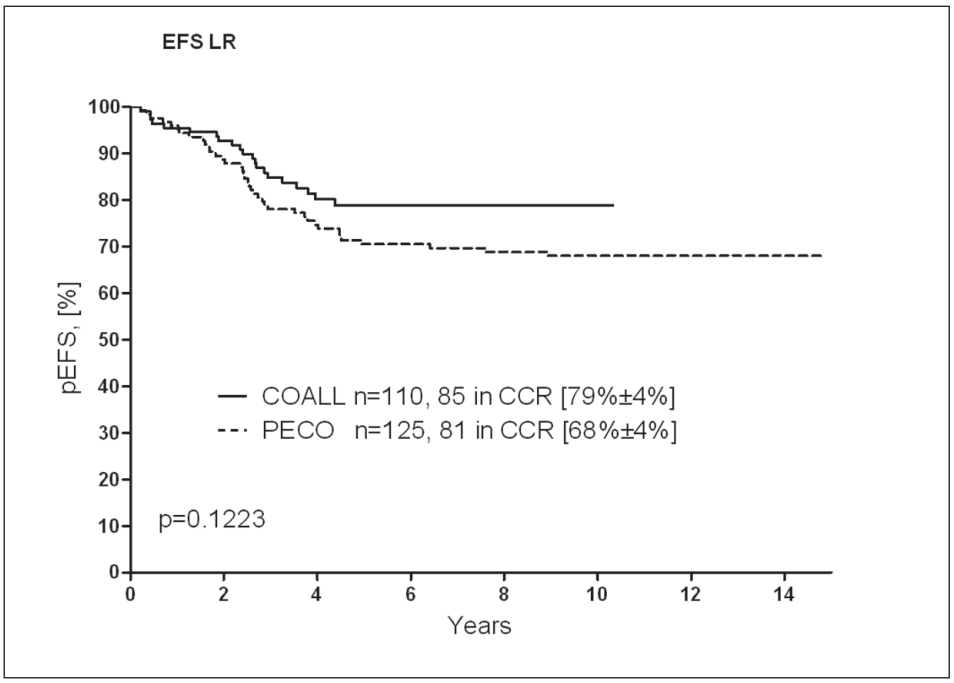


Рис. 4. Бессобытийная выживаемость в группе низкого риска PECO по сравнению с группой низкого риска COALL

Второй проблемой, оказавшей существенное влияние на результаты лечения по протоколу PECO, явился чрезвычайно высокий уровень рецидивов в обеих группах риска. В ранее представленном нами анализе начального этапа внедрения интенсивной химиотерапии в клиниках Москвы и Санкт-Петербурга было проведено сравнение результатов терапии по протоколам ALL-BFM 90 m, ALL-MB 91 и PECO 92 [6].

Этот анализ показал, что если между протоколами ALL-BFM 90 m и ALL-MB 91 никаких различий в результатах лечения ОЛЛ у детей обнаружено не было, то результаты лечения на протоколе PECO 92 оказались более низкими, при этом основной причиной ухудшения результатов лечения по данному протоколу стало большее количество рецидивов. Выявленные различия в характеристиках трех групп пациентов, а именно значительное преобладание мальчиков, более высокий уровень Т-клеточных форм и значительная доля больных с большой селезёнкой в группе больных из Санкт-Петербурга, объясняли данную ситуацию только отчасти. В целом, более низкие показатели выживаемости у больных, получавших терапию по протоколу PECO 92, были зарегистрированы и в подгруппах, определяемых другими факторами риска, различий по которым между пациентами, лечившимися в Москве и Санкт-Петербурге, зарегистрировано не было.

Результаты анализа протокола PECO были учтены при создании второй версии программы COALL — протокола COALL—С-Петербург-92. Приобретение опыта проведения интенсивной химиотерапии позволило уменьшить уровень индукционной летальности на протоколе

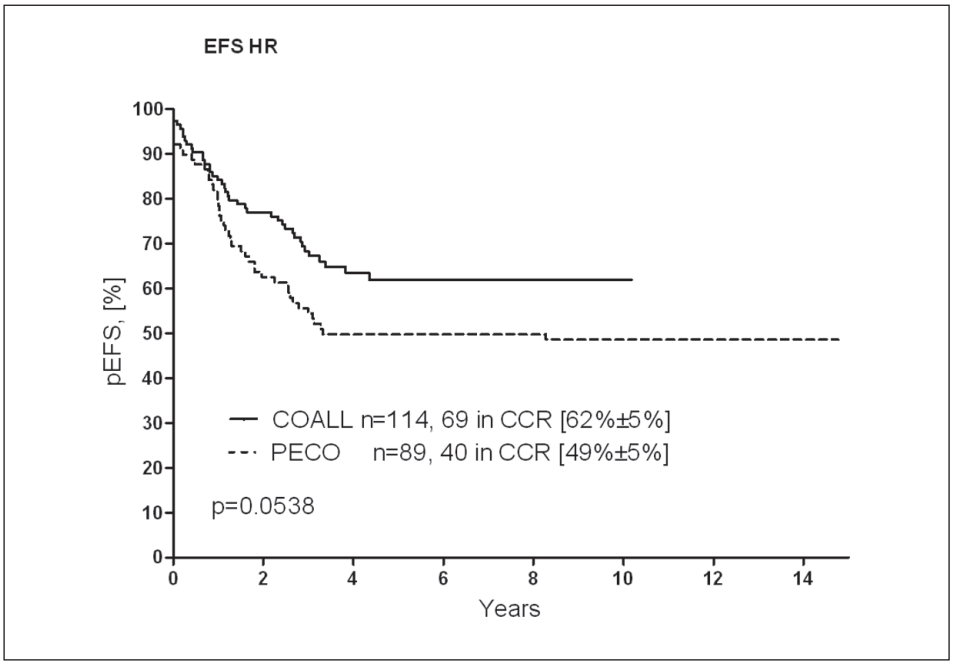


Рис. 5. EFS: Бессобытийная выживаемость в группе высокого риска PECO по сравнению с группой высокого риска COALL

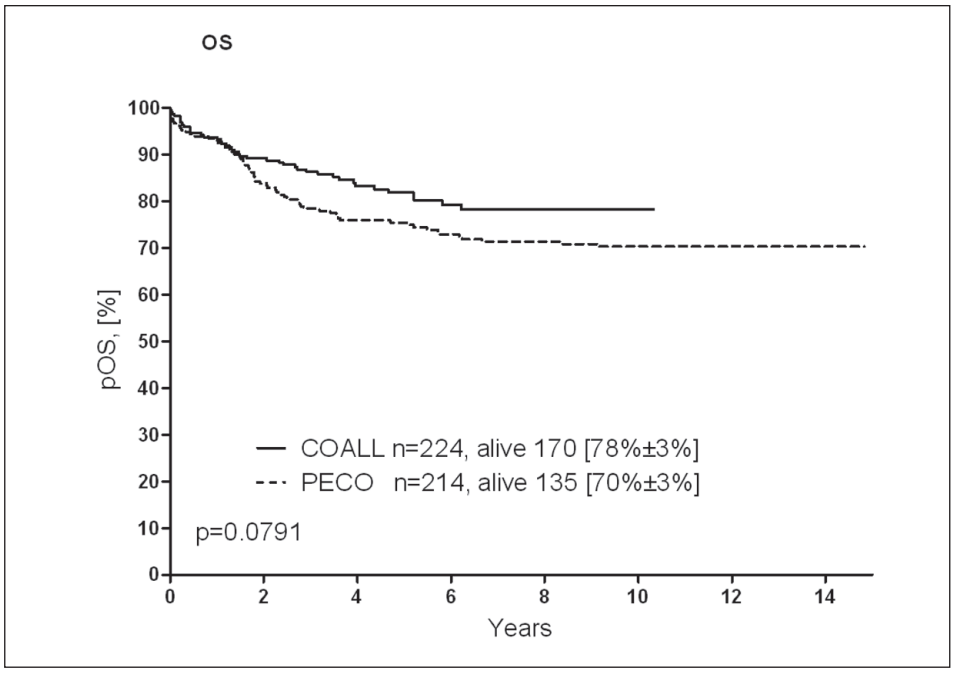


Рис. 6. Общая выживаемость: PECO по сравнению с COALL в общей группе

COALL—Санкт-Петербург, по сравнению с протоколом PECO, с 3,3 % до 1,3 %. В результате внедрения протокола COALL—С-Петербург-92 удалось сократить уровень рецидивов в группе низкого риска в 2 раза, а в группе высокого риска — в 1,5 раза. Существенно снижен уровень рецидивов у мальчиков. При анализе структуры рецидивов отмечено уменьшение рецидивов с изолированным вовлечение ЦНС, а так же изолированных и комбинированных тестикулярных рецидивов. Значимой проблемой протокола COALL—С-Петербург-92, несмотря на совершенствование сопроводительного лечения, остался уровень постремиссионной летальности, обусловленный высокой токсичностью этапа интенсивной химиотерапии. Основные токсические осложнения были опосредованы эпителиотропностью и миелодепрессивным эффектом высокодозного метотрексата, что приводило к нарушению целостности биологических барьеров и реализации системной инфекции на фоне агранулоцитоза.

С целью сравнения клинической эффективности разных подходов к проведению программной терапии ОЛЛ нами проведен анализ результатов лечения на протоколах COALL—Санкт-Петербург и ОЛЛ-Москва-Берлин 2002 (ALL—MB 2002) [7]. Необходимо подчеркнуть, что сравниваемые протоколы были основаны на принципиально противоположных концепциях проведения химиотерапии: если фаза ИХТ в протоколах серии COALL представляла собой комбинацию очень мощных, но коротких элементов высокодозной химиотерапии, то важной особенностью протокола MB был полный отказ от интенсивной химиотерапии, консолидация представляла собой монотонную продолжительную терапию аспарагиназой с ранним внедрением в состав постиндукционной терапии 6-меркаптопурина и метотрексата, прерывающейся реиндукционными пульсами винкристина и дексаметазона.

При анализе результатов лечения в группах ALL-MB 2002 и COALL—Санкт-Петербург 92 статистически значимых различий в отношении таких показателей, как уровень достижения полной ремиссии (CR), ранних смертей и общего количества рецидивов, а так же число детей, находящихся в полной продолжительной ремиссии (CCR) получено не было. Показатели бессобытийной (EFS) и общей выживаемости идентичны.

Выявленные различия касались 2 аспектов: у пациентов, получивших лечение по протоколу ALL-MB 2002,

отмечался достоверно более высокий уровень рецидивов с изолированным вовлечением ЦНС (p=0,046). При этом уровень токсической летальности (смерть в ремиссии) у пациентов группы COALL достоверно превышала таковую по протоколу ALL-MB 2002 (6,3 % vs. 2,1 %, p=0.0360)

Сравнение протоколов ALL—MB 2002 и COALL-92 показало, что эффективность обоих режимов химиотерапии в условиях, существующих в российской системе здравоохранения, одинакова. Однако такие преимущества протокола ALL—MB 2002, как большая простота проведения и более низкая гематологическая токсичность, которая оказывает существенное влияние на уменьшение потребности в сопроводительной терапии и общую стоимость программной химиотерапии, могут быть очень важными при лечении ОЛЛ у детей в условиях России. С августа 2008 г. петербургские детские клиники гематологии/онкологии присоединились к общероссийскому мультицентровому исследованию по лечению ОЛЛ у детей — Москва-Берлин-2008. Однако мы собираемся и далее продолжать наблюдение за группой пациентов, получивших лечение по протоколу COALL-92–Санкт-Петербург для того, чтобы иметь возможность сравнить эффективность лечения для больных различных групп риска на разных протоколах, а также отслеживать отдаленные эффекты проведенной программной химиотерапии.

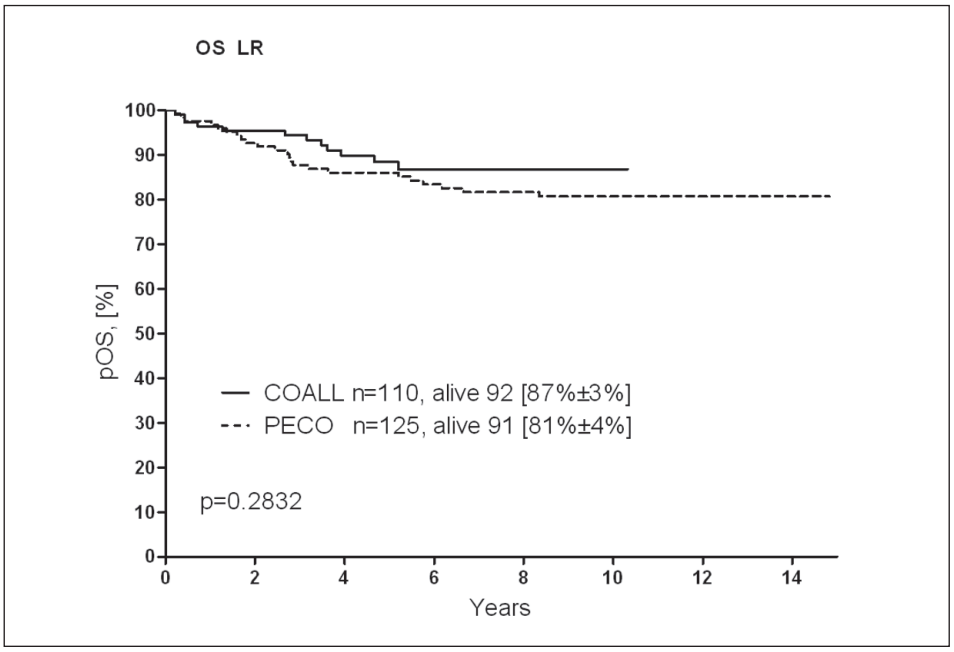


Рис. 7. Общая выживаемость в группе низкого риска PECO по сравнению с группой низкого риска COALL

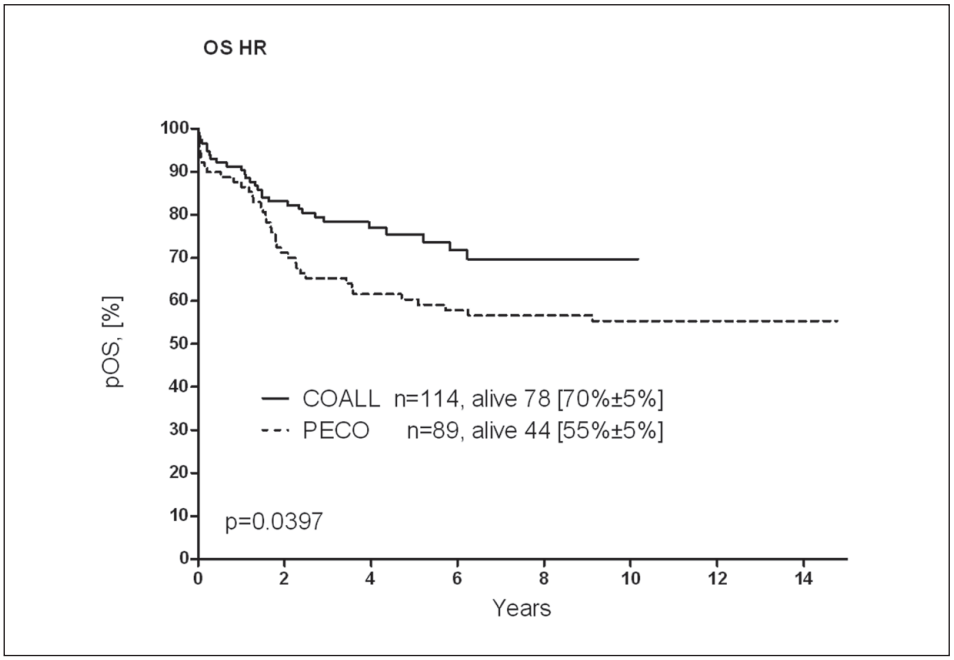


Рис. 8. Общая выживаемость в группе высокого риска PECO по сравнению с группой высокого риска COALL

Литература:

1. *Алексеев Н. А., Воронцов И. М.* Лейкозы у детей. Л.: Медицина, — 1988, — 248 с.
2. *Harms DO, Janka-Schaub GE:* «Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92»; Leukemia 2000 Dec; 14 (12): 2234—9.
3. *H. Jurgens, G. Janka, M. Ibrahim, C. Tonert, K. Winkler, U. Gobel:* «Prognostic Significance of Exposure to Intermediate-Dose Methotrexate in Children with Standard Risk ALL: The COALL 82/85 Experience»; Haematology and Blood Transfusion Vol. 34 Acute Leukemias — Pharmacokinetics.
4. *G. E. Janka-Schaub, D. Harms, U. Goebel, U. Graubner, P. Gutjahr, R.J Haas, H. Juergens, H. J. Spaar, K. Winkler* for the Coall Study Group: «Randomized comparison of rational chemotherapy in high-risk acute lymphoblastic leukaemia of childhood — follow up after 9 years»; Eur J pediatr (1996) 155:640—648.
5. *Бойченко Э. Г.* Программная полихимиотерапия острого лимфобластного лейкоза у детей (протокол РЕСО-92): Автореф. Дис… канд.мед. наук: 14.00.09 и 14.00.29 — СПб., 2003. — 23 с.
6. *Бойченко Э. Г., Петрова Э. М., Ивановская М. Б., Гарбузова И. А., Белогурова М. Б., Радулеску Г. Г., Румянцева Ю. В., Литвинов Д. В., Лагойко С. Н., Кондратчик К. Л., Пономарева Н. И., Тюкалова Н. Р., Карачунский А. И.* Сравнительный анализ трех различных режимов химиотерапии Остро лимфобластного лейкоза BFM 90 M, MB 91 И РЕСО-92 в Москве и Санкт-Петербурге. Онкогематология 2009, № 4, стр. 12-21.
7. *Бойченко Э. Г., Белогурова М. Б., Румянцева Ю. В., Литвинов Д. В., Карачунский А. И.* Сравнительный анализ результатов химиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей по программам ALL—MB-2002 и COALL-St.Petersburg-92. Онкогематология 2010, № 2, стр. 25-35

Критерии эффективности амлодипина при артериальной гипертонии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа путем применения острых лекарственных проб

Хохлов А. Л., Прохорова Ю. В., Лилеева Е. Г.

Кафедра клинической фармакологии ЯГМА

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре общей смертности в Российской Федерация: в 2007 г более 55 % смертей пришлись на долю ССЗ [2, 19]. В настоящее время имеется достаточное количество препаратов, применяющихся для лечения пациентов на различных этапах сердечно-сосудистого континуума. В европейских рекомендациях по лечению АГ 2007 г. (ESH и ESC) указывается, что адекватная гипотензивная терапия приводит к достоверному снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний, причем кардиоваскулярный риск уменьшается пропорционально снижению АД вне зависимости от возраста, пола и этнической принадлежности [2, 8].

Сахарный диабет (СД) 2 типа, как сопутствующее заболевание, часто встречается у больных артериальной гипертонией (АГ), значительно увеличивая заболеваемость и смертность, главным образом сердечно–сосудистую [1, 20]. С другой стороны, нарушения углеводного обмена и АГ являются основными компонентами метаболического синдрома и имеют тесно связанные между собой механизмы развития, включая возможность неблагоприятного влияния некоторых антигипертензивных препаратов на инсулинорезистентность [4, 12]. По данным многих исследований [7,8], антагонисты кальция, несомненно, улучшали течение и прогноз у этой группы больных.

В патогенезе и клинике артериальной гипертонии (АГ), атеросклероза, сахарного диабета (СД) и их осложнений одним из важных аспектов считается нарушение структуры и функции эндотелия. Он играет ключевую роль в поддержании нормального тонуса и структуры сосудов, локального гомеостаза и процессов пролиферации клеток сосудистой стенки. [9, 13] У больных СД развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД) инициирует синдром хронической гипергликемии. Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (АК) в эксперименте и в клинических исследованиях улучшают эндотелийзависимую вазодилятацию за счет увеличения NO (нифедипин, амлодипин, лацидипин, фелодипин) [14—18].

Актуальным становиться изучение генетических факторов, влияющих на эффективность и безопасность терапии. Около 50 % неблагоприятных фармакологических ответов (развитие НЛР или недостаточная эффективность) зависят от генетических особенностей пациента [3, 6, 10]. Лечебное направление персонализированной медицины представлено клинической фармакогенетикой, которая занимается изучением влиянием генетических особенностей человека на фармакологические эффекты лекарственных средств. И в настоящее время, когда говорят о персонализированной медицине, чаще всего понимают именно фармакогененетический подход к применению лекарственных средств. В настоящее время концепция персонализации распространяется на фармацевтические препараты, которые когда-то считались универсальными средствами лечения конкретных болезней. Но сейчас становится ясно, что реакция пациентов с одной и той же болезнью на одно и то же лекарство различается в зависимости от генотипа больного (генетической конституции организма) и других факторов, так что возможны значительные колебания в эффективности и безопасности препарата, применяемого для лечения определенного заболевания [1, 5, 11].

Использование острой фармакологической пробы с антигипертензивными препаратами дает возможность оценить ожидаемый гипотензивный эффект и прогнозировать нежелательные реакции, связанные с функциональными особенностями центральной и церебральной гемодинамики пациентов с артериальной гипертонией.

Цель исследования — разработать критерии эффективности применения амлодипина при артериальной гипертонии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа на основании острых лекарственных проб и проспективного наблюдения пациентов.

Материал и методы: В исследование были включены 80 пациентов (19 мужчин и 61 женщина) в возрасте от 30 до 75 лет (средний возраст больных составил 61,4 ± 9 лет), у всех больных была АГ I—II степени (рекоменда-

ции ВНОК, 2004 г.) на фоне СД 2 типа компенсированного или субкомпенсированного. Давность СД составила от одного месяца до 27 лет (в среднем 2,6±1,4 лет). АГ диагностировалась одновременно с СД или предшествовала ему (средняя продолжительность заболевания 3,5±1,2 лет). После вводного периода продолжительностью 7—10 дней, в течение которого систематическая антигипертензивная терапия не проводилась, больным назначался амлодипин в начальной суточной дозе 5 мг (Нормодипин, Гедеон Рихтер). Эффективность препарата оценивалась через 10 дней, 4 и 12 недель после начала терапии. При отсутствии адекватного ответа на терапию (сохранение АД 150/90 мм рт. ст. или снижение менее 20 мм рт. ст. для систолического АД и/или менее 10 мм рт. ст. для диастолического АД) доза препарата увеличивалась до 7,5—10 мг/сутки. При необходимости через 4 недели лечения к проводимой терапии добавляли арифон-ретард в дозе 1,5 мг/сутки. На протяжении всего исследования применение других антигипертензивных препаратов было запрещено.

Всем больным исходно и через 12 недель проводилось общеклиническое обследование, оценка качества жизни (КЖ) и психосоматического статуса (SF-36, 100-мм визуально-аналоговая шкала, НАД), ЭКГ — исследование, суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиография, УЗИ почек, измерение реакции плечевой артерии на реактивную гиперемию, определение липидного спектра крови, исследования крови на уровень АСТ, АЛТ, уровень гликемии натощак, ведение индивидуальных дневников. Затем больные подписывали информированное согласие на участие в исследование.

В результате фармакогенетического обследования больных АГ было получено, что среди вариантов гена ACE наиболее распространен I/D генотип, он встречался в 50,5 % случаев; среди вариантов гена NOS3 наиболее часто встречался E298 E генотип — в 53,5 % случаев и среди вариантов гена CYP2 D6 — NON CYP2 D6 *4/NON CYP2 D6 *4 генотип в 72 % случаев. Обнаружение полиморфизма гена ACE в виде генотипа D/D в 29 % случаев указывает на то, что риск развития в этой группе ИБС, инфаркта миокарда и инсульта выше в 1,5—2 раза, чем в группе с I/I генотипом.

После определения критериев эффективности и безопасности целесообразно на практике оценить адекватность выбранного лекарственного препарата данному клиническому случаю. В идеальных условиях для этого проводится фармакологическая проба — оценка эффективности и безопасности лечения в специально моделируемых условиях. Например, при подборе антигипертензивной терапии проведение фармакологических проб с амлодипином и др., а также с их комбинациями в условиях парных нагрузочных тестов позволяет наиболее быстро подойти к эффективному и безопасному лечению.

Изучение функции эндотелия периферических артерий проводили с помощью проб с реактивной гиперемией и приемом лекарственного препарата амлодипин (2,5 мг под язык). Для создания увеличенного кровотока и реактивной гиперемии проводилась «манжеточная проба», по ее результатам оценивалась эндотелийзависимая вазодилятация (ЭЗВД). Эндотелийнезависимая дилятация (ЭНЗВД) изучалась после сублингвального приема амлодипина через 30—40 минут. Для предотвращения ошибочно отрицательного результата пробы вследствие снижения или отсутствия чувствительности гладких миоцитов в стенке сосуда к цГМФ определяли диаметр артерии после сублингвального приема 0,5 мг нитроглицерина. Инструментальные исследования проводились на аппарате «Aloka-3500» ЭЗВД-изменение диаметра плечевой артерии (в % по отношению к исходному), оценивали с помощью линейного датчика 7,5 Мгц.

Все вычисления производились на персональном компьютере с использованием программы БИОСТАТИСТИКА в Windows XP и электронных таблиц Exsel в Windows XP. Использовался критерий Стьюдента, Хи-квадрат, корреляционный анализ.

Результаты и их обсуждение. Из 80 больных, включенных в исследование 16 пациентам (20 %) потребовалось повышение дозы препарата с 5 мг до 10 мг, 27 пациентам (33 %) дополнительно был назначен арифон-ретард в дозе 1,5 мг/сутки. Побочные реакции отмечены у 5 больных: периферические отеки — у 4, чувство жара («приливы») — у 2, ощущение учащенного сердцебиения — у 3, головная боль — у 2 пациентов. Их выраженность в большинстве случаев была незначительной и не потребовала отмены препарата. Результаты нашего исследования свидетельствуют о антигипертензивной эффективности амлодипина: целевое АД было достигнуто у 82 %, из них 67 % на фоне монотерапии амлодипином и 15 % в комбинации с арифон-ретард (рис. 1).

Нормализация АД подтверждена результатами СМАД, при котором было выявлено статистически достоверное снижение дневного и ночного систолического и диастолического АД, а также показателей нагрузки на сердечно-сосудистую систему (индекс времени площади). Динамика снижения уровней АД сопровождалась достоверным снижением индекса времени и индекса площади, как САД, так и ДАД за дневное и ночное время. Выраженность двухфазного ритма АД на фоне терапии оценивали по перепаду «день-ночь», в результате чего доля больных с нормальным суточным ритмом АД (дипперы) увеличилась с 35 до 60 %, а больных с недостаточным снижением АД в ночное время (нон-дипперы) уменьшилась с 65 до 40 %.

Изучение функции эндотелия периферических артерий проводили с помощью проб с реактивной гиперемией и приемом лекарственного препарата амлодипин (2,5 мг под язык). Реакция плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией в обеих группах (с положительной и отрицательной пробой с амлодипином) может расцениваться, как проявление эндотелиальной дисфункции, так как, в норме увеличение диаметра сосуда в фазу ЭЗВД должно более чем на 10 % превышать исходное значение, а в фазу ЭНЗВД — не менее чем на 20 %. В 1-й группе (положительная ОФП с амлодипином (табл. 1)) в фазу ЭЗВД отмечено увеличение диаметра плечевой артерии (на 8,9 %),

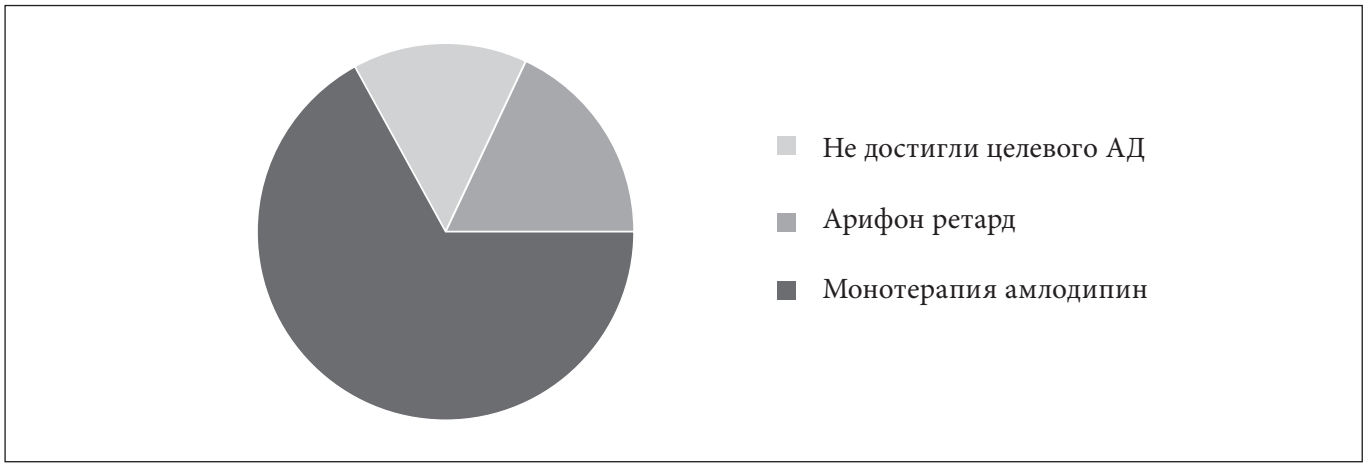


Рис. 1. Достижение целевых цифр АД
Примечание: * — p<0,05 подсчеты произведены методом хи-квадрата.

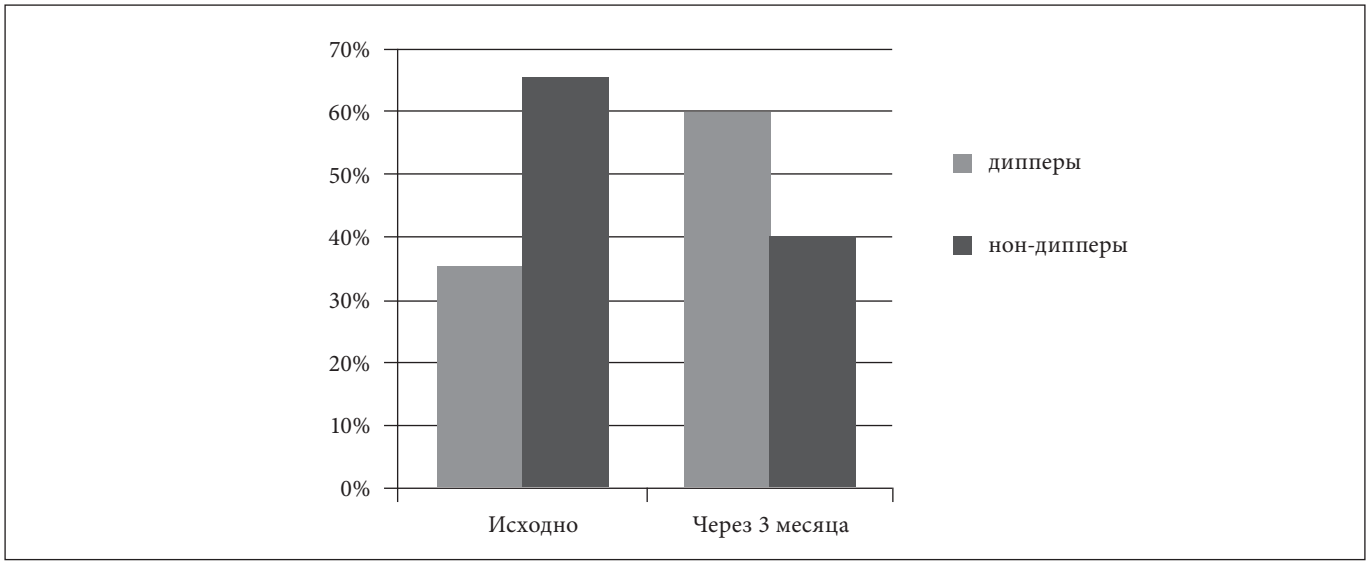


Рис. 2. Динамика распространенности нарушений суточного ритма на фоне лечения амлодипином
Примечание: *p<0,05

в фазу ЭНЗВД — увеличение диаметра плечевой артерии (на 18,1 %).

При проведении пробы с реактивной гиперемией (табл. 2) во 2-й группе пациентов (отрицательная ОФП с амлодипином) в фазу эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) выявлено увеличение диаметра плечевой артерии (на 9,2 %); в фазу эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД) — увеличение диаметра плечевой артерии (на 15,9 %).

Под влиянием терапии амлодипином в течение 12 недель в ответ на реактивную гиперемию отмечается увеличение прироста диаметра сосуда в 1-й группе на 9,9 % (p<0,001), а во 2-й на 10,3 % (p<0,05); ЭНЗВД в 1-й группе на 25,1 % (p<0,001), а во 2-й на 19,1 % (p<0,05), что свидетельствует об улучшении функционального состояния эндотелия на фоне терапии препаратом. В обеих группах имелись статистически значимые различия, но более высокая степень достоверности отмечалась в группе с положительным лекарственным тестом.

В группе с положительной пробой пациенты уже через 10 дней имели статистически значимое снижение САД и ДАД, а через месяц достигали целевых значений АД (p<0,001), при этом ЧСС достоверно не увеличивалось (табл. 1). В группе с отрицательной пробой пациенты также достигали целевых значений АД, но лишь через 3 месяца (p<0,05) (таблица 2).

Исходно показатели эхокардиографии в обеих группах не имели достоверных отличий. Через 12 недель терапии амлодипином установлено достоверное уменьшение в группе с положительной пробой ИММЛЖ с 117,6±1,5 до 107,0±1,7 г/м^2 (на 9,1 %), снижение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) на 7,6 % за счет достоверного уменьшения толщины стенок левого желудочка — ТЗСЛЖ на 6,9 %, а ТМЖП на 6,8 % (p<0,01). А во второй группе через 12 недель терапии амлодипином установлено недостоверное уменьшение ИММЛЖ с 117,3±1,9 до 106,0±1,7 г/м^2 (на 9,6 %), уменьшение ММЛЖ массы миокарда левого желудочка на 6,3 % за счет досто-

Таблица 1

Результаты пробы с амлодипином (2,5 мг под язык) и курса лечения в течение 3 мес. (5—10 мг/сут) в группе пациентов, у которых амлодипин в ОФП вызвал достоверное значимое снижения АД (положительная проба) (n=40)

Показатель	Исходно	В острой пробе (через 30—40 мин.)	Через 10 дней	Через 1 мес.	Через 3 мес.
ЧСС в 1 мин	87,1±2,0	91,2±1,9	83,7±3,0	86,9±2,2	82,2±3,0*
САД, мм рт. ст.	159,6±1,6	151,7±6,6*	141,2±3,3**	130,9±4,1**	133,2±3,3**
ДАД, мм рт. ст.	114,6±1,4	97,9±1,9*	94,8±3,6**	90,2±2,3**	86,2±3,6**
ФВ ЛЖ %	61,8±10,8		63,6±7,0*	67,8±7,6*	65,4±7,0*
ТЗСЛЖ, мм	11,3±1,1		10,7±0,6	10,6±0,8*	10,4±0,6*
ТМЖП, мм	11,8±1,4		10,9±0,8*	11,2±1,0	10,3±0,8**
ММЛЖ, г	272,9±7,2		263,3±5,2*	255,1±4,4**	254,7±5,2**
ИММЛЖ г\м^2	117,6±1,5		116,8±1,7	106,8±1,3**	107,0±1,7**
% расширения ПА на пике РГ		8,9±1,2	9,6±0,8*	10,3±0,6*	9,9±0,8**
% расширения ПА в ОФП с нитроглицерином		16,2±0,3			
% расширения ПА в ОФП с нормодипином		18,1±1,5	21,3±3,2	23,9±1,1*	25,1±3,2*

Примечание: * (p<0,05)** (p<0,01) — различие статистически значимо по сравнению с показателем до лечения в этой же группе. САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), фракция выброса (ФВ), масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), ЧСС — частота сердечных сокращений, ПА — плечевая артерия, РГ — реактивная гиперемия, ОФП — острая фармакологическая проба.

Таблица 2

Результаты пробы с амлодипином (2,5 мг под язык) и курса лечения в течение 3 мес. (5—10 мг/сут) в группе пациентов, у которых амлодипин в ОФП вызвал достоверное незначимое снижения АД (отрицательная проба) (n=40)

Показатель	Исходно	В острой пробе (через 30—40 мин.)	Через 10 дней	Через мес.	Через 3 мес.
ЧСС в 1 мин	83,1±3,0	81,7±1,9	84,2±3,0	78,2±3,0	76,2±3,0
САД, мм рт. ст.	153,4±9,2	150,5±2,9	147,2±3,3*	139,8±3,3**	131,2±3,3**
ДАД, мм рт. ст.	114,2±1,7	106,0±1,7*	98,2±3,6*	93,6±3,6**	88,6±3,6**
ФВ ЛЖ %	60,2±10,3		63,4±7,0	61,4±7,0	66,4±7,0**
ТЗСЛЖ, мм	11,5±1,2		11,9±0,6	11,7±0,6	10,9±0,6
ТМЖП, мм	11,7±1,2		11,9±0,8	11,4±0,8	10,9±0,8**
ММЛЖ, г	274,3±5,7		265,3±5,2*	268,7±5,2	253,3±5,2**
ИММЛЖ г\м^2	117,3±1,9		116,3±1,7	111,0±1,7	106,0±1,7**
% расширения ПА на пике РГ		9,2±1,3	9,3±0,8	9,7±0,8	9,9±0,8*
% расширения ПА в ОФП с нитроглицерином		15,6±1,3			
% расширения ПА в ОФП с нормодипином		15,9±4,8	14,1±3,2	17,6±3,2	19,1±3,2*

Примечание: * (p<0,05)** (p<0,001) — различие статистически значимо по сравнению с показателем до лечения в этой же группе. САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), фракция выброса (ФВ), масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), ЧСС — частота сердечных сокращений, ПА — плечевая артерия, РГ — реактивная гиперемия, ОФП — острая фармакологическая проба.

верного уменьшения ТЗСЛЖ на 6,9 % и ТМЖП на 6,7 % (p<0,01). Однако, в группе с положительной пробой достоверные отличия были достигнуты уже через 1 месяц лечения (106,8±1,3 г/м^2), когда как в группе с отрицательным тестом достоверные различия были получены только через 3 месяца.

Полученные данные свидетельствуют о высокой вазопротективной активности амлодипина у больных АГ, что характеризовалось купированием ЭД у больных АГ I—II ст. в сочетании с СД 2 типа и достоверным увеличением показателей ЭЗВД плечевых артерий при проведении манжеточной пробы у больных АГ. Индивидуальная вариабельность реакции сосудов на амлодипин делает необходимым при первичном назначении препарата тщательный подбор дозы с помощью острой фармакологической пробы под контролем АД, частоты сердечных сокращений, с обязательным учетом возможных побочных реакций. Проведение ОФП с амлодипином в начале лечения у больных с АГ в сочетании с СД 2 типа дает возможность оценить ожидаемый гипотензивный эффект и прогнозировать нежелательные реакции.

Выводы

1. Амлодипин является эффективным антигипертензивным препаратом, на фоне монотерапии через 3 месяца целевое АД было достигнуто у 67 %, у 20 % потребовалась повышение дозы препарата до 10 мг/сутки и у 15 % был добавлен арифон-ретард в дозе 1,5 мг/сутки.

2. Под влиянием терапии амлодипином в течение 3 месяцев в ответ на реактивную гиперемию отмечается увеличение прироста диаметра сосуда в I группе на 10,3 % (p<0,01), а во II на 9,9 % (p<0,01); ЭНЗВД в I группе на 21,1 % (p<0,01), а во II на 21,9 % (p<0,01). Процент расширения диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией составил у пациентов с отрицательной ОФП с амлодипином составил исходно 9,2±1,3 % и через 3 месяца 9,9±0,8 %, а у пациентов с положительной ОФП: 8,9±1,2 % и через 12 недель 10,3±0,6 %, гипотензивной терапии ЭЗВД плечевой артерии достоверно возросла в этих группах, что свидетельствует об улучшении функционального состояния эндотелия на фоне терапии амлодипином.

3. В группе с положительной пробой пациенты уже через 10 дней имели статистически значимое снижение САД и ДАД, а через 1 месяц достигали целевых значений АД. При оценке влияния лечения амлодипина на органы мишени отмечено что, в группе с положительной пробой достоверные отличия были достигнуты уже через месяц лечения (106,8±1,3 г/м^2), когда как в группе с отрицательным тестом достоверные различия были получены только через 3 месяца.

Литература

1. *Воробьев П.* Фармакогенетика далекая и близкая//Вестник Московского научного общества терапевтов «Московский доктор». 2007, № 2, стр. 3—4.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. (Рекомендации Российского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные Гипертензии. 2010, № 3, стр. 3—26.
3. *Бойцов С. А., Кириченко П. Ю., Кузнецов А. Е. и др.* Исследование I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента и A/C полиморфизма гена рецепторов I типа ангиотензина II у больных с хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов, развившейся на фоне ИБС.//Сердечная Недостаточность. 2006, Том 4, № 2, стр. 98—102.
4. *Куприна А. А., Белоусов Ю. Б.* Современные аспекты комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с метаболическим синдромом.//Фарматека. 2007, № 3, стр. 40—46.
5. *Кукес В. Г.* Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты//М.: Реафарм, 2004, стр. 113—120.
6. *Леонова М. В., Белоусов Д. Ю., Леонов А. С., Галицкий А. А., Амагзаева В. Ю., Бурделова Н. Н.* Анализ нежелательных лекарственных реакций при лечении антагонистами кальция у больных артериальной гипертонией в клинической практике.//Клиническая фармакология и терапия, 2010.-N 3.-С.66—71.
7. *Леонова М. В.* Антагонисты кальция в современных клинических исследованиях.//Consilium medicum, 2003, № 11, стр. 656—659.
8. *Маколкин В. И.* Особенности терапии больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска.//Лечащий врач, 2011, № 2.
9. *Ошорова С. Д., Андрущишина Т. Б., Морозова Т. Е.* Индивидуализированный выбор антигипертензивных лекарственных средств при метаболическом синдроме: влияние на адипокины, маркеры эндотелиальной дисфункции.//Лечащий врач, 2011, № 2.
10. *Сычев Д. А., Зятенков А. В., Кукес В. Г.* Клиническая фармакогенетика антиагрегантов: взгляд клинического фармаколога.//«Вестник Московского Городского Научного Общества Терапевтов 2007, № 14.
11. *Сычев Д.* Лечить не болезнь, а болезнь у больного, или фармакогенетика в действии//www.zdrav.net/analysis/lechit.
12. *Brown M. J., Castaigne A., de Leeuw P. W., et al.* Influence of diabetes and type of hypertension on response to antihypertensive treatment.//Hypertension. 2000; 35:10381042.
13. *Califf RM.* Insulin resistance: a global epidemic in need of effective therapies.//Eur. Heart J. 2003; 5 (Suppl C): C13—18.
14. *Ding Y., Vaziri, N. D.* Nifedipine and Diltiazem but Not Verapamil Up–Regulate Endothelial Nitric–Oxide Synthase Expression.//J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000; 292: 606—609.
15. *Jin Yang; Keisuke Fukuo; Shigeto Morimoto; Tadaaki Niinobu; Toshimitsu Suhara; Toshio Ogihara* Pranidipine Enhances the Action of Nitric Oxide Released From Endothelial Cells.//Hypertension. 2000; 35:82.
16. *Luscher T. F.* (Endothelial dysfunction as a therapeutic target) The ENCORE trials.//Eur. Heart J. 2000; 2 (Suppl. D), D20—25.
17. *Mc Donald A., Eurich D. T., Mayumidar S. R.* Treatment of type 2 Diabetes and Outcomes in Patients With Heart Failure: A Nested Case-Control Study From UK General Practice Research Datebase//Diabetes Care. 2010. 33: 1210—1219.
18. *Parving H–H.* Hypertension and diabetes: the scope of the problem.//Blood pressure 2001; 10 (Suppl 2): 25—31.
19. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document.//J. Hypertension 2009; 27:2121—2158.
20. *Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED.* Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. An Update.//Hypertension 2001; 37:1053—1059.

Фармакоэкономическая экспертиза дронедарона при мерцательной аритмии у больных старших возрастных групп

А.С. Колбин, А.А. Курылев, Ю.Е. Балыкина, М.А. Проскурин

Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

Мерцательная аритмия (МА) представляет собой актуальную проблему для отечественного здравоохранения, учитывая её распространенность в российской популяции, осложнения и экономические потери. МА, как известно, возникает при различных сердечно-сосудистых заболеваниях и является частой причиной инвалидизации и ухудшения качества жизни — снижается толерантность к физической нагрузке, нарастает сердечная недостаточность, увеличивается риск тромбоэмболических осложнений. Являясь независимым предиктором внезапной смерти, МА двукратно увеличивает смертность от инсульта (ОНМК) и сердечной недостаточности, а также вероятность острого инфаркта миокарда (ОИМ). Высокий уровень госпитализаций при этой патологии во многом определяется не только особенностями течения заболевания, но и не вполне эффективной фармакотерапией. Оценённое нами экономическое бремя болезни [1] только в части госпитализации составляет более 11 млрд руб. в год. Если учесть стоимость госпитализаций с поправкой на возникающие вследствие МА острые инфаркты миокарда и ОНМК, то расходы на этот вид лечебной помощи могут составить поистине астрономическую сумму в 53,77 млрд руб. в год (59 % всех расходов и экономических потерь общества, связанных с МА). В среднем расходы на лечение одного больного МА в год без учёта хирургического лечения сопоставимы с затратами в европейских странах [1].

Определённые клинические надежды связаны с внедрением в практику дронедарона, представляющего новое поколение противоаритмических лекарственных средств с инновационным подходом к решению проблемы лечения МА. Новый препарат дронедарон позволяет отказаться от выбора между стратегиями контроля ритма или частоты сердечных сокращений, поскольку фундаментальным его эффектом является уменьшение госпитализации по сердечно-сосудистым причинам и эффективная профилактика неблагоприятных исходов МА [2—4]. Убедительные доказательства «жизнеспасающих» свойств дронедарона продемонстрированы в международных контролируемых исследованиях, в частности в ATHENA [5, 6]. На популяции больных МА пожилого возраста с проявлениями сердечной недостаточности было установлено, что при ежедневном применении дронедарона в дозе 800 мг/сут в течение 3 лет уменьшается частота госпитализации и риск смертельных исходов от сердечно-сосудистых причин. Эти позитивные результаты могут иметь существенное значение для лечебной практики в нашей стране, тем более, что регистрация дронедарона в Российской Федерации (РФ) уже осуществлена (Мультак, Санофи-авентис, Франция). Оценка экономической полезности этого препарата для систем здравоохранения проведена в разных странах. В частности, в Великобритании он рекомендован с фармакоэкономических позиций у больных МА с такими факторами риска, как неконтролируемая двумя лекарственными средствами артериальная гипертензия, сахарный диабет, транзиторные ишемические атаки, ОНМК, уменьшение фракции выброса левого желудочка, нестабильная сердечная недостаточность и пожилой возраст [7]. После проведённого клинико-экономического анализа и согласования стоимости дронедарон принят для страхового возмещения у больных МА в Канаде [8]. Причём в канадских документах его рекомендуют больным МА с сохранённой фракцией выброса левого желудочка, пациентам без структурных изменений в сердце для поддержания синусового ритма. Таким образом, место дронедарона в лечебной практике ещё подлежит уточнению, но одно очевидно — стоимостные аспекты применения этого препарата должны быть изучены для перспектив экономической полезности и целесообразности государственного возмещения в РФ.

Поскольку данные о применении дронедарона в широкой отечественной клинической практике пока отсутствуют, оценка могла быть произведена только на основании публикаций результатов проведённых широкомасштабных исследований и имеющихся сведений о потенциальной экономической нагрузке МА на наше общество. Наиболее чёткие данные по эффективности дронедарона получены в упоминавшемся исследовании ATHENA, популяция которого и взята для настоящего экономического анализа.

Целью фармакоэкономической экспертизы было прогнозирование влияния дронедарона на социально-эко-

номическое бремя МА и заключение о целесообразности государственного или страхового возмещения у больных пожилого возраста путём сравнения со стандартной терапией.

Материал и методы

При методологии клинико-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования» применяемые в РФ [9]. Для клинико-экономической оценки применяли стандартные методы анализа [10, 11]. Использован анализ «эффективности затрат» (cost-effectiveness analysis) с вычислением коэффициента стоимость-эффективность (cost-effectiveness ratio — CER) по формуле:

$$\mathbf{CER = DC/Ef,}\ \textit{где}$$

DC — *прямые медицинские затраты/Direct Costs;*
Ef — *эффективность терапии.*

При превышении эффективности и прямых затрат одного из исследуемых режимов по сравнению с другим, был проведён анализ инкрементальной стоимости с определением инкрементального коэффициента стоимости-эффективности (incremental cost-effectiveness ratio — ICER) по следующей формуле:

$$\mathbf{ICER = (DC_1 — DC_2) \div (Ef_1 — Ef_2),}\ \textit{где}$$

$\mathbf{DC_1}$ **и** $\mathbf{DC_2}$ — *прямые медицинские затраты 1 и 2 метода терапии, соответственно;*
$\mathbf{Ef_1}$ **и** $\mathbf{Ef_2}$ — *эффективность терапии 1 и 2 метода терапии, соответственно.*

Были рассчитаны стоимости ряда ССЗ и осложнений (CoI/Cost of Illness) по следующей формуле:

$$\mathbf{CoI = \Sigma_{DC}},\ \textit{где}$$

CoI — *стоимость болезни;*
DC — *прямые медицинские затраты/Direct Costs.*

Прямые затраты включали:

- стоимость лекарственных средств для лечения МА, а также её осложнений в соответствии с изученными режимами и имеющимися стандартами и опубликованными данными по стоимости лечения осложнений МА [12], определяли по базе данных ФАРМ-индекс на 15 марта 2011 г. [13];
- стоимость пребывания пациента в стационаре по причине МА (стоимость госпитализации) [1];
- стоимость стационарного лечения осложнений МА — ОНМК, ОИМ, в том числе затраты на диагностические процедуры [1].

Данные по первичной госпитализации больных (первая госпитализация после назначения соответствующей методики лечения) при применении тактики с дронедароном, полученные в исследовании ATHENA [6, 7], были сравнены с таковыми при применении других стратегий с использованием амиодарона, соталола, β-адреноблокаторов, верапамила [14] (табл. 1). В случае рассмотрения терапии дронедароном в сравнении со стандартным лечением амиодароном, соталолом, β-адреноблокаторами или верапамилом, назначенными после первой госпитализации по поводу МА, снижение абсолютного риска коронарных и мозговых событий, связанных с ними госпитализаций, достигает значимых величин (рис. 1). Поскольку контроль событий в случае дронедарона проведён через 3 года, а показатели по стандартной терапии приведены в расчёте на календарный год у больных, лечившихся в течение 10 лет, сделано следующее уравнивающее допущение. Количество событий в группах стандартной терапии за 3 года получено путём утраивания ежегодных событий. Расчёт стоимостей госпитализаций в этом случае проводился по минимальному значению соответствующих параметров госпитализации на основании данных о стоимости события [1] (табл. 2). Для дронедарона к стоимости событий добавлены затраты на его применение в течение 3 лет и усреднённая стоимость сопутствующей фармакотерапии, стоимость амбулаторного лечения в группах сравнения в течение 3 лет рассчитана по действующим стандартам и добавлена к стоимости событий с госпитализациями.

Таблица 1

Первичная госпитализация при использовании различных тактик лечения мерцательной аритмии

Препарат	Ежегодное количество госпитализаций на 100 больных		
	По причине МА	***По поводу ОНМК***	***По поводу ОКС (в том числе ОИМ)***
Дронедарон	14,5*	1,65*	2,69*
Амиодарон	9,4	5,8	9,4
Соталол	25,8	8,5	14,5
β-блокаторы	20,6	20,6	38,1
Верапамил	19,4	14,5	13,3

Примечание. * — *за 3 года.*

Результаты

Стоимость дронедарона (Мультак, таб. 400 мг № 60) составляет в среднем 3 800 руб., что соответствует затратам на месяц лечения, для получения стоимости в течение 3 лет произведено умножение на 3 (табл. 2). К этой стоимости добавлена стоимость фармакотерапии, которая используется совместно. В исследование ATHENA больные получали β-адреноблокаторы (71 %), ингибиторы АПФ (69 %), непрямые антикоагулянты (варфарин) (60 %), диуретики (54 %), статины (39 %), блокаторы кальциевых каналов (верапамил) (14 %), дигоксин (14 %). Приведение к единой модели пациента для экономических расчётов имеет известные ограничения, тем не менее, стоимость лечения одного больного в течение 3 лет может быть рассчитана по формуле:

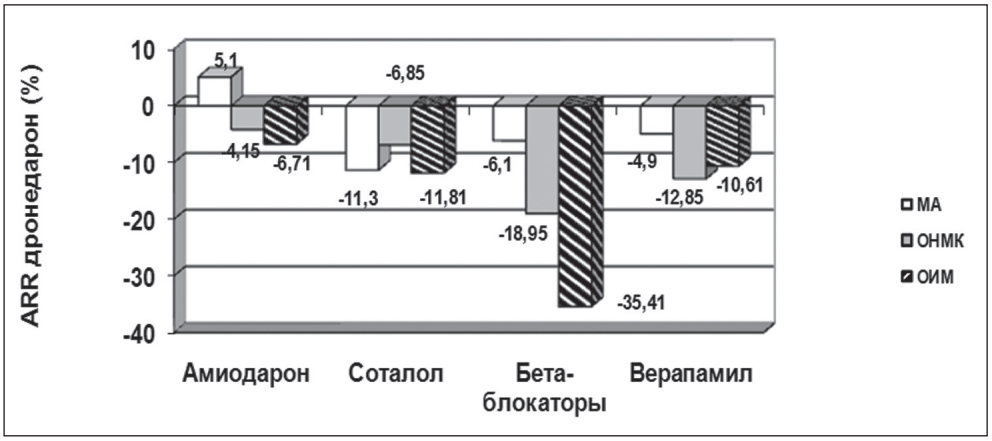


Рис. 1. Снижение абсолютного риска событий с госпитализацией при применении дронедарона в течение 3 лет по сравнению с другими вариантами лечения мерцательной аритмии в течение 1 года. *МА — мерцательная аритмия, ОНМК — мозговой инсульт, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ARR — снижение абсолютного риска.*

наиболее часто применяющихся в соответствующей группе препаратов по данным на 16 марта 2011 г. [13] (табл. 3). Аппроксимированная с учётом частоты назначения стоимость терапии составила чуть более 10 тыс. руб./больной.

Стоимость фармакотерапии с учётом имеющегося стандарта была указана ранее [1]. Она составляет 7797 руб./больной на 180 дней лечения. С учётом продолжительности моделирования в 3 года общие затраты на выполнение стандарта составят 4743 тыс. руб./100 больных, что меньше, чем стратегия терапии с дронедароном в 3,1 раза (табл. 2). Тем не менее, утилитарная стоимость режимов не отражает прогнозных затрат, поскольку не учитывается цена результата. Вместе с тем, очевидна разница в количестве развивающихся за 3 года осложнений МА в случае применения дронеда-

$$СТ_{общая} = СТ_1 \times ЧН_1 + СТ_2 \times ЧН_2 + \ldots + СТ_i \times ЧН_i,$$ *где*

$СТ_1$ — *стоимость препарата в течение 3 лет;*

$ЧН_1$ — *частота его назначения.*

Для расчёта стоимости в моделировании совместной с дронедароном фармакотерапии была взята стоимость

Таблица 2

Фармакоэкономическое сравнение тактики лечения мерцательной аритмии с применением дронедарона и стандартной фармакотерапии

Показатели	Дронедарон	Стандартная терапия
Стоимость амбулаторного лечения в течение 3 лет, тыс. руб./100 больных	14709 *В том числе:* *Дронедарон 13680** *Сопутствующая терапия 1029*	4743**
Количество первичных госпитализаций по поводу МА за 3 года/100 больных	14,5	28,2
Стоимость госпитализации по поводу МА, руб.	9526	
Стоимость госпитализаций по поводу МА, тыс. руб./100 больных/3 года	138,1	268,6
Количество первичных госпитализаций по поводу ОИМ за 3 года/100 больных	2,69	28,2
Стоимость госпитализации и реабилитации по поводу ОИМ, тыс. руб.	230,6	
Стоимость госпитализаций по поводу ОИМ, тыс. руб./100 больных/3 года	620,3	6502,9
Количество первичных госпитализаций по поводу ОНМК за 3 года/100 больных	1,65	17,4
Стоимость госпитализации и реабилитации по поводу ОНМК, тыс. руб.	275,2	
Стоимость госпитализаций по поводу ОНМК, тыс. руб./100 больных/3 года	454,08	4788,5
Итоговая стоимость, тыс. руб./100 больных/3 года	15921	16303 (+382)
Разница в стоимости на 1 больного в год, руб.	—	+ 1273

Примечание.

** — из расчёта Мультак (таб.400 мг № 60) 3800 руб., суточная доза 800 мг;*

*** — из расчёта средней стоимости лекарственного блока стандарта по лечению МА [12] для одного амбулаторного пациента (180 дней лечения) в 7797 руб.*

Таблица 3

Стоимость сопутствующей дронедарону фармакотерапию (на основании исследования ATHENA)

Препарат	Стоимость, руб.	Средняя дозировка, мг/сут	Стоимость за 3 года, руб./пациент	Частота назначения, %	Аппроксимированная стоимость с учётом частоты назначения, руб./пациент
Конкор 5 мг № 50	300	5	6570	71	4664
Каптоприл 50 мг № 20	26	50	1423	69	982
Варфарин 2,5 мг № 100	120	5	2628	60	1576
Гипотиазид 25 мг № 20	69	12,5	1888	54	1019
Симвастатин 20 мг № 30	120	20	4380	39	1708
Верапамил 80 мг № 50	34	160	1490	14	208
Дигоксин 0,25 мг № 30	28	0,25	1008	14	141
Итого, руб.					***10298***

рона. Так, вероятность госпитализации по поводу МА при использовании дронедарона в сравнении со стандартной терапией меньше в 1,94 раза, по поводу острого инфаркта миокарда — в 10,4 раза, инсультов — в 10,5 раз (табл. 2). При определении конечных результатов по стоимости, когда были учтены затраты на фармакотерапию, госпитализации по поводу всех сердечно-сосудистых событий, оказалось, что схема с дронедароном не только не затратна на перспективу, но и способна привести к экономии общественных расходов до 1273 руб./больной/год. *Много это или мало?* Если основываться на наших расчётах, говорящих о количестве больных МА в Российской Федерации в 2,5 млн человек, то прогнозная экономия средств общественного здравоохранения может составить не менее 3,1 млрд/руб./год, что облегчит социально-экономическое бремя этого заболевания в нашей стране только по прямым расходам на 5,91 %. Высвобождающиеся ресурсы могут быть направлены на другие социально-значимые заболевания.

Вероятности госпитализаций при использовании стратегии с дронедароном в сравнении со стандартом рассчитаны исходя из исследования ATHENA и расчётного количества госпитализаций в РФ (табл. 4). Полученные результаты имеют высокую степень значимости различий (отношения шансов (odds ratio — OR) — 0,37, доверительный интервал 95 % (ДИ) 0,32—0,42, $p<0,01$). При этом снижение абсолютного риска (absolute risk reduction — ARR) госпитализации при использовании дронедарона составляло 42 %, снижение относительного риска ((relative risk reduction — RRR)) — 69 %. Расчетный параметр NNT (число больных, которых необходимо лечить (number needed to treat)) был равен 2,35, что свидетельствует о том, что на каждый случай госпитализации при неуспехе лечения дронедароном в течение 3 лет за этот же период приходится более 2 случаев госпитализации при стандартной фармакотерапии МА. Следовательно, используя дронедарон амбулаторно, на каждые 100 больных можно предотвратить 25 госпитализаций по поводу МА, ОНМК и ОИМ (расчётное число госпитализаций в группе дронедарона — 19, при использовании стандартной терапии с учётом NNT — 19 x 2,35 = 44, разница — 25).

С учётом распределения госпитализаций по причинам, усреднённая стоимость одной госпитализации рассчитана по формуле:

$$СТ_{общая} = СТ_1 \times ЧВ_1 + СТ_2 \times ЧВ_2 + \ldots СТ_i \times ЧВ_i,$$ *где*

СТ — *стоимость госпитализации по соответствующей причине;*

ЧВ — *частота госпитализации по соответствующей причине.*

Усреднённая стоимость госпитализации при стандартной терапии составит 60411 руб. ± 315 руб. (ДИ 95 %; 59786—61036 руб.). Следовательно, при замене стандартного лечения на стратегию с дронедароном, потенциально за счёт уменьшения уровня госпитализаций можно ожидать экономии от 1,49 млн руб./100 больных (59786 руб. x 25 госпитализаций) до 1,52 млн руб./100 больных (61036 руб. x 25 госпитализаций)

При использовании стратегии с дронедароном затраты на амбулаторную фармакотерапию за 3 года составляют 14709 тыс. руб., 100 больных = 147090 руб./больной, к этому результаты следует добавить 10895 руб. для наблюдения за пациентом в амбулаторных условиях в течение 180 дней по Стандарту [1, 12]. Итого расходы на лечение

Таблица 4

Вероятность первичной госпитализации больных мерцательной аритмией при применении дронедарона в сравнении со стандартной фармакотерапией

Показатель	Стратегия с дронедароном		Стандартное лечение	
Количество больных	2 301	%	2 507 500	%
Госпитализации (n, частота)	435 (0,189)	100	1 539 507 (0,614)	100
— По причине МА	*335 (0,1456)*	*77*	*1 227 000 (0,4893)*	*79*
— По причине ОНМК	*38 (0,0165)*	*8*	*175 490 (0,07)*	*11*
— По причине ОИМ	*62 (0,0269)*	*15*	*137 017 (0,0546)*	*10*

Примечание. *МА — мерцательная аритмия; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОИМ — острый инфаркт миокарда.*

дронедароном и наблюдение в амбулаторных условиях в течение 3 лет составят 157 985 руб. Полная стоимость стандарта по лечению МА составляет 12 967 руб. на 180 дней [1], а на 3 года — 78 882 руб./больной. Вероятность успешного лечения без госпитализации у методики с дронедароном выше (рис. 2). Подсчет CER свидетельствует том, что на 1 % предупреждения первичной госпитализации у одного больного дронедароном в течение 3 лет тратится 157 985 руб., 81,1 % = 1 948 руб., что несколько меньше — на 4,8 % (78 882 руб., 38,6 % = 2 043 руб.), чем при стандартном лечении.

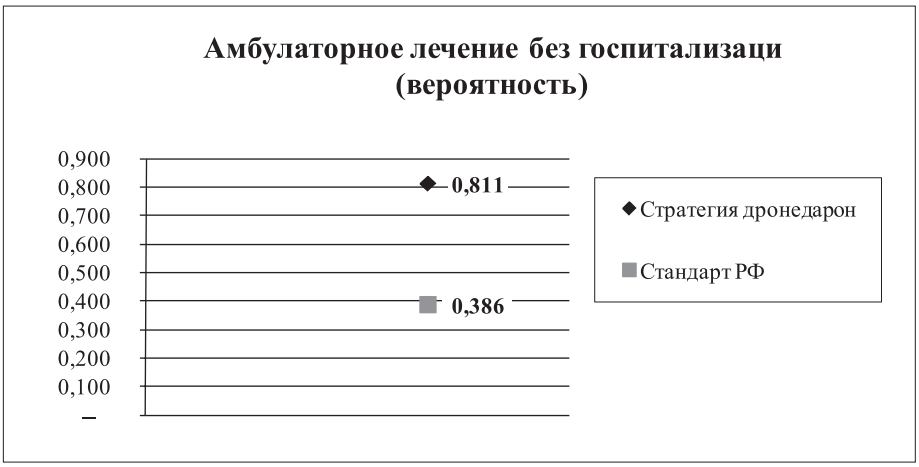


Рис. 2. Вероятность успешного амбулаторного лечения мерцательной аритмии дронедароном и по стандарту без госпитализации

С целью принятия решения о том, какая стратегия лечения всё же является наиболее предпочтительной с экономической точки зрения, провели расчёт ICER, где в качестве показателя эффективности было принято количество первичных госпитализаций, которых удалось бы избежать за 3 года наблюдения у 100 пациентов.

Таким образом, при отказе от стратегии стандарта РФ в пользу дронедарона, необходимо будет затратить дополнительно 188 483 руб. на 100 пациентов, что позволит избежать одну дополнительную первичную госпитализацию (из 100 пациентов), что с точки зрения сравнения с порогом готовности платить в 1 062 510 руб. [16] является экономически оправданным, поскольку дополнительные вложения на 82 % меньше «порога готовности платить» в РФ.

В случае, если эффективности искусственно уравнены до наибольшей (по дронедарону), установлено, что для достижения такого же результата по профилактике госпитализаций с использованием стандартной стратегии потребуются большие затраты, чем на дронедарон. Стоимость 1 % эффективности стандартной стратегии, как уже упоминалось выше, 2 043 руб., до уровня эффективости дронедарона необходимо добавить 42 %, или 85 806 руб., что в совокупности со стоимостью 39 % эффекта в 78 822 руб. составляет 164 628 руб, что больше, чем для дронедарона, на 4,2 %.

Таблица 5

Расчёт инкрементального коэффициента «стоимости-эффективности» для дронедарона в сравнении со стандартной терапией МА в РФ

Стратегия	Стоимость амбул. за 3 года, руб./100 чел.	Прирост затрат, руб.	Кол-во первичных госпитализаций, которых удалось избежать за 3 года у 100 чел.	Улучшение	ICER
Дронедарон	15 798 500	7 916 300	81	42	188 483
Стандарт	7 882 200	—	39	—	—

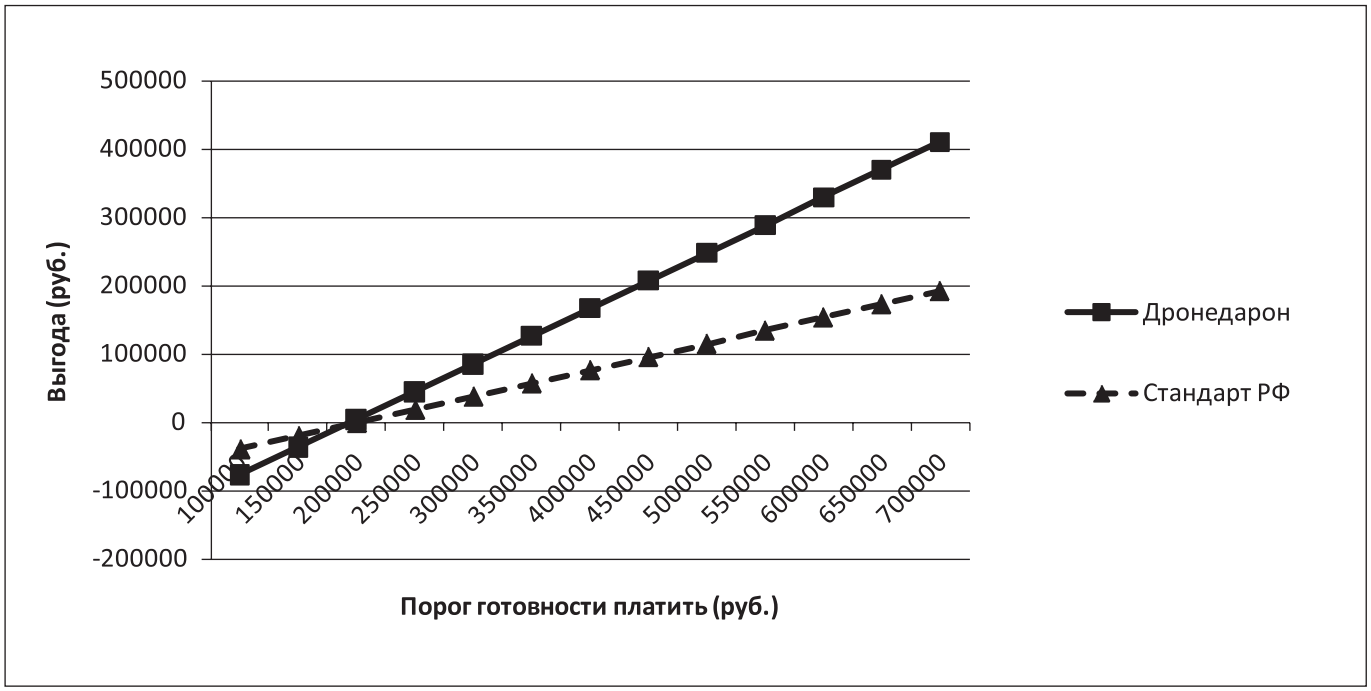


Рис. 3. «Чистая денежная выгода» при изменении «порога готовности платить» за амбулаторное лечение альтернативных стратегий

Для верификации полученных данных был рассчитан коэффициент NMB (Net Monetary Benefit) — «чистая денежная выгода» для каждой из стратегий [15].

Было проанализировано изменение NMB при вариациях уровня «порога готовности общества» платить за амбулаторное лечение, чтобы избежать госпитализации (рис. 3). Видно, что с увеличением порога выгода возрастает при обеих стратегиях лечения. Но если в случае с дронедароном она появляется при готовности платить в 200 тыс. руб. за больного, что несколько выше предполагаемых расходов на 3 года, то при стандартном лечении она возникает с готовности в 225 тыс. руб., что превышает планируемые расходы в 2,88 раза. Отсюда следует вывод о большей прогнозной экономичности при лечении МА дронедароном.

Заключение

На основании проведённого сравнительного клинико-экономического анализа стратегии с применением дронедарона и стандартной фармакотерапии мерцательной аритмии можно сделать следующие прогностические выводы:

1. дронедарон экономически оправдан для лечения мерцательной аритмии у больных старших возрастных групп при условии лечения не менее 3 лет;
2. экономическая выгода применения дронедарона возникает вследствие уменьшения количества госпитализаций по поводу мерцательной аритмии и связанных с ней инсульта и острого инфаркта миокарда;
3. использование дронедарона в программах государственного возмещения должно позволить уменьшить социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в РФ.

Ограничения исследования

Прогнозный анализ по дронедарону выполнен на основании данных, полученных в рандомизированном клиническом исследовании, в котором в качестве сопутствующей терапии использовались средства, частично отсутствующие в Стандарте РФ по лечению мерцательной аритмии. Для более детального анализа требуется разработка Стандарта с дронедароном с дальнейшим уточнением стоимостных аспектов в реальной клинической практике.

При подсчётах не учтена стоимость нежелательных побочных реакций лекарственных средств, прогноз которых затруднителен из-за отсутствия реальных статистических данных по безопасности и переносимости анализируемых методик в российской популяции больных.

Стоимостные аспекты социально-экономического бремени мерцательной аритмии основаны на так называемых «определённых предположениях».

Литература

1. *Колбин А. С., Бисерова И. Н., Балыкина Ю. Е., Белоусов Д.Ю. и соавт.* Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации.//Клиническая фармакология и терапия, 2010, 19 (4); 17—22.
2. Новая стратегия лечения фибрилляции предсердий. Клин фармакол терапия. — 2010, 19 (3): 1—7.
3. *Сулимов В. А.* Новые цели в лечении больных с фибрилляцией предсердий: от устранения симптомов к улучшению клинических исходов. — Кардиология. — 2010, 4:4—10.
4. *Prystowsky E., Camm L., Lip G. et al.* The impact of new and emerging clinical data on treatment strategies for atrial fibrillation J Cardiovasc Electrophysiol. 2010;21 (8):946—958.
5. *Connolly S. J., Crijns H. J., Torp-Pedersen C. et al.* Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. Circulation 2009;120;1174—1180.
6. *Hohnloser S. H., Crijns H. J., van Eickels M et al.* Dronedarone in patients with congestive heart failure: insights from ATHENA. Eur Heart J. 2010;31 (14):1717—1721.
7. *Maund E., McKenna C., Sarowar M. et al.* Dronedarone for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter. Health Technol Assess. 2010;14 (Suppl. 2):55—62.
8. *Gillis A. M., Verma A., Talajic M. et al.* Canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines 2010: rate and rhythm management. Can J Cardiol. 2011;27 (1):47—59.
9. Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001—2002. МЗ РФ. Приказ от 27 мая 2002 года № 163.
10. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. Ред. В. Б. Герасимов, А. Л. Хохлов, О. И. Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352 с.
11. *Walley T., Haycox A., Boland A. (Eds.).* Pharmacoeconomics. Elsevier Health Sciences, 2004.
12. Стандарт медицинской помощи больным мерцательной аритмией. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 05 октября 2006 г. № 698
13. www.pharmindex.ru
14. *Hansen M. L., Gadsbøll N., Gislason G. H. et al.* Atrial fibrillation pharmacotherapy after hospital discharge between 1995 and 2004: a shift towards beta-blockers//Europace. 2008;10 (4):395—402.
15. *Briggs A., Claxton K., Sculpher M.* Decision modeling for health economic evaluation. Oxford University Press, 2007.
16. *Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Нгуен Т.* Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ.//Фармакоэкономика, 2011, 4 (1), 7—12

Мультифакторный клинико-экономический анализ эффективности применения современных атипичных антипсихотиков у больных с шизофренией

Ю. Б. Белоусов[1], С. К. Зырянов[1], Д. Ю. Белоусов[2]

[1] — *Российский государственный медицинский университет, г. Москва*
[2] — *Центр фармакоэкономических исследований, г. Москва*

Введение

Шизофрения — *одно из наиболее распространенных психических расстройств, характеризующееся сочетанием продуктивной и негативной симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений и приводящее к неблагоприятным социальным и экономическим последствиям* [1].

Шизофрения характеризуется хроническим характером заболевания или течением с частыми обострениями с длительными госпитализациями, нарастающими изменениями личности и высоким уровнем инвалидизации, более высокой частотой соматических сопутствующих заболеваний и меньшей продолжительностью жизни пациентов, чем в популяции [2, 3]. Все это приводит к серьезным финансовым издержкам системы здравоохранения, в частности, и государства, в целом. Шизофрения является наиболее дорогостоящим расстройством, регистрируемым в психиатрических службах. Стоимость болезни (CoI) сравнима с потерями вследствие онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, которые входят в число приоритетных направлений финансирования в здравоохранении. Затраты на лечение шизофрении складываются из прямых расходов на лекарственные средства, госпитализацию и уход за больными; а также непрямых затрат вследствие снижения производительности труда, инвалидизации, потери трудоспособности и преждевременной смерти пациентов, вынужденного прекращения трудовой деятельности их родственниками, а также социальных проблем, в первую очередь связанных с повышением преступности [6]. В РФ затраты на лечение шизофрении могут достигать 40 % бюджета, выделенного на лечение психических заболеваний при 15 % доле таких больных в общем контингенте, охваченном психиатрической помощью. Не менее 90 % прямых затрат при этом приходится на наиболее ресурсоемкую больничную службу за счет высокого уровня регоспитализации и длительности больничного лечения [1]. Непрямые затраты, связанные с шизофренией, могут превышать прямые расходы в 9 раз, что характерно практически для всех психических расстройств, за исключением геронтологических заболеваний. Шизофрения относится к первой десятке ведущих причин инвалидности в мире. Так, в отчете ВОЗ о состоянии здоровья населения в мире, шизофрения входит в восьмерку заболеваний с самым высоким показателем инвалидизации за год жизни в возрастной группе от 15 до 44 лет [4]. Более 60 % больных психическими расстройствами трудоспособного возраста являются инвалидами. Число инвалидов среди пациентов с шизофренией составляет более 355 тысяч человек (74 % от общего числа больных шизофренией, состоящих на диспансерном учете) [5]. Около 15 % от всех больных с шизофрений трудоспособного возраста, состоящих под диспансерным наблюдением, попадают в группу пациентов с неустойчивой трудовой адаптацией (частая смена мест работы, частые и длительные перерывы в трудовой деятельности с тенденцией к снижению профессионального уровня). Длительность такого этапа у этих больных до момента оформления ими инвалидности колеблется от 3 до 10 лет и более [3]. Безработица больных превышает таковую в общем населении на порядок. Социальная, трудовая и бытовая несостоятельность больных является следствием проявления не только самого заболевания, но и нежелательных эффектов терапии, снижения комплаентности к лечению и стигматизации болезни [6].

В современной психиатрической службе возможности предупреждения социально-трудового снижения в течение этапа неустойчивой трудовой адаптации используются недостаточно. При этом адекватная терапия позволяет достичь «социального выздоровления» или ремиссии

с минимальной симптоматикой не менее чем у 20—30 % пациентов с шизофрений. Учитывая, что средняя длительность болезни составляет 14—16 лет, неадекватная терапия заболевания способствует более быстрому нарастанию личностных изменений и значительно затрудняет ресоциализацию таких пациентов [3].

Рациональная и фармакоэкономически эффективная лекарственная терапия шизофрении позволит не только снизить прямые затраты на лечение данного заболевания, но и улучшить значения индикаторных социальных показателей и показателей здравоохранения [6].

Доказано, что антипсихотические препараты 2-го поколения (атипичные антипсихотики) обладают оптимальным профилем эффективности и безопасности по сравнению с препаратами 1-го поколения, однако их применение в реальной клинической практике ограничивается их относительно высокой стоимостью по сравнению с типиками. В ходе многочисленных зарубежных исследований фармакоэкономической эффективности атипичных антипсихотиков, основанных на результатах проспективных, рандомизированных и контролируемых клинических исследований, показано, что применение данного класса препаратов является экономически эффективным, т. к. позволяет не только снизить частоту рецидивов и повторных госпитализаций пациентов с шизофренией, но и в ряде случаев, улучшить социальное функционирование таких больных [6].

Показатели эффективности, переносимости и простоты применения антипсихотиков существенно влияют на степень приверженности пациента к проводимой терапии, что, в свою очередь, коррелирует с частотой обострений шизофрении и связанных с ними госпитализаций [8].

Учитывая высокую социальную значимость заболевания, особенно при ограниченных возможностях реадаптации и ресоциализации пациентов с шизофренией в текущих условиях функционирования психиатрической службы, а также значительную финансовую нагрузку на бюджет системы здравоохранения вследствие высокой доли — до 90 % — прямых затрат [1] на шизофрению в условиях стационара, были обозначены следующие цели данного исследования:

- сравнительная оценка влияния терапии пациентов с шизофренией различными атипичными антипсихотиками на потребление ресурсов стационара психиатрической службы в условиях российской системы здравоохранения;
- оценка экономического возврата вследствие повышения трудовой занятости пациентов при терапии современными атипичными препаратами, улучшающими уровень социального функционирования пациентов с шизофренией.

Задачи исследования

1. Оценка влияния применения различных таблетированных атипичных антипсихотиков для терапии шизофрении на бюджет стационарного звена
2. Оценка влияния современных атипичных антипсихотических препаратов, улучшающих уровень социального фукционирования пациентов с шизофренией, на потери государства, связанные с преждевременной утратой трудоспособности и недополученным ВВП.

В соответствии с задачами исследования анализ проводился в 2 этапа.

На первом этапе учитывались прямые медицинские затраты психиатрической службы, связанные с госпитализациями пациентов с шизофренией вследствие обострений, а также расходы на лекарственную терапию антипсихотиками в амбулаторном звене.

На втором этапе определялись непрямые затраты государства, связанные с преждевременной утратой трудоспособности пациентами с шизофренией, и потенциальный экономический возврат государства вследствие применения современных атипичных антипсихотиков, повышающих социальное функционирование пациентов.

Первый этап

Методология. Исследуемая популяция пациентов представляла собой больных хронической шизофренией, перенесших приступ обострения заболевания. В качестве препаратов сравнения были выбраны современные пероральные атипичные антипсихотики (арипипразол, оланзапин, палиперидон, кветиапин, рисперидон, зипрасидон).

Для проведения клинико-экономического анализа была использована модель принятия решений, разработанная для оценки клинических и экономических последствий терапии шизофрении пероральными атипичными антипсихотиками [7]. Структура модели представлена на рис. 1. Для целей данного исследования модель была адаптирована с учетом специфики организации психиатрической службы в условиях российской системы здравоохранения.

Временной горизонт моделирования составил 12 месяцев, для оценки затрат была выбрана перспектива российских плательщиков системы здравоохранения (администраторы системы здравоохранения регионального уровня). В экономическую оценку были включены прямые медицинские расходы на лечение шизофрении в условиях стационара и расходы на лекарственные средства для терапии шизофрении в амбулаторных условиях. Согласно данным модельного анализа «затраты-эффективность», данные расходы составляют около 90 % прямых медицинских затрат, которые при этом существенно варьируют в зависимости от препарата. Другие виды прямых медицинских затрат не учитывались в рамках данного анализа, так как их величина была практически постоянна вне зависимости от выбранного для терапии препарата [9].

Согласно данным статистики, работа психиатрической службы в РФ по направлению «шизофрения» характеризуется следующими показателями (табл. 1).

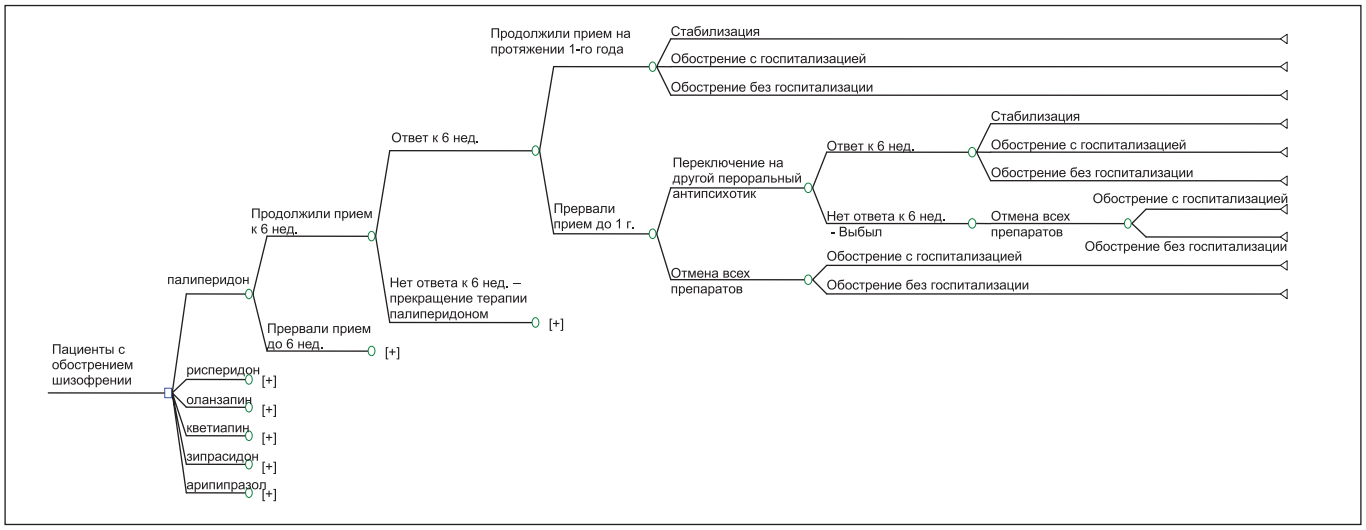


Рис. 1. Древо решений, созданное для экономической оценки пероральных антипсихотиков для лечения больных хронической шизофренией

Таблица 1

Частота и количество дней госпитализаций в году

Показатель	Значение
Частота госпитализации пациентов с шизофренией в стационар, %	34,4
Среднее время нахождения в стационаре пациента с шизофренией, дней в году	105,4

По результатам фармакоэпидемиологического исследования, стоимость 1 койко-дня в психиатрической больнице составляет 1 590,92 рубля [11].

Цены на исследуемые препараты определялись на основании базы данных мониторинга продаж антипсихотиков в госпитальном сегменте или в программе ОНЛС за 4 квартал 2010 года, предоставленного компанией IMS (табл. 2).

Таблица 2

Стоимость антипсихотиков в 2010 г.

Торговое наименование	Международное непатентованное наименование	Форма выпуска и дозировка	Производитель	Цена за упаковку, руб. с НДС
Инвега	Палиперидон	Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 6 мг № 28	Пр. — Альза Корпорейшн - США. Уп. — Янссен-Силаг С. п.А., Италия	5 798,88
Рисполепт	Рисперидон	Таблетки, покрытые оболочкой, 4 мг № 28	Пр. — Янссен-Силаг С. п.А. — Италия; Уп. — ЗАО «Межрегиональная Фармацевтическая Производственно-Дистрибьюторская Корпорация «Биотэк» — Россия	3 576,11
Зипрекса	Оланзапин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг № 28	Пр. — Лилли дель Карибе Инк — Пуэрто-Рико; Уп. — Лилли С. А. — Испания	4 840, 24
Сероквель	Кветиапин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг № 60	Вл., Пр. — АстраЗенека ЮК Лимитед — Великобритания; Уп. — ЗАО «ЗиО-Здоровье» — Россия	5 174,85
Зелдокс	Зипразидон	Капсулы, 60 мг № 30	Пр. — Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ — Германия	3 554,82
Абилифай	Арипипразол	Таблетки, 15 мг № 28	Пр. — Бристол-Майерс Сквибб Мэнюфэкчуринг Компани — Пуэрто-Рико Уп. — Бристол-Майерс Сквибб С. р.Л. Италия	7 760,43

Таблица 3

Параметры модели

Лекарственный препарат	% пациентов с рецидивом, требующим госпитализации в течение 1 года лечения	Среднее число рецидивов, требующих госпитализации, на пациента в год	Средняя длительность рецидива, требующего госпитализации, дней на пациента	Количество дней в стационаре в пересчете на всю группу пациентов (100 %)	Коэффициент	Средняя длительность рецидива, требующего госпитализации, дней на пациента
Арипипразол	37,0	0,8	9,7	2,87	0,94	34,39
Оланзапин	32,6	0,7	8,3	1,89	0,62	22,69
Палиперидон	32,2	0,7	8,1	**1,83**	0,60	21,87
Кветиапин	35,2	0,8	9,2	2,59	0,85	31,03
Рисперидон	34,4	0,7	8,9	2,14	0,70	25,67
Зипразидон	38,0	0,8	10,0	3,04	1,00	36,41

Таблица 4

Среднесуточные дозы антипсихотиков, стоимость и количество дней терапии

Лекарственный препарат	Средняя дневная доза препарата, мг/сут	Источник	Стоимость средней дневной дозы препарата, руб./сут	Кол-во дней лечения в амбулаторном сегменте
Арипипразол	15,4	[7, 12—15]	284,73	330,61
Оланзапин	15,2	[7, 13, 14, 16—20]	262,58	342,31
Палиперидон	6,2	[6, 7, 12, 14]	213,23	343,13
Кветиапин	455,7	[14, 17—19]	196,53	333,97
Рисперидон	4,5	[14, 18]	198,92	339,33
Зипразидон	126,6	[7, 17, 18]	250,02	328,59

Параметры модели, связанные с рецидивами, требующими госпитализации на разных препаратах в течение года терапии, представлены в табл. 3.

Учитывая особенности потребления ресурсов психиатрической службы в РФ (высокая длительность госпитализации, частота госпитализации), был введен поправочный коэффициент, который рассчитывался как отношение количества дней в стационаре для всех пациентов для каждого препарата к максимальному значению данного показателя в группе сравнения (зипрасидона).

Для целей данного анализа было сделано допущение, что показатели длительности пребывания всех пациентов в стационаре, получающих терапию атипичными антипсихотиками, коррелируют со среднестатистическими данными по РФ. На основании данных о средней частоте госпитализации, средней длительности госпитализации в РФ и поправочного коэффициента для каждого препарата было рассчитано среднее количество дней, проведенных пациентами с обострением шизофрении в стационаре, в зависимости от принимаемой терапии.

В процессе анализа клинических данных о средних дневных дозах атипичных антипсихотиков было выявлено значительное колебание этих значений в зависимости от вида исследования. Для расчета затрат на основную лекарственную терапию в амбулаторных условиях была взята средняя доза по указанным источникам. В табл. 4 приведены данные о средних дневных дозах антипсихотиков для лечения шизофрении и его длительности в амбулаторных условиях.

Результаты. На основании расчетов длительности терапии амбулаторно и в условиях стационара, стоимости койко-дня и стоимости средней дневной дозы антипсихотиков была рассчитана стоимость лечения в зависимости от принимаемой терапии (табл. 5).

Проведенный анализ показывает экономические преимущества лечения больных с шизофренией палиперидоном за счет меньшей частоты рецидивов, требующих госпитализации, по сравнению с другими препаратами. Большие затраты на амбулаторное лечение по сравнению с кветиапином и рисперидоном компенсируются экономией расходов стационарного звена.

Второй этап

Методология. Современные подходы к психофармакотерапии в качестве критериев эффективности проводимого лечения шизофрении оценивают не только успешную редукцию психотической симптоматики и предотвращение рецидивов, но и улучшение персонального и социального функционирования пациентов. Последний

Таблица 5

Суммарные затраты в год на антипсихотики

Лекарственный препарат	Стоимость госпитализации, руб.	Стоимость ЛС в амбулаторных условиях, руб.	Суммарные затраты, руб.
Арипипразол	54 712,75	94 135,68	148 848,44
Оланзапин	36 092,66	89 885,67	125 978,33
Палиперидон	34 790,77	73 165,84	107 956,62
Кветиапин	49 368,01	65 633,47	115 001,48
Рисперидон	40 838,67	67 499,93	108 338,61
Зипразидон	57 929,36	82 154,22	140 083,58

показатель оценивается по шкале персонального и социального функционирования пациента (PSP). Шкала PSP позволяет изучать разные аспекты функционирования и получать суммарную оценку на основе рейтингов по четырем важным аспектам:

1) общественно полезная активность, включая работу и учебу;
2) личные и общественные взаимоотношения;
3) способность к самообслуживанию;
4) беспокойное и агрессивное поведение.

Оценка от 1 до 10 баллов соответствует полной потере самостоятельности по основным функциям, от 91 до 100 баллов — блестящему функционированию. Шкала PSP была валидизирована при обследовании пациентов с обострениями шизофрении и пациентов в стабильном состоянии [20, 21]. Палиперидон — первый и единственный антипсихотический препарат, действие которого на персональное и социальное функционирование пациентов систематически изучено в крупных контролируемых клинических исследованиях [20]. В открытых 52-недельных клинических исследованиях изучалось влияние применения палиперидона на персональное и социальное функционирование пациентов, а также собиралась информация о статусе их трудовой занятости и его динамики в течение периода исследования [21, 22]. Трудовая занятость пациентов определялась следующим образом: имеющими работу считались пациенты, которые, которые работали:

- полный рабочий день;
- неполный рабочий день;
- периодически.

Безработными считались:

- безработные, но ищущие работу;
- безработные, но не ищущие работу;
- работающие в лечебно-трудовых мастерских;
- пенсионеры;
- домработники;
- студенты.

На момент исходной оценки были заняты 10 % (101 чел.), 21,7 % (220 чел.) имели какую-либо работу во время наблюдения. Во время периодов занятости у пациентов показатели PSP были значительно выше, чем у тех, кто не имел работы (73,6 % против 61,7 %). Из 220 пациентов, имеющих работу в той или иной период исследования 119 (54,1 %) испытывали периоды безработицы. Среди 119 пациентов средний показатель PSP в период занятости был на 7,7 пунктов выше, чем в период без работы ($p < 0,0001$). Для тех, кто был занят полный рабочий день в тот или иной период во время наблюдения (49 чел.) разница в среднем показателе PSP была на 15 пунктов больше, чем в других группах [21, 22].

Между первым и последним визитами процент пациентов, сообщивших о своей занятости увеличился, а процент безработных пациентов сократился (табл. 6).

Таблица 6

Трудоспособность пациентов

Категория	Первичная оценка		Последующая оценка	
	Количество	%	Количество	%
Полный рабочий день	49	4,8	89	8,8
Неполный рабочий день	20	2,0	59	5,8
Периодически работающие	18	1,8	24	2,4
Работа в лечебно-трудовых мастерских	14	1,4	18	1,8
Безработные, но ищущие работу	118	11,7	99	9,8
Безработные, но не ищущие работу	575	56,8	509	50,3
Пенсионеры	151	14,9	146	14,4
Домработники	43	4,2	43	4,2
Студенты	24	2,4	25	2,5
Всего	*1012*	*100,0*	*1012*	*100,0*

Сводные данные по изменению статуса занятости пациентов, получающих палиперидон, представлены в табл. 7.

Из приведенных данных видно, что палиперидон оказывает положительное влияние на полезную активность,

Таблица 7

Изменение трудоспособности при приёме палиперидона

Работали на исходном визите	Работали на последнем визите	Пациенты*	
		n	*%*
Нет	Да	91	11,2
Нет	Нет	598	73,6
Да	Нет	5	0,6
Да	Да	118	14,5
ВСЕГО		*812*	*100,0*

Примечание. * — исключая пенсионеров и домработников.

личные и общественные взаимоотношения, способность к самообслуживанию у больных шизофренией. Его применение обеспечивает в 11,2 % случаев восстановление трудовой занятости и в 14,5 % — сохранение трудоспособности пациентов.

Как результат — 25,7 % пациентов имеют статус занятых после завершения исследования.

Также по результатам клинического исследования были сделаны выводы о достоверной сильной связи между улучшением социального и персонального функционирования и повышением трудовой занятости пациентов с шизофренией, получающих терапию палиперидоном [21].

Результаты. Согласно данным официальной статистики, в среднем валовой региональный продукт на душу населения составил в 2008 году 241 767 рублей в год [23]. Таким образом, применение палиперидона у пациентов с шизофренией с высоким потенциалом сохранения или восстановления трудоспособности обеспечит сохранение ВПР в год на уровне 6,2 миллионов рублей в год в расчете на 100 пациентов.

Заключение

В условиях необходимости рационального расходования ограниченных ресурсов психиатрической службы и системы здравоохранения, в частности, а также государства, в целом, психофармакотерапия, нацеленная не только на купирование психотической симптоматики у пациентов с шизофренией, но и на улучшение их персонального и социального функционирования, приобретает все более важное значение в процессе оказания психиатрической помощи. Грамотное внедрение современных инновационных препаратов в психиатрическую практику не только не увеличит расходы службы в целом, но и позволит оптимизировать затраты между амбулаторным и стационарным сегментами, а также обеспечит экономический возврат государству за счет сохранения и восстановления трудоспособности у части пациентов. Палиперидон, обеспечивая оптимальное соотношение по показателям «эффективность-безопасность — социальное функционирование» у пациентов с шизофренией, может быть рекомендован к внедрению в психиатрическую практику, как фармакоэкономически обоснованный выбор.

Литература

1. Стандарты оказания помощи больным шизофренией. Московский НИИ психиатрии Росздрава. Под редакцией В. Н. Краснова, И. Я. Гуровича, С. Н. Мосолова, А. Б. Шмуклера, Москва, 2006 г.
2. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. И. Я. Гурович, Е. Б. Любов. Москва, «Медпрактика-М»,2003
3. Психиатрическая помощь больным шизофренией. Клиническое руководство. Под ред. Краснова В.Н, Гуровича И. Я., Мосолова С. Н., Шмуклера А. Б. Медпрактика-М, Москва, 2007
4. *Rossler W., Salize H. J., van Os J., Riecher-Rossler A.* Бремя шизофрении и психотических расстройств в странах Евросоюза (расширенный реферат). Психиатрия и фармакотерапия. Том 11/N 2/2006
5. Психиатрические учреждения России: показатели деятельности (1999—2006 гг.). И. Я. Гурович, В. Б. Голланд, И. М. Сон и соавт. Медпрактика-М, М., 2007. Данные 2005 г.
6. *Белоусов Ю. Б., Белоусов Д. Ю., Омельяновский В. В., Бекетов А. С., Бойко Е. А.* Фармакоэкономическая эффективность атипичных антипсихотиков у больных шизофренией. Психиатрия и фармакотерапия. Том 9, № 4, 2007
7. One-year clinical and economic consequences of oral atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. N. C. Edwards et al. Current Medical Research and opinion. Vol. 24, No. 12, 2008, 3341—3355
8. Adherence in Schizophrenia. D. O. Perkins. Psychiatry: a clinical up-date. 2008, Issue 4 of 4.
9. *Белоусов Ю. Б., Зырянов С. К., Белоусов Д. Ю., Леонова М. В., Омельяновский В. В.* Модельный анализ «стоимости-эффективности» современных пероральных атипичных антипсихотиков у больных шизофренией в России. Психиатрия и психофармакотерапия. 2008, № 1, стр. 44—51
10. *Гурович И. Я., Голланд В. Б., Сон И. М. и соавт.* Психиатрические учреждения России: показатели деятельности (1999—2006 гг.). Медпрактика-М, М., 2007
11. *Любов Е. Б. и группа исследователей ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава».* Фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический анализы длительного лечения атипичными антипсихотиками больных шизофренией в повседневной внебольничной психиатрической практике. Социальная и клиническая психиатрия. Том 20, выпуск 1, 2010. Стр. 33—42
12. Инструкция по медицинскому применению препарата Инвега.
13. Инструкция по медицинскому применению препарата Зипрекса
14. http://www.whocc.no/atcddd/indexdatabase/index.php
15. Инструкция по медицинскому применению препарата Абилифай
16. *Любов Е. Б., Чапурин С. А., Чурилин Ю. Ю.* Фармакоэкономическая модель антирецидивного лечения сероквелем, рисполептом и зипрексой пациентов в первом эпизоде шизофрении. Психиатрия и психофармакотерапия № 4, том 7, 2005 г. Стр. 193—98.
17. *Stroup T. S., Lieberman J. A., McEvoy J. P., Davis S. M., Swartz M. S., Keefe R. S., Miller A. L., Rosenheck R. A., Hsiao J. K.;* CATIE Investigators. Results of Phase 3 of the CATIE Schizophrenia Trial. Schizophr Res. 2009 January; 107 (1): 1—12.
18. *Lieberman J. A. et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N ENGL J MED. Sep, 2005; Vol.353, № 12: 1209—23
19. *Четвертных И. И., Мосолов С. Н., Калинин В. В., Сулимов Г. Ю.* Сравнительная эффективность и переносимость длительного применения рисперидона, кветиапина и оланзапина в сравнении с галоперидолом у больных с впервые выявленной шизофренией. Психиатрия и психофармакотерапия № 4, том 7, 2005 г. стр. 189—92.
20. *Kane J. et al.* Лечение шизофрении палиперидоном в таблетках длительного высвобождения: 6-недельное плацебо-контролируемое клиническое исследование (расширенный реферат). Психиатрия и психофармакотерапия. Том 9/№ 3/2007
21. *Dirani R. et al.* Relationship Between Function and Employment Status in Patients With Schizophrenia. Poster presented at the College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists Annual Meeting; April 13—16, 2008; Scottsdale, Arizona.
22. *Kozma C. et al.* Change in employment status over 52 weeks in patients with schizophrenia: an observational study. Current Medical Research & Opinion. Vol.27, No. 2, 2011, 327—333
23. www.gks.ru Размещение данных от 03.03.2010

Клинико-экономический анализ терапии сосудистой деменции Церебролизином

Гехт А.Б.[1], Павлов Н.А.[1], Гудкова А.А.[1], Белоусов Д.Ю.[2], Афанасьева Е.В.[2], Белоусов Ю.Б.[3], Репьев А.П.[4]

[1] — *кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФУВ ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава им. Н. И. Пирогова, г. Москва*
[2] — *Центр фармакоэкономических исследований, г. Москва*
[3] — *кафедра клинической фармакологии лечебного факультета ФУВ ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава им. Н. И. Пирогова, г. Москва*
[4] — *Представительство компании «ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ», Австрия*

Введение

По мере старения населения России будет нарастать масштаб «эпидемии» деменции у пожилых людей. Наиболее распространёнными причинами её являются дегенеративные заболевания головного мозга: поражение сосудов и болезнь Альцгеймера, а у части лиц деменция вызвана смешанной патологией [1, 2].

Сосудистую деменцию (СД) не считают отдельным заболеванием с присущей только ей патологией, хотя и было сделано несколько попыток признания СД отдельной болезнью. Она представляет собой гетерогенный синдром, включающий несколько различных клинико-патологических проявлений: преимущественное поражение фронтальной коры мозга с нарушением двигательных функций, внимания и поведения.

В патогенезе сосудистой деменции особую роль играет активация глутаматергических NMDA-рецепторов. В норме активация NMDA-рецепторов связана с пластичностью структур центральной нервной системы и отвечает за способность к обучению и память. Однако при патологических состояниях избыточная длительная активация этих рецепторов приводит к гибели нейронов. На супраспинальном уровне NMDA-рецепторы локализованы в гиппокампе, коре больших полушарий головного мозга (особенно в передних отделах), таламусе, полосатом теле, мозжечке и стволе головного мозга, на спинальном — в основном в области задних рогов в *substantia gelatinosa* и в небольшом количестве — в сером веществе спинного мозга. Избыточная активация глутаматных рецепторов сопровождается массивным поступлением в нейроны ионов кальция и натрия, что приводит к деполяризации мембраны и активации вольтаж-зависимых кальциевых каналов и сопровождается ещё большим увеличением поступления ионов кальция в клетки.

Повышение содержания кальция в нейронах, индуцированное глутаматом, приводит к повышению активности ряда ферментов, включая протеинкиназу С, кальций/кальмодулин-зависимую протеинкиназу II, фосфолипазы, протеазы, NO-синтетазу, эндонуклеазы и орнитиндекарбоксилазу. Это приводит к нарушению структуры белков, образованию свободных радикалов и перекисному окислению липидов. Важную роль в этом процессе играет митохондриальная дисфункция, поскольку повышение уровня кальция в митохондриях коррелирует с активностью образования свободных радикалов. В условиях ишемии повышение уровня внеклеточного глутамата активизирует глутаматные рецепторы и приводит к избыточному поступлению ионов кальция в клетки, нарушению функционирования митохондриальных структур и формированию оксидантного стресса.

Следовательно, при сосудистой деменции медикаментозная терапия когнитивных нарушений на клеточном и молекулярном уровнях должна быть направлена на снижение процессов перекисного окисления липидов, эксайтотоксичности, избыточного поступления ионов кальция в клетки и уменьшение образования свободных радикалов.

До настоящего времени деменция является заболеванием, которое в России курируют врачи двух специальностей: психиатры и неврологи. При этом у психиатров наблюдаются в основном лица с умеренно выраженной и тяжёлой деменцией, с нарушениями поведения, а у неврологов — пациенты с лёгкой и умеренно выраженной деменцией, с мягкими когнитивными нарушениями, сосудистой деменцией и деменцией вследствие других неврологических заболеваний. Соответственно, в статистический отчёт Министерства здравоохранения и социального развития РФ деменция может попадать как заболевание психиатрическое, так и неврологическое, что затрудняет точный учёт и не отражает действительное количество больных на территории РФ [3].

По ряду причин, масштабных эпидемиологических исследований деменции в нашей стране не проводилось, имеются лишь локальные эпидемиологические данные. Наиболее репрезентативное исследование было проведе-

но *Калыном Я. Б.* [4]. Результаты этого популяционного клинико-эпидемиологического исследования показали, что состояния деменции различного генеза выявляются у 10,4 % обследованного населения в возрасте 60 лет и старше, причём лёгкая СД установлена у 1,4 %, а умеренно выраженная — у 2 %; состояния лёгкой и умеренно выраженной деменции сочетанного (сосудисто-альцгеймеровского) генеза диагностируются у 0,8 %. Учитывая глубину и тщательность проведения эпидемиологического исследования, можно экстраполировать результаты на демографию жителей РФ старше 60 лет в 2010 г. (25,378 млн чел.) [5], при этом мы получим, что с лёгкой СД было 355 тысяч больных, с умеренно выраженной — 507 тысяч человек. Прогнозируется дальнейший рост количества больных с СД в результате увеличения продолжительности жизни и прогрессирующего старения населения России (табл. 1).

Таблица 1

Популяция больных в России с сосудистой деменцией, 2010—2020 гг. [5]

Показатели	2010 г.	2015 г.	2020 г.
60 лет и старше, тыс. чел.	25 378	27 693	30 454
легкая, тыс. чел.	*355*	*388*	*426*
умеренная, тыс. чел.	*508*	*554*	*609*
Всего, тыс. чел.	863	942	1035
Распространённость СД, % от всего населения	0,6	0,7	0,8

Проведённое исследование позволило установить, что в тех или иных видах специализированной геронтологической помощи нуждается 42,5 % больных с деменцией, при этом, на момент исследования реально получали специализированную медицинскую помощь лишь 9,3 % пациентов [4].

Учитывая увеличивающуюся популяцию больных с СД, огромное значение приобретает ранняя диагностика больных, а также выявление и применение новых лечебных стратегий, сконцентрированных на стабилизации и улучшении нарушенных в связи с СД когнитивных функций. Поэтому, даже незначительный прогресс в стратегиях лечения и профилактики этой болезни, ведущей к небольшой задержке начала и прогрессирования деменции, значительно уменьшит глобальные потери от этого заболевания.

На протяжении многих лет значительное внимание было уделено способам лечения СД с применением блокаторов кальциевых каналов, ацетилсалициловой кислоты, ингибиторов агрегации тромбоцитов, цитиколина, производных γ-аминомасляной кислоты пирацетама и оксирацетама, антагониста серотониновых 5-HT_2-рецепторов нафтидрофурила, производных ксантина пентоксифиллина и пропентофиллина, а также ингибиторов холинэстеразы [6]. Однако эффективность только симптоматического лечения СД остаётся спорной. Ещё ни один препарат для лечения СД не был утверждён американскими или европейскими регулирующими органами, поэтому многие пациенты остаются без эффективного лечения [7]. Согласно недавно опубликованному мета-анализу эффективности применения ингибиторов холинэстеразы (донепезила, ривастигмина, галантамина) и антагониста N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов мемантина для лечения деменции сосудистого генеза [8], эти средства симптоматической терапии могут обеспечить лишь незначительное улучшение когнитивной функции, что имеет неопределённое клиническое значение для пациентов с лёгкой или умеренно выраженной СД.

Всё вышеперечисленное отображает неудовлетворённую медицинскую потребность в эффективных методах лечения таких больных.

Для поиска решения этой проблемы в 2010 г. группой российских учёных было проведено крупное многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование препарата Церебролизин при участии 242 пациентов с доказанной сосудистой деменцией [7].

Первичной конечной точкой был обобщённый исход в отношении когнитивной функции (на основании когнитивной части модифицированной шкалы оценки болезни Альцгеймера [ADAS-cog+]) и общее клиническое функционирование (на основании оценки по шкале впечатлений об изменениях течения болезни, основанное на врачебном опросе и на оценке лиц, оказывающих помощь больным [CIBIC+]) после 24-х недель введения препаратов.

Церебролизин приводил к существенному улучшению обоих первичных параметров.

Полученные данные показали, что добавление Церебролизина значительно улучшало клинический исход, и это преимущество сохранялось как минимум в течение 24-х недель.

Церебролизин был безопасен и хорошо переносился пациентами.

Для оценки не только клинического эффекта Церебролизина, но и экономической приемлемости данной стратегии лечения, нами был проведён клинико-экономический анализ, основные выводы которого представлены ниже.

Цель настоящей работы

Оценить фармакоэкономическую целесообразность использования Церебролизина у пациентов с лёгкой и умеренно выраженной сосудистой деменцией.

Задачи исследования

- расчёт прямых медицинских затрат на диагностику деменции;
- определение стоимостной характеристики препаратов групп сравнения;
- сравнение эффективности затрат применения Церебролизина со стоимостью стандартной терапии;

- расчёт экономической приемлемости применения Церебролизина у больных с сосудистой деменцией.

Методология исследования

При проведении фармакоэкономического анализа был использован Отраслевой стандарт «Клинико-экономического исследования» [9].

Исследуемая популяция. В фармакоэкономическом анализе была взята популяция больных из 24-недельного многоцентрового, двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого клинического исследования *Гехт А. Б. и соавт.* (2010 г.) [7]. Всего было включено в исследование 242 пациента, из которых рандомизировано в группу плацебо и Церебролизина включено по 121 больному:

- мужчины и женщины в возрасте 50—85 лет с установленной с помощью КТ или МРТ сосудистой деменцией;
- с лёгкой или умеренно выраженной СД по критериям Международной ассоциации по исследованию и обучению в области наук о нервной системе (NINDA-AIREN) — 10—24 балов по шкале MMSE, имеющие более 4-х балов по модифицированной шкале ишемии Хачинского и ≤ 15 по шкале депрессии Гамильтона;
- без тяжёлых сопутствующих неврологических или психиатрических заболеваний, системным раком, значимыми системными заболеваниями или нестабильным состоянием здоровья.

Число пациентов, которые прервали участие в исследовании, было сходным в обеих группах: 5,8 % в группе препарата Церебролизин и 4,5 % в группе плацебо. Отзыв согласия на участие в исследования был главной причиной [7]. 217 пациентов (89,7 %) завершили исследование.

Показатели эффективности. Эффективность применения сравниваемых стратегий лечения при лёгкой и умеренно выраженной сосудистой деменции была также взята из исследования *Гехт А. Б. и соавт.* (2010 г.) [7].

Первичными показателями эффективности являлись баллы по шкалам ADAS-cog+ и CIBIC+. Изменения данных двух показателей к 24-й неделе по сравнению с исходными значениями были определены как первичные конечные точки исследования.

Шкала ADAS-cog+ представляет собой расширенную версию оригинального теста ADAS-cog, разработанную для повышения чувствительности обнаружения изменений у пациентов с более лёгкими нарушениями. Три более коротких подтеста расширили спектр проверяемых когнитивных функций, что позволило оценить зрительное внимание (вычёркивание чисел), исполнительную функцию (лабиринт), и отсроченные воспоминания. Слова, используемые в данных подтестах, были адаптированы к российским лингвистическим традициям. Максимальное число баллов в тесте ADAS-cog+ составляет 85: чем выше балл, тем более выражено нарушение когнитивных функций. Тест проводили квалифицированные исследователи [7].

В отличие от других тестов, для теста впечатления об изменениях течения болезни, основанного на врачебном опросе — шкала CIBIS+ оценивает пациентов по 7-балльной ранговой шкале (4 балла — без изменений; 5, 6 и 7 баллов — возрастающие степени нарушений; 3, 2 и 1 балл — возрастающие степени улучшения). Беседы с пациентами и лицами, оказывающими им помощь, проводили одновременно, и эксперт имел доступ к результатам иных тестов, используемых в данном исследовании. При всех последующих визитах исследователь, который проводил тесты CIBIC+ и CIBIS+, не имел доступа к каким-либо данным пациента, собранным до или во время исследования или каким-либо другим способам оценки. Тест CIBIC+ выполнял квалифицированный независимый эксперт, назначенный исследователем [7].

По результатам исследования на 24-й неделе отмечено существенное улучшение по шкале ADAS-cog+ на 10,6 баллов в группе препарата Церебролизин по сравнению с 4,4 баллами в группе контроля (рис. 1).

Оценка по шкале CIBIC+ в среднем улучшилась на 2,84 в группе, получавшей Церебролизин, и на 3,68 в группе контроля (рис. 2).

Анализ ответов на препараты показал более высокие показатели улучшения в группе препарата Церебролизин (улучшение ADAS-cog+ на ≥ 4 балла по сравнению с начальным уровнем, 82,1 % по сравнению с 52,2 %; баллы по CIBIC+: < 4 на 24-й неделе, 75,3 % по сравнению с 37,4 %; общий результат ADAS-cog+ и CIBIC+: 67,5 % по сравнению с 27,0 %).

Обобщённые результаты исследования показаны в табл. 2.

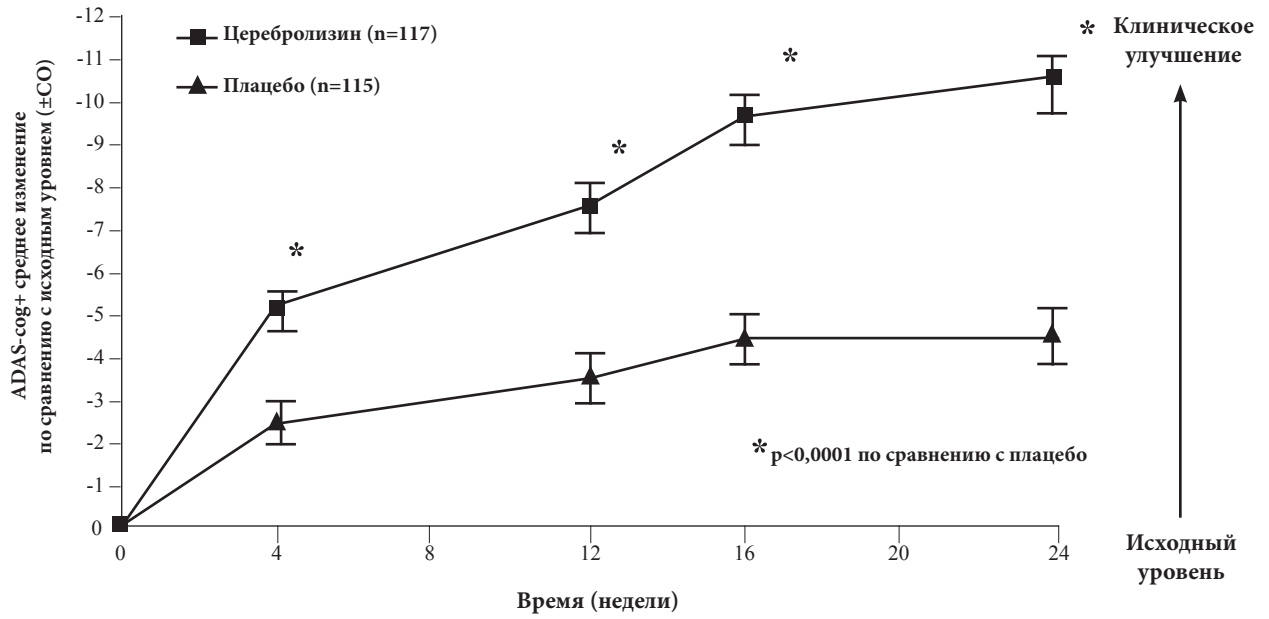
Таким образом, данное исследование показало, что добавление Церебролизина к ацетилсалициловой кислоте значительно улучшало клинический исход, и это преимущество сохранялось как минимум в течение 24-х недель (168 дней).

Препараты сравнения, которые использовали в исследовании *Гехт А. Б. и соавторы* [7] — это плацебо (физиологический раствор) и Церебролизин. Пациенты в 2-х группах сравнения получали препараты в течение 5 дней в неделю на протяжении 4-х недель подряд (недели 1—4), после чего следовал двухмесячный интервал без введения препаратов (недели 5—12), а затем происходил возврат к графику введения препаратов 5 дней в неделю (недели 13—16).

Препараты контрольной группы (плацебо) — это 100 мг ацетилсалициловой кислоты в день внутрь в течение 24-х недель исследования и по графику 100 мл физиологического раствора.

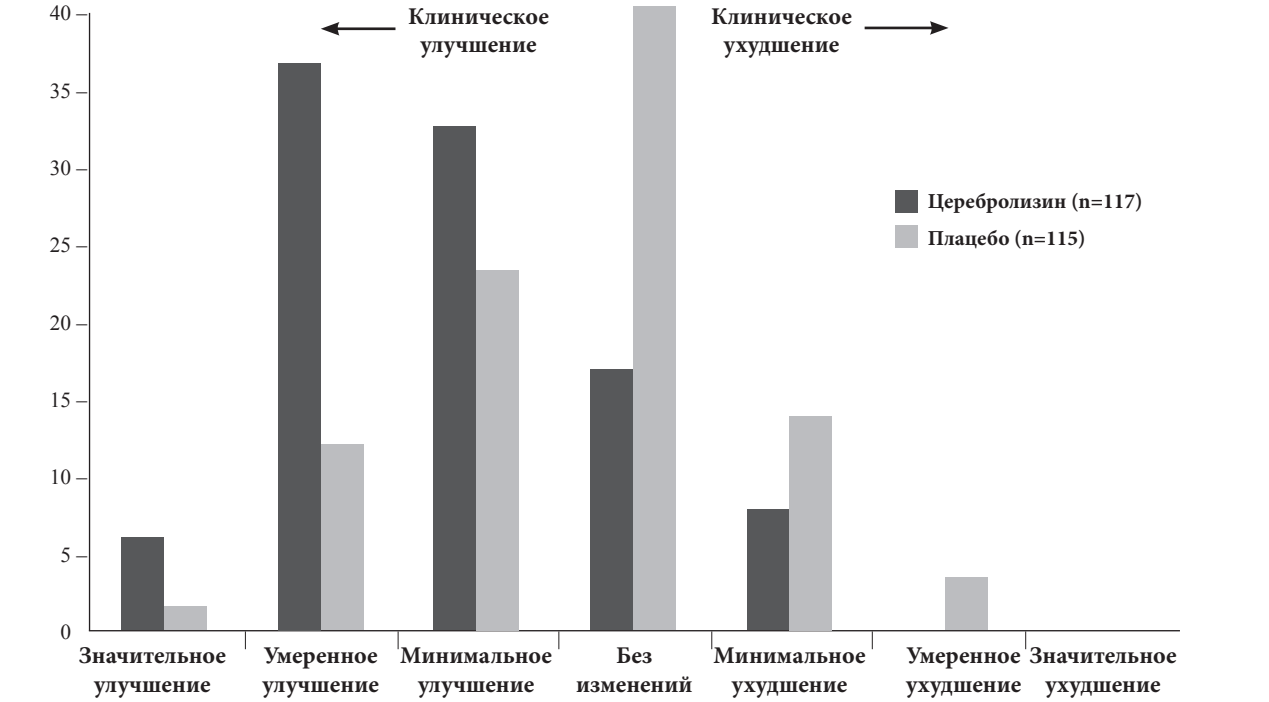
Пациенты в группе сравнения также получали 100 мг ацетилсалициловой кислоты в день внутрь в течение 24-х недель исследования и по графику 20 мл Церебролизина растворённого в 100 мл физиологического раствора, внутривенно, в течение 30 минут.

Всего было выполнено 40 инфузий.



Примечание. *CO (Плацебо/Церебролизин): неделя 4 (0,450/0,446), неделя 12 (0,610/0,605), неделя 16 (0,677/0,671), неделя 24 (0,737/0,731).*

Рис. 1. Динамика изменения количества баллов ADAS-cog+ от исходного уровня



Примечание. Значения достоверности (p), полученные в результате использования критерия Кохрана-Мантеля-Гензеля (c2) для сравнения препарата Церебролизин с плацебо, выявили достоверную связь между группами, принимавшими разные препараты, и ответом ($p < 0,0001$).

Рис. 2. Расширенная версия оценки состояния пациентов в тесте CIBIC+ в конечной точке 24-й недели у пациентов, получавших Церебролизин и плацебо

Таблица 2

Эффективность применения Церебролизина

Группа сравнения	Показатели эффективности				
	ADAS-cog+		CIBIC+		Обобщённый результат ответивших на лечение, %
	Баллы	Ответ на лечение, %	Баллы	Ответ на лечение, %	
Церебролизин	10,6	82,1	2,84	75,3	67,5
Контроль	4,4	52,2	3,68	37,4	27,0
Разница в пользу Церебролизина	6,2	29,9	0,84	37,9	***40,5***

Побочные эффекты. Количество случаев неблагоприятных явлений (НЯ), возникших или усилившихся в периоде введения препаратов, было небольшим, а именно 9,1 % в группе препарата Церебролизин и 5,9 % в группе плацебо. Не было различия в частоте отдельных НЯ между двумя группами. В обеих группах большинство НЯ были лёгкими. Самыми распространёнными НЯ были головная боль, астения и головокружение. В группе плацебо серьёзных НЯ отмечено не было. Три серьёзных НЯ (острый пиелонефрит, злокачественная опухоль лёгкого и рак ректосигмоидного отдела кишечника) были отмечены в группе препарата Церебролизин, но расценены как не связанные с введением препарата.

Число пациентов, выбывших из исследования по причине НЯ, было сходным в обеих группах: 2,5 % в группе препарата Церебролизин и 1,7 % в группе плацебо.

Анализ лабораторных параметров (клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи) выявил отсутствие различий между группами или существенных изменений на 24-й неделе по сравнению с исходным уровнем.

Случаев смерти в исследуемой популяции не было.

Таким образом, введение препарата Церебролизин было безопасным и хорошо переносимым [7].

Соответственно, в фармакоэкономическом анализе влияние неблагоприятных лекарственных реакций мы не учитывали.

Стоимость лечения сосудистой деменции. Нами были рассчитаны прямые медицинские затраты при оказании медицинской помощи больным с сосудистой деменцией (CoI — cost of illness; стоимость болезни), которые равны сумме прямых медицинских затрат на лабораторную и инструментальную диагностику, консультацию специалистов, лекарственные препараты и лечение. Расчёты произведены по следующей формуле:

$$\mathbf{CoI} = \Sigma_{\mathbf{DC}}, \textit{ где}$$

DC — *прямые медицинские затраты/Direct Costs.*

Для расчёта CoI мы воспользовались ценами московских государственных клиник [10] и средними оптовыми ценами на лекарства [11, 12].

При расчёте ***стоимости медицинских услуг*** для впервые диагностированных больных, согласно имеющимся стандартам оказания медицинской помощи, при постановке диагноза деменции необходимы следующие обязательные лабораторно-инструментальные обследования и консультации (табл. 3). При подтверждении диагноза пациенту должно быть назначено лечение.

Стоимость препаратов. Так как препараты из группы сравнения — плацебо (физиологический раствор) и ацетилсалициловая кислота — назначались равнозначно, то затраты на них были обнулены, а для дальнейших расчётов мы проанализировали только стоимость препарата Церебролизин в оптовом сегменте фармрынка, который на 12.04.2011 г. стоил за 20 мл/сут 525,8 руб. с НДС [11, 12]. Следует также учесть 40 внутривенных введений по 200 руб., в итоге получится: (528,8 руб. + 200 руб.) х 40 = 29 712 рублей.

Общая стоимость диагностики и лечения в сравниваемых группах показана в табл. 4.

Результаты

Показатель эффективности затрат. Так как у сравниваемых стратегий разные показатели эффективности (процент ответивших на лечение) и затрат был проведён анализ показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER). Наиболее фармакоэкономически приемлемым считался наименьший показатель CER, который рассчитывался по следующей формуле:

$$\mathbf{CER} = \mathbf{DC} \div \mathbf{Ef}, \textit{ где}$$

DC — *прямые медицинские затраты;*

Ef — *эффективность, выраженная в % ответивших на лечение.*

Используя показатели эффективности сравниваемых стратегий, т. е. обобщённый процент больных, ответивших на лечение (табл. 2), стоимости обследования и препаратов (табл. 4) были рассчитаны показатели эффективности затрат (CER) для каждой стратегии лечения. Стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболеваний и результаты были дисконтированы по общепринятой ставке дисконта 3,5 % в год (табл. 5).

Таблица 3

Методы лабораторной, инструментальной диагностики и консультаций специалистов для больного с диагнозом деменция

Методы диагностики	Кратность процедуры	Стоимость, руб.	Всего, руб.
Обязательные методы лабораторной диагностики			
Взятие крови из пальца	4	40	160
Взятие крови из периферической вены	4	90	360
Общий анализ крови	2	400	800
Исследование уровня глюкозы в крови	1	50	50
Исследование уровня общего белка в крови	2	50	100
Исследование уровня липопротеидов в крови	2	170	340
Анализ крови на аспартатрансаминазу (АЛТ)	1	100	100
Анализ крови на аспартатрансаминазу (АСТ)	1	100	100
Комплекс серологических реакций на сифилис (КСР на сифилис)	1	260	260
Определение антител класса M, G (IgM, IgG) к вирусу ВИЧ-1	1	180	180
Определение антител класса M, G (IgM, IgG) к вирусу ВИЧ-2	1	180	180
Определение антител к вирусу гепатита С (ИФА)	1	100	100
Общий анализ мочи	2	150	300
Обязательные методы инструментальной диагностики			
ЭКГ (в 12-ти отведениях)	1	500	500
Электроэнцефалограмма с функциональными пробами (ЭЭГ) на компьютере	1	2000	2000
Рентгенография черепа (Rg-графия черепа обзорная, аксиальная, тангенциальная, Rg-граф.турецкого седла в 2-х проекциях)	1	750	750
Дополнительные методы инструментальной диагностики			
Эхо-КГ	1	1500	1500
Электромиография одной мышцы + игольчатый электрод	1	1800	1800
Ультразвуковая допплерография магистральных артерий головы (дуплексное сканирование + транскраниальная допплерография)	1	1600	1600
МРТ специализированная плановая с контрастным усилением	1	11 500	11 500
Консультации специалистов			
Консультация врача- психиатра высшей категории	1	700	700
Консультация врача-окулиста высшей категории	1	800	800
Консультация врача ЛФК, физиотерапевта, рефлексотерапевта	1	800	800
Консультация врача-невролога высшей категории	1	1000	1000
ИТОГО			***25 980***

Таблица 4

Общая стоимость диагностики и лечения в сравниваемых группах за 24 недел и терапии

Препарат	Стоимость препаратов, руб.	Стоимость диагностики, руб.	Итого, руб.
Церебролизин	29 712	25 980	55 692
Контроль	0	25 980	25 980
Разница			***29 712***

Таблица 5

Показатели CER, руб.

Расчёт коэффициентов CER	Контроль	Церебролизин
Общие затраты на курс, руб. (дисконтированные)	25 071	53 743
Эффективность, % ответивших на лечение (дисконтированные)	26,06	65,14
CER, руб.	**96 222**	**82 504 (доминирует)**
CER, руб. разница в пользу Церебролизина		***13 718***

Как видно из табл. 5, наименьшим показателем эффективности затрат обладает Церебролизин (он доминирует).

Экономическая целесообразность. Для сравнения экономической эффективности сравниваемых стратегий был использован установленный «порог готовности общества платить» (wtR — willingness to pay ratio) [критерий фармакоэкономической целесообразности — cost-effectiveness threshold], рассчитанный как размер трёхкратного ВВП на душу населения РФ, который в 2010 г. составлял 1 062 510 руб. (35 417$США) [13—15]. Применительно к данному фармакоэкономическому анализу wtR отражает ту сумму, которую общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения Церебролизина для лечения лёгкой и умеренно выраженной сосудистой деменции. Интерпретируется порог следующим образом — наименьший показатель CER, выраженный в рублях, и не превосходящий wtR, имеет лучший фармакоэкономический результат — т. е. экономически эффективен; если не превышает 2-х порогов wtR, то приемлемый; если от 2-х до 3-х wtR, то пограничено приемлемый; больше 3-х wtR — неприемлемый [16].

Полученные результаты отражают изменение фармакоэкономической целесообразности сравниваемых лечебных стратегий при различных wtR, который заключался в расчёте коэффициента «чистой денежной выгоды» (NMB — net monetary benefit) для каждой из сравниваемых схем. Для расчётов использовали следующую формулу:

NMB = Ef x wtR — DC, *где*

NMB — *«чистая денежная выгода»;*
Ef — *эффективность затрат, выраженная в % ответивших на лечение;*
wtR — *уровень «порога готовности платить»;*
DC — *прямые затраты.*

На следующем этапе, полученные численные значения NMB для каждой альтернативной стратегии при определённом пороге wtR сравнивали между собой с целью выявления наибольшего абсолютного значения.

В результате анализа готовности платить, можно сделать вывод о том, какая альтернативная стратегия лечения является наиболее выгодной (фармакоэкономически целесообразна) при используемом нами пороге wtR.

При расчёте «чистой денежной выгоды» при применении Церебролизина и группы контроля мы получили следующие результаты (табл. 6).

Как видно из рис. 3 применение Церебролизина при сосудистой деменции свободно укладывается в «порог готовности платить», т. е. является экономически целесообразной стратегией.

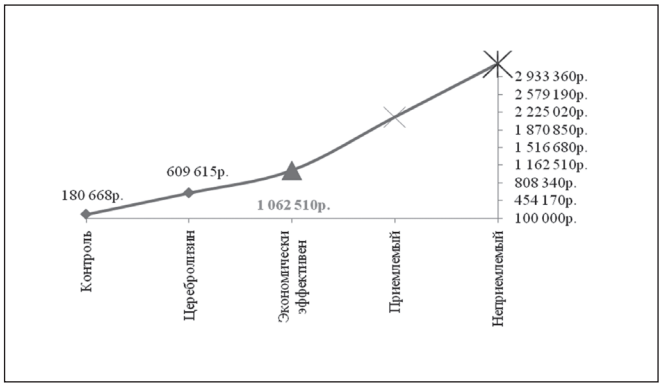


Рис. 3. «Чистая денежная выгода» и «порог готовности платить»

Таблица 6

Расчёт коэффициента «чистой денежной выгоды» на пациента

Показатели	Препараты	
	Контроль	Церебролизин
Эффективность (дисконтированная)	0,2606	0,6514
Порог готовности платить, руб.	1 062 510	
Все затраты (дисконтированные), руб.	96 222	82 504
Коэффициент «чистой денежной выгоды», руб.	***180 668***	***609 615***

Обсуждение

Результаты данного двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования пациентов с лёгкой или умеренно выраженной СД продемонстрировали, что у пациентов, которые получали Церебролизин в качестве дополнения к терапии ацетилсалициловой кислотой, наступили значительные улучшения всех первичных параметров исходов по сравнению с исходным уровнем и с теми же показателями в группе плацебо. К таким параметрам исходов относились оценка когнитивной функции (ADAS-cog+) и общего функционирования (CIBIC+). Различие между группами активного препарата и плацебо, отмеченное в данном исследовании, не обусловлено ухудшением состояния пациентов в группе плацебо. Относительное отсутствие ухудшения, наблюдаемое в группе плацебо, подкреплено результатами предыдущих исследований, которые использовали критерии NINDS-AIREN для набора пациентов и выявили минимальное ухудшение когнитивной функции при сроках, значительно превышающих 24 недели.

Улучшение когнитивной функции было отмечено в обеих группах, но было значительно более выраженным в группе препарата Церебролизин. Достоин внимания тот факт, что улучшение продолжалось после прекращения активного введения лечения. Второй цикл введения препарата усилил улучшение, однако этот эффект был менее значительным.

Ранее выполненный мета-анализ эффективности ингибиторов холинэстеразы и мемантина при лечении СД выявил достоверные эффекты по шкале ADAS-cog для всех исследуемых препаратов — от 1,10 пункта различия средних значений для ривастигмина до 2,17 пунктов различия средних значений для 10 мг донепезила [8]. Данные различия имеют неопределённое клиническое значение для пациентов с СД, обеспечивая только симптоматическое улучшение в течение ограниченного периода времени. Однако Церебролизин обладает абсолютно иными фармакологическими свойствами, клиническими эффектами и фармакоэкономической составляющей [3].

Основные выводы

Результаты данного клинико-экономического анализа показали, что назначение Церебролизина в дозе 20 мл/сут для лечения пациентов с лёгкой или умеренно выраженной СД:

- является безопасным и клинически эффективным;
- благоприятный эффект длится не менее 24-х недель;
- поскольку улучшения продолжались при сроках до 8-ми недель после активного лечения, эффект препарата Церебролизин, очевидно, выходит за пределы симптоматического лечения;
- является затратно-эффективной и экономически целесообразной стратегией лечения пациентов с сосудистой деменцией;
- может быть рекомендован для включения в региональные формуляры лечения больных с сосудистой деменцией.

Конфликт интересов

Фармакоэкономическое исследование профинансировано фармацевтической фирмой «ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ», Австрия, однако это не оказало влияния на полученные результаты исследования.

Литература

1. *Korczyn A. D.* Mixed dementia: The most common cause of dementia. Ann NY Acad Sci 2002;977:129—134.
2. *McVeigh C., Passmore P.* Vascular dementia: Prevention and treatment. Clin Interv Aging 2006;1:229—235.
3. *Белоусов Ю. Б., Зырянов С. К., Белоусов Д. Ю., Бекетов А. С.* Клинико-экономические аспекты терапии болезни Альцгеймера в России.//Качественная клиническая практика. Спецвыпуск. 2009 г., С-28
4. *Калын Я. Б.* Психическое здоровье населения пожилого и старческого возраста 2001//Автореферат дис… док. мед. наук. М., 2001
5. Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat, World Population Prospects: The 2008 Revision, http://esa.un.org/unpp, Monday, April 11, 2011 (Russian Federation, Population aged 60+, Medium variant, 2010—2020)
6. *Martinez-Vila E., Murie-Fernandez M., Gallego Perez-Larraya J., et al.* Neuroprotection in vascular dementia. Cerebrovasc Dis 2006;21 (Suppl 2):106—117.
7. *Gheht A. B., Moessler H., Novak P. H., Gusev E. I.* on behalf of the Cerebrolysin Investigators. Cerebrolysin in Vascular Dementia: Improvement of Clinical Outcome in Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial.//Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. Reprint 2010 г.
8. *Kavirajan H., Schneider L. S.* Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: A meta-analysis of randomized controlled trials. Lancet Neurol 2007;6:782—792.
9. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001—2002
10. Прейскурант клиник ММА им. И. М. Сеченова от 1.04.2010 г. http://www.mma.ru
11. ФАРМ-индекс. http://www.pharmindex.ru/от 12.04.2010 г.
12. НордФармИнфо. http://www.sf.ru от 12.04.2010 г.
13. *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.
14. *Ягудина Р. И., Куликов А. Ю.* Сборник материалов Всероссийской конференции «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий — ФармМедОбращение-2008», г. Москва, 2008.
15. *Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Нгуен Т.* Определение «порога общества платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ».//Фармакоэкономика, № 1, Том 4, 2011 г. стр. 7—12
16. *Куликов А. Ю.* Практические аспекты оценки качества жизни. Доклад на V конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в РФ», 1—2 марта 2011 года, г. Самара

Вальпроевая кислота: клинико-экономический анализ реальной практики лечения эпилепсии подростков

С.К. Зырянов[1], С.Р. Болдырева[2]

[1] — Российский государственный медицинский университет, г. Москва
[2] — Детская городская больница №1, г. Санкт-Петербург

Эпилепсия для нашей страны представляет собой большую медицинскую проблему с отчетливой социально-экономической компонентой, требующую не менее 14 млрд руб. в год затрат общественного здравоохранения [1]. Существенная роль в стоимости болезни принадлежит современным противоэпилептическим средствам, являющимся, по сути, «фармакологическим протезом» для больного. Понятно желание снизить расходы, удешевив лечение за счет воспроизведенных (генерических) форм препаратов, хорошо зарекомендовавших себя по эффективности и переносимости. Одним из таких средств является вальпроевая кислота (вальпроат), которая на протяжении многих лет по праву считается одним из первых лекарственных препаратов, которые назначаются больным с разными формами эпилепсии, как во взрослой, так и в педиатрической практике [2, 3]. За более чем 40-летнюю историю применения вальпроевой кислоты создано большое количество генериков, что с одной стороны обеспечило доступность этого препарата, но породило и достаточно много вопросов — с другой. Одной из острых проблем является проблема терапевтической эквивалентности генериков оригиналу. Во взрослой практике прямое сравнение пролонгированных форм оригинального препарата и его генериков, представленных на отечественном фармацевтическом рынке, показало худшую эффективность некоторых воспроизведенных средств, потребовавшую увеличения дозировки, что вызывало ухудшение переносимости [4]. Подобный подход к изучению генерических препаратов не реализован в детской и подростковой практике. Именно эти категории больных наиболее чувствительны к увеличению дозы и к возникающим нежелательным лекарственным реакциям [5].

Специалисты предупреждают об опасности подхода переключения с оригинальных на генерические противоэпилептические препараты только на основании утилитарных (упаковка за упаковку) представлений об их стоимости. Не все генерики демонстрируют равную эффективность, особенно при их назначении вместо оригинальных средств после стабилизации состояния и прекращения припадков [6]. Особенно это актуально для вальпроевой кислоты, когда в 20 % случаев после перевода с оригинального препарата на генерик больные вынуждены снова получать оригинальный препарат, поскольку его эффективность выше [7]. Причина столь частого возврата к оригиналу кроется, по-видимому, в том, что препараты-копии отличаются худшей фармакокинетикой [8]. Отсюда и неадекватность дозирования, клинически визуализируемая более чем скромными результатами лечения, ухудшением качества жизни и прогрессированием эпилепсии. При применении генериков следует быть готовым к максимальной индивидуализации лечения, повышении врачебного контроля и более тщательного наблюдения за нежелательными лекарственными реакциями.

Первые клинические сопоставления оригинальной и генерических форм вальпроата, проведенные отечественными специалистами у взрослых, подтвердили, что препараты с разной фармакокинетикой клинически не могут быть тождественны. Так, в частности, при замене оригинального вальпроата на генерик возникали неблагоприятные изменения в течении судорожного синдрома, доказанные в том числе и с помощью инструментальных методов наблюдения [9]. Подобные исследования противоэпилептических препаратов у детей и подростков не проводились, тем не менее, они актуальны для процесса принятия решения о государственном возмещении за лекарства. По сути, речь должна идти о том, что оплате подлежит экономически оправданный результат лечения, а не стоимость пусть и менее дорогих, но и менее эффективных препаратов. Особенно в тех случаях, когда речь идет о таких декретированных и уязвимых группах больных, как дети и подростки.

Поэтому целью нашего ретроспективного исследования было клинико-экономическое сопоставление оригинальной и генериковой пролонгированных форм вальпроевой кислоты у подростков с фокальной эпилепсией.

Материалы и методы

Проанализированы амбулаторные карты 200 подростков с подтвержденной фокальной эпилепсией, состоящих на учете в лечебных учреждениях в Санкт-Петербурге, Волгограде, Краснодаре и Ставрополе, получавших оригинальный вальпроат Депакин хроно (Санофи Винтроп Индустрия, Франция) или генерик Конвулекс (Герот Фармацойтика Гмбх, Австрия). Оценивались монотерапия и комбинированное лечение, дозировки препаратов, динамика возникновения приступов на фоне фармакотерапии, частота и длительность госпитализаций, периодичность амбулаторного наблюдения и количество вызовов скорой и неотложной помощи в связи с судорожным синдромом за последний год, продолжительность межприступного периода. В качестве критерия эффективности было определено отсутствие приступов в течение полугода, предшествующего анализу. Определялись следующие экономические показатели — прямые расходы (ПР), включавшие стоимость противоэпилептической фармакотерапии по средневзвешенным ценам на препараты в аптеках г. Москвы [10], госпитализаций, вызовов скорой и неотложной помощи, амбулаторных визитов по Программе Государственных гарантий [11] с расчетом коэффициента «стоимость/эффективность» по формуле CER=общие прямые расходы/эффективность. ПР на комбинированную фармакотерапию определялись на 1 больного по формуле:

$$ПР_к = ССД_1 \times ЧН_1 + ССД_2 \times ЧН_2 \ldots + \ldots ССД_i \times ЧН_i,$$ где

$ПР_к$ — прямые расходы на комбинированную терапию в сутки,

ССД — стоимость средней суточной дозы препарата, ЧН — частота назначения препарата в группе больных, получавших комбинированную терапию.

Таблица 1

Характеристика групп

Параметр	Депакин хроно (n=100)	Конвулекс таблетки пролонгированного действия (n=100)
Пол Мужской Женский	 59 41	 52 48
Средний возраст (лет)	16,2±1,8	15,9±1,4
Средняя длительность заболевания (лет)	8,1±2,9	8,3±3,6
Средняя длительность приема препарата к моменту оценки (мес.)	77,1±16,4	81,2±14,5
Средняя дозировка к моменту оценки (мг/сут)	905±31	998±46
Количество переводов на препарат	26	31
Количество комбинированной терапии Из них у тех, кто был переведен на этот препарат	14* (OR=0,36 [0,17—0.33]) 8	30* 19
Частота приступов в месяц до назначения препарата	9,77±2,3	8,34±3,9
Средняя частота приступов в месяц за последние полгода Минимально-максимально	2,06±1,1 [a] 0—20	3,17±2,2 [a] 0—40
Средняя динамика частоты приступов до начала лечения и на момент анализа	-7,47	-5,17
Количество больных без приступов в течение последнего полугода Из них на монотерапии (% от числа больных без приступов)	80* (OR=2,55 [1,35—4.81]) 79 (98,8 %)** (OR=19,34 [2,43—153.46])	61* 49 (80,3 %)**
Количество вызовов скорой и неотложной помощи за последний год	1	17
Количество госпитализаций за последний год	2	17
Количество дней госпитализации за год	10	85
Количество амбулаторных визитов в год	2,4±0,8	3,0±0,9
Медиана бесприступного периода (мес.)	49	41

Примечание.

* Различия между группами $p<0.05$

** Различия между группами $p<0.01$

[a] $p<0.01$ по сравнению с периодом до назначения препарата

Все ПР на фармакотерапию определялись по формуле:

$$ПР_{фт} = ПР_{м} \times ЧН_{м} + (ПР_{м} + ПР_{к}) \times ЧН_{к},$$ где

$ПР_{м}$ — суточная стоимость монотерапии,
$ЧН_{м}$ — частота монотерапии в общей группе,
$ПР_{к}$ — прямые расходы на комбинированную терапию в сутки,
$ЧН_{к}$ — частота назначения комбинированной терапии в общей группе.

Общие ПР определялись как сумма ПР расходов на всю фармакотерапию, амбулаторные визиты, госпитализации, вызовы скорой и неотложной медицинской помощи за календарный год.

Параметр «количество больных, которые необходимо пролечить для достижения равного эффекта» (Number Needed to Treat — NNT) высчитывался общепринятым методом [12].

Эффективность вложений рассчитана как ПР у пациентов, у которых был достигнут эффект к ПР у больных без эффекта. В качестве альтернативного сценария искусственно смоделирована ситуация, когда эффективность сравниваемых препаратов одинакова, с определением ПР и их сравнения. Для верификации полученных клинических данных использовано соотношение шансов (Odds Ratio), снижение абсолютного и относительного рисков (Absolute Risk Reduction — ARR, Relative Risk Reduction — RRR) [12]. Статистическая обработка произведена с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 7.0.

Результаты

Группы были сопоставимы по половозрастным характеристикам, продолжительности заболевания, что позволило провести корректный анализ (табл. 1). Количество переводов на соответствующий препарат вследствие неэффективности предшествующей терапии было осуществлено с одинаковой частотой, однако, комбинированное лечение в группе Конвулекса проводилось достоверно чаще (больше, чем в группе Депакина в 2,1 раза), в том числе в 2,4 раза чаще вальпроат добавлялся вторым компонентом к ранее назначенному средству. Косвенно эти обстоятельства могут характеризовать большую клиническую эффективность оригинального вальпроата. При этом среднесуточная дозировка Конвулекса была выше, чем Депакина на 10,3 %. По сравнению с периодом до назначения вальпроата частота приступов к моменту фиксации данных существенно уменьшилась, что подтверждает высокую эффективность вальпроата.

Эффективность Депакина достоверно выше в сравнении с Конвулексом, что подтверждается большим числом больных, у которых отсутствовали приступы эпилепсии в течение последнего полугода перед анализом данных (на 31,1 %). Депакин в сравнении с Конвулексом существеннее уменьшает вероятность эпилептических приступов (ARR 19 %, RRR 31 %, $p<0.05$). Причем практически все больные без приступов получали монотерапию Депакином, в то время как среди таких же больных, получавших Конвулекс, только 80,3 % принимали только один препарат. В целом медиана межприступного периода в группе Депакина была на 8 месяцев больше, чем в группе Конвулекса.

Меньшая эффективность генерика доказывается также и большим количеством вызовов скорой и неотложной помощи, госпитализаций, дней, проведенных в стационаре, амбулаторных визитов за год, предшествующий анализу.

Таким образом, Депакин хроно обладает большей клинической эффективностью в сравнении с Конвулексом, оцененной по частоте эффективной монотерапии, процентному соотношению больных без приступов эпилепсии, длительности межприступного периода и частоте медицинской помощи.

Утилитарная стоимость (мг за мг) оригинального вальпроата выше, чем генерика, на 39,3 % (табл. 2). С учетом различий в дозировках, разница в среднесуточной стоимости Депакина и Конвулекса несколько уменьшается — 25,9 %, тем нее менее она сохраняется. Для подсчета $ПР_{к}$ использованы стоимости суточной дозы каждого компонента и учтена его ЧН по группам (табл. 3). С учетом дисперсии препаратов, примененных для комбинированной терапии, ее стоимость различалась — в группе Конвулекса она была дороже на 1 больного, получавшего комбинацию, на 32,2 %. Именно поэтому разница в стоимости $ПР_{фт}$ между группами изменилась и стали очевидны экономические преимущества Депакина перед Конвулексом (табл. 2).

$ПР_{фт}$ для группы Депакина рассчитаны как 26,61 руб. х 0,86 + (26,61 руб. + 58,13 руб.) х 0,14, для группы Конвулекса — 21,12 руб. х 0,7 + (21,12 руб. + 76,88 руб.) х 0,3.

Расчетная годичная стоимость лечения в группе Депакина составляет 14 454 руб./больной, что меньше расходов на аналогичный период лечения в группе Конвулекса на 2 351,7 руб.

Вместе с тем, при добавлении к этим цифрам годичной стоимости амбулаторных визитов, вызовов скорой и неотложной помощи, дней, проведенных в стационаре, которые больше при использовании генерика, разница в ПР между группами становится еще больше (табл. 2, рис. 1). Показатель NNT для Конвулекса, отражающий количество больных, которое надо пролечить для получения одного такого же результата, как и на Депакине, был в 5 раз больше.

Параметр CER для Депакина на 11 842 руб. меньше, чем для Конвулекса, что однозначно указывает на экономические преимущества оригинального препарата вследствие его большей эффективности (табл. 2, рис. 1). Средняя стоимость одного месяца лечения была положена в основу расчета затрат при альтернативном сценарии, в котором длительность бесприступного периода искусственно уравнена в группах до максимального значения в 49 мес. (как в группе Депакина). Оказалось, что и в этом случае, стоимость «удержания от приступов» с использо-

Таблица 2

Фармакоэкономическое сравнение двух режимов противоэпилептической фармакотерапии

Параметр	Группа Депакина	Группа Конвулекса
Средневзвешенная стоимость упаковки, руб.	500 мг № 30 441	500 мг № 50 529
Медиана стоимости 1 мг, руб.	0,0294	0,0211
Медиана стоимости монотерапии, руб./сут	26,61	21,12
Средняя стоимость второго компонента комбинированной терапии, руб./больной с комбинированной терапией/сут; ($ПР_к$)	58,13	76,88
Средняя стоимость противоэпилептической терапии, руб./больной/сут; ($ПР_{фт}$)	37,74	44,18
Средняя годичная стоимость противоэпилептической терапии, руб./больной	13 775,0	16 126,7
Стоимость амбулаторного визита по программе Госгарантий, руб.	218,1	218,1
Стоимость амбулаторных визитов за год, руб./больной	523,44	654,3
Стоимость вызова скорой помощи по программе Госгарантий, руб.	1710,1	1710,1
Стоимость вызовов скорой помощи за год, руб./больной	17,1	290,7
Стоимость койко-дня по программе Госгарантий, руб.	1380,6	1380,6
Стоимость госпитализации в год, руб./больной	138,06	1 173,51
Общая стоимость противоэпилептического лечения в год, руб./больной; (ПР)	14 454,1	18 245,21 (+3 791,11)
NNT	1	5
CER, руб.	18 067,5	29 910,2 (+11 842,7)
Средняя стоимость фармакотерапии бесприступного периода при альтернативном сценарии, руб./больной	59 020,9	74 501,3
Количество больных, которое можно было бы пролечить на одинаково отпущенные средства для обеспечения максимального межприступного периода	126 (+ 26)	100
Эффективность вложений, в год, в рублях	***4,0***	***1,56***

ванием Конвулекса больше, чем для Депакина. Практическая интерпретация этого показателя следующая: если средства, отпущенные на лечение 100 больных в течение 49 месяцев генериком вальпроата, были бы направлены на фармакотерапию Депакином, то стало бы возможным лечить 126 подростков больных эпилепсией.

Эффективность вложений в фармакотерапию за полгода, определенная как отношение стоимости у тех, у кого приступов не было, к таковой у тех, у кого припадки сохранялись, при применении оригинального вальпроата была выше, чем для генерика. Каждый вложенный в Депакин рубль должен принести 3 руб. экономической отдачи, в то время как для Конвулекса этот показатель составляет 56 коп. (табл. 2). Несомненно, что эти прогнозные значения должны учитываться при выборе стратегии противоэпилептического лечения.

Полученные данные о большей экономичности оригинального вальпроата согласуются с результатами клинико-экономического анализа, проведенного в других странах с иными генерическими формами данного препарата. Оправданным считается подход, когда назначение генерических препаратов осуществляется только после получения данных не только о фармацевтической, но и о клинической эквивалентности, о чем дается соответствующее заключение регулятивных органов [13].

К тому же следует отметить, что эпилепсия считается высокозатратным заболеванием именно потому, что расходы на лекарственное лечение составляют лишь малую часть социальных затрат, основная порция которых приходится на так называемые непрямые стоимости — недополучение общественно полезного продукта, переквалификацию инвалидов и т. п. [14]. К тому же получение стойких результатов противоэпилептического лечения особую важность приобретает для молодого поколения, поскольку эффективность препаратов именно в этот период служит залогом материального и общественного благополучия в будущем [15]. Полученные нами результаты свидетельствуют о необходимости тщательного взвешивания целесообразности назначения подросткам с эпилепсией генериков вальпроевой кислоты вместо ее оригинального препарата как с гуманитарной, так и с экономической точек зрения.

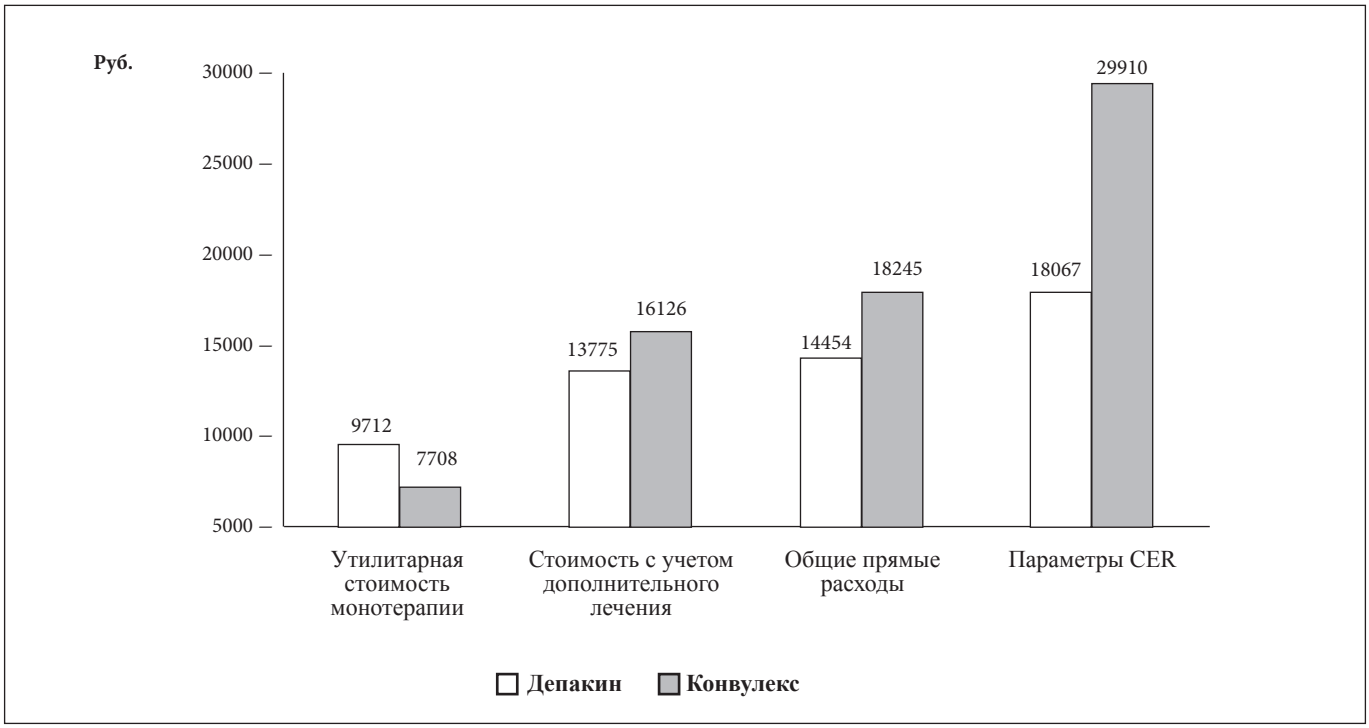


Рис. 1. Результаты фармакоэкономического анализа оригинального и генерического вальпроата при лечении эпилепсии в течение года (на 1 больного) (цифры округлены)

Таблица 3

Параметры стоимости комбинированной терапии

Параметр	Стоимость суточной дозы (руб.)	Группа Депакина		Группа Конвулекса	
		Комбинации (n, %)	Стоимость суточной дозы (руб./больной)*	Комбинации (n, %)	Стоимость суточной дозы (руб./больной)*
		14		30	
Из них					
Ламиктал 200 мг/сут	100,8	1 (7,2 %)	7,26	5 (16,7 %)	16,83
Топамакс 200 мг/сут	176,34	3 (21,4 %)	35,8	6 (20,0 %)	33,46
Тореал 200 мг/сут	44,29	3 (21,4 %)	9,47	2 (6,7 %)	2,96
Финлепсин-ретард					
800 мг/сут	15,68	2 (14,2 %)	2,22	4 (13,3 %)	2,09
600 мг/сут	11,76	3 (21,4 %)	2,52	3 (10,0 %)	1,18
400 мг/сут	7,92	1 (7,2 %)	0,57	2 (6,7 %)	0,53
200 мг/сут	3,96	1 (7,2 %)	0,29	1 (3,3 %)	0,13
Топсавер 200 мг/сут	100,0	—	—	4 (13,3 %)	13,3
Трилептал 1200 мг/сут	64,0	—	—	3 (10,0 %)	6,4
ВСЕГО (руб./больной)*			***58,13***		***76,88***

Примечание. * — усредненная стоимость комбинированной фармакотерапии у 1 больного.

Выводы

Клинико-экономический анализ оригинального вальпроата и его генерика свидетельствует об отсутствии экономических преимуществ замены Депакина хроно на Конвулекс в лечении эпилепсии у подростков.

Вследствие меньшей эффективности по предупреждению приступов, что подтверждается, в том числе, необходимостью в большей суточной дозировке, потребностью в комбинированной фармакотерапии, более частыми амбулаторными посещениями больных, их госпитализацией, проанализированный генерический вальпроат менее экономически оправдан к применению при эпилепсии подростков, чем оригинальный препарат.

Расчётное число подростков, больных эпилепсией, которых можно эффективно лечить на одни и те же средства, больше при выборе стратегии с применением оригинального вальпроата в сравнении с генериком.

Фармакоэкономический анализ должен быть учтен при принятии решения о планировании расходов общественного здравоохранения для лечения эпилепсии подростков.

Ограничения исследования

Ретроспективный анализ имеет некоторые ограничения, связанные с определением сравнительной эффективности и переносимости в динамике, что диктует необходимость проведения проспективных сравнительных исследований оригинального и генерических вальпроатов для подтверждения полученных результатов.

Литература

1. *Белоусов Ю. Б., Белоусов Д. Ю., Чикина Е. С. и соавт.* Исследование медико-социальных проблем эпилепсии в России//Качественная клиническая практика. — 2004. — № 4. Спецвыпуск. — 89 с.
2. *Ruiz-Giménez J., Sánchez-Alvarez J. C., Cañadillas-Hidalgo F., Serrano-Castro P. J.* Andalusian Epilepsy Society Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities//Seizure. 2010;19 (7):375—382
3. *Verrotti A., Loiacono G., Coppola G. et al.* Pharmacotherapy for children and adolescents with epilepsy//Expert Opin Pharmacother. 2011;12 (2):175—194
4. *Авакян Г. Н., Олейникова О. М., Хромых Е. А. и соавт.* Терапия эпилепсии пролонгированными формами вальпроевой кислоты в условиях поликлинической сети//Эпилепсия. 2009; N1:31—38.
5. *Hollingworth S. A., Eadie M. J.* Antiepileptic drugs in Australia: 2002—2007//Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010;19 (1):82—89.
6. *Jobst B. C., Holmes G. L.* Prescribing antiepileptic drugs: should patients be switched on the basis of cost?//CNS Drugs. 2004;18 (10):617—628.
7. *Andermann F., Sheng Duh M., Gosselin A., Paradis P. E.* Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes//Epilepsia, 2007;48 (3); P.464—446.
8. *Соколов А. В., Белоусов Ю. Б., Тищенкова И. Ф., Власов П. Н.* Особенности фармакокинетики пролонгированных лекарственных форм вальпроевой кислоты, применяемых в России//АтмосферА. Нервные болезни. 2009;3;31—36.
9. *Рогачева Т. А., Мельникова Т. С., Петрухин А. С. и соавт.* О взаимозаменяемости препаратов вальпроевой кислоты в терапии эпилепсии//Лечащий врач. — 2008;6:90—92.
10. www.medlux.ru
11. Программа государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2011 г., Постановление Правительства РФ № 782 от 4 октября 2010 г.
12. *Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.* Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 1998. — 350 с.
13. *Berg M. J., Gross R. A., Tomaszewski K. J. et al.* Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures//Neurology. 2008;71 (7):525—530.
14. *Metcalfe A., Jetté N.* Medical and employment-related costs of epilepsy in the USA//Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2010;10 (6):645—647.
15. *Beecham J., Snell T., Perkins M., Knapp M.* Health and social care costs for young adults with epilepsy in the UK//Health Soc Care Community. 2010;18 (5):465—473.

Рандомизированное контролируемое клинико-экономическое исследование применения Прогепара у пациентов с хроническим алкогольным гепатитом

Н.В. Юдина[1], Е.Ю. Егорова[2], М.С. Философова[3], О.А. Громова[4], Д.Ю. Белоусов[5], Е.В. Афанасьева[5], Ю.Б. Белоусов[6]

[1] — *Реабилитационный центр ИвГУ, г. Иваново*
[2] — *кафедра клинической фармакологии ИвГМА, г. Иваново*
[3] — *гепатологическое отделение 1 городской клинической больницы, г. Иваново*
[4] — *кафедра клинической фармакологии Ивановской государственной медицинской академии, г. Иваново*
[5] — *Центр фармакоэкономических исследований, г. Москва*
[6] — *кафедра клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета, г. Москва*

Введение

Печень является одним из жизненно важных органов человеческого организма. Здоровая печень играет огромную роль в поддержании гомеостаза, выполняя множество функций — синтетическую, детоксицирующую, желчеобразовательную и др. Печень — это концентратор не только эссенциальных микроэлементов, но и ряда витаминов (прежде всего цианкобаламина, фолатов и витамина С). При этом печень постоянно подвергается большим нагрузкам и воздействию разнообразных повреждающих факторов, в т. ч. алкоголю, что в итоге может приводить к её повреждению и нарушению функции.

Среди хронических диффузных заболеваний печени на долю хронического алкогольного гепатита (ХАГ) приходится 24% [1]. Персистирующая форма ХАГ относительно стабильна; при ней сохраняется способность к обратимости воспалительного процесса при условии прекращения приёма алкоголя. При продолжении употребления алкоголя персистирующая форма может перейти в прогрессирующую. Прогрессирующая форма алкогольного гепатита характеризуется мелкоочаговым некротическим поражением печени, исходом которого становится, как правило, цирроз печени [10].

Лечение ХАГ предполагает воздействие по двум направлениям: по возможности этиотропную (прекращение приёма алкоголя) и патогенетическую терапию. Патогенетическая терапия включает препараты, которые принято обозначать термином «гепатопротекторы» (Код АТХ: А05 ВА), защищающих гепатоциты от повреждения и восстанавливающих их нормальную работу.

Preisig R. сформулировал требования, предъявляемые к идеальному гепатопротектору — это должен быть препарат, полностью абсорбируемый при приёме внутрь, имеющий эффект «первого прохождения» через печень, обладающий способностью связывать токсины (или предотвращать образование токсинов), уменьшающий воспаление и подавляющий фиброгенез; стимулирующий регенераторные способности печени, улучшающий метаболизм, сам не являющийся токсичным, обладающий экстенсивной (т. е. связанной с количественным, а не качественным изменением) энтерогепатической рециркуляцией.

Одним из таких препаратов является «Прогепар» (фирмы Нордмарк Арцнаймиттель ГмбХ & Ко. КГ, Германия), предназначенный для лечения пациентов с алкогольным гепатитом, циррозом, печёночной недостаточностью, при лекарственной, химической, радиационной и других интоксикациях, воспалением желчных протоков, дискинезиями желчно-выводящих путей и т. п.

В Германии и Японии, этот препарат известен как «Proheparum».

Проведённое в Японии двойное слепое контролируемое исследование с участием 600 пациентов с хроническим заболеванием печени показало, что пероральное применение препаратов гидролизата печени «Proheparum» эффективно при лечении хронического гепатита, и считается, что данная эффективность является результатом улучшения функции повреждённых гепатоцитов и ослабления активных изменений печени [2].

Прогепар является оригинальным комбинированным препаратом на основе гидролизата печени, обогащённым цианокобаламином, холином, миоинозитолом и цистеином, полученным из печени рогатого скота, находящихся на однотипном рационе питания, тестируемых на наличие прионных заболеваний и проходящих медицинский контроль. В 1 таблетке Прогепара находится 70 мг гидролизата печени, 21,5 мг цистеина гидрохлорида, что соответ-

ствует 16,57 мг L-цистеина, 100 мг холина гидротартрата, 25 мг миоинозитола и 1,5 мкг цианокобаламина. Каждый из этих компонентов, через специфические молекулярные механизмы, способствует улучшению кровотока в печени, регенерации гепатоцитов и, соответственно, способствует интенсификации репаративных способностей печеночной ткани и процессов I и II стадий детоксикации, что подтверждается в многоцентровых клинических исследованиях [2, 4].

Иногда высказываются опасения касательно потенциальной опасности заражения прионной инфекцией (губчатая энцефалопатия или болезнь Крейтцфельдта-Якоба) при употреблении гепатопротекторов животного происхождения [13], однако, в данном случае, при производстве Прогепара риск инфекции сведён к нулю.

Проведённые за последние 20 лет исследования по клинической, экспериментальной, молекулярной и клинической фармакологии указали на гепатопротекторные свойства цианкобаламина, цистеина, холина и миоинозитола [7]. В эксперименте с моделями острого парацетамолового и хронического алкогольного отравления, гистологическое изучение образцов тканей печени, почек, миокарда показало, что приём препарата приводил к уменьшению степени повреждения паренхиматозных элементов, регенерации паренхимы и улучшению кровообращения [8].

Самым важным компонентом препарата Прогепар принято считать гидролизат печени, основными компонентами которого являются незаменимые аминокислоты, олигопептиды, витамины, нуклеозиды и эссенциальные микроэлементы. Поскольку гидролизат печени представляет собой многокомпонентный биосубстрат, исследования состава препарата вызывают особый интерес для понимания механизмов его терапевтической эффективности. Подобного рода исследования обычно начинаются с анализов микроэлементного и витаминного состава, которые не только указывают на важнейшие особенности технологии производства, но и позволяют судить о фундаментальных основах терапевтического действия исследуемых препаратов. Изучение микроэлементного состава Прогепара показало крайне низкое содержание в нем всех токсических элементов, что свидетельствует о высокой степени экологической чистоты этого препарата [5]. Кроме того, в гидролизате печени, входящем в состав препарата, были найдены значительные количества микроэлементов, которые могут оказывать гепатопротекторное воздействие.

Сложный многокомпонентный состав препарата Прогепар не позволяет быстро и просто объяснить их фармакологическое действие, наблюдаемое в эксперименте и во время клинических исследованиях. В то же время именно многокомпонентный состав является основанием высокой терапевтической эффективности препарата.

В исследовании *Егоровой Е. Ю. и соавт.* (2011 г.) была установлена положительная динамика клинических и лабораторных параметров у пациентов с алкогольным гепатитом на фоне приёма препарата Прогепар в составе комплексной терапии [9]. И в подгруппе мужчин, и у женщин наблюдалась положительная динамика состояния печени, которая отчасти сохранялась и через 2 месяца после окончания курса. Как при персистирующей, так и при прогрессирующей форме заболевания, наблюдалась положительная клинико-лабораторная динамика: снижение уровней маркёров воспаления, уровней билирубина, АСТ, АЛТ и др. Были установлены факторы, ассоциированные с тяжестью заболевания (т. е. с развитием прогрессирующей формы алкогольного гепатита): алкогольный стаж, ежедневное употреблением водки, возраст, повышенная кислотность желудка ($p<0,03$).

Однако, без группы сравнения, установленная положительная динамика не могла быть однозначно отнесена именно к приёму Прогепара, а фармакоэкономическая целесообразность была под сомнением. Поэтому было проведено рандомизированное контролируемое клинико-экономическое исследование эффективности Прогепара в когорте пациентов с хроническим алкогольным гепатитом.

Рандомизированный дизайн настоящего исследования позволил разграничить действенность лекарства Прогепар от других терапевтических вмешательств, а также установить клиническую и экономическую эффективность у пациентов с алкогольным гепатитом.

В настоящей статье мы приводим основные результаты проведённых клинических изысканий и фармакоэкономической оценки препарата Прогепар у больных с ХАГ.

Цели настоящего исследования

Целью клинической части исследования являлась оценка эффективности и безопасности использования препарата Прогепар у пациентов с ХАГ при курсовом назначении в течение 2 месяцев, с общим сроком наблюдения 4 месяца.

Второстепенной целью являлась фармакоэкономическая оценка целесообразности назначения Прогепара у пациентов с ХАГ.

Дизайн и методология исследования

Настоящее исследование представляет собой рандомизированное контролируемое клинико-экономическое исследование препарата Прогепар у пациентов страдающих алкогольным гепатитом (диагноз К70.1 по МКБ-10).

I. ***В клинической части исследования*** была оценена эффективность и безопасность использования препарата при курсовом назначении в течение 2 месяцев, с общим сроком наблюдения 4 месяца (рис. 1). Обследование пациентов проводилось на день «0» (до начала приёма препарата), день «60» (окончание курсового приёма препарата) и день «120» (4 месяца от начала исследования).

Исследование соответствовало этическим стандартам комитетов по биомедицинской этике, разработанным

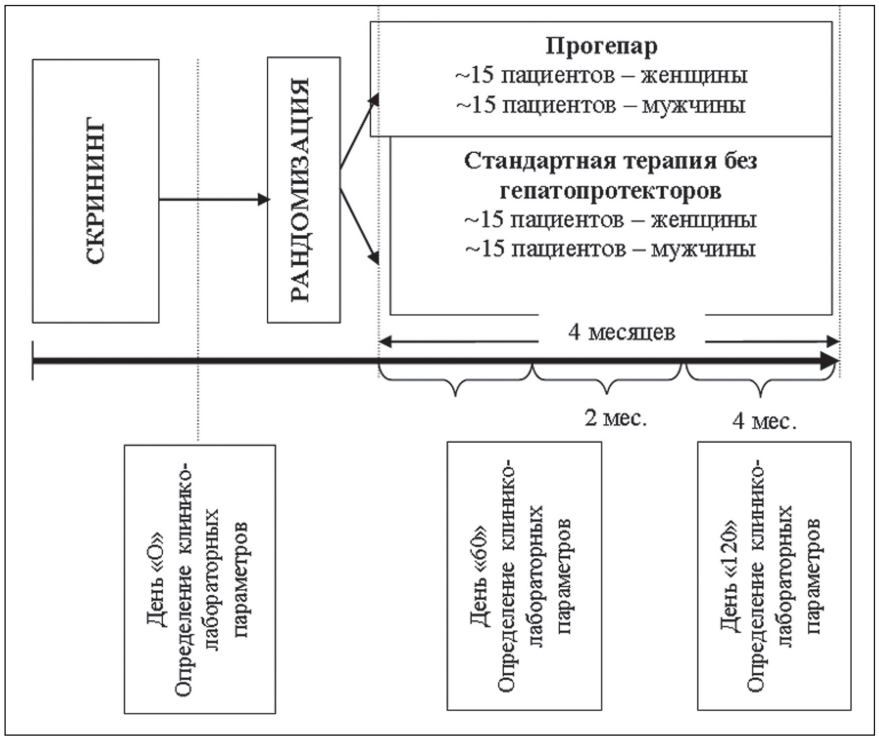


Рис. 1. Схема клинической части настоящего исследования

в соответствии с Хельсинской декларацией с поправками от 2000 года и «Правилами клинической практики в РФ» согласно Федеральному закону от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [15]. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в наблюдении. Все наблюдаемые были подробно информированы о проводимом исследовании, его целях, безопасности применения препарата Прогепар, исходя из данных об его составе.

Всего в исследование было включено 60 пациентов, мужчины и женщины от 25 до 45 лет. После подписания информированного согласия, проведения скрининга и проверки соответствия пациентов критериям включения/исключения из исследования, была проведена рандомизация пациентов по 2-м группам:

1. пациенты первой группы (основная, n=30, 17 мужчин, 13 женщин) получали исследуемый препарат Прогепар — таблетки, покрытые оболочкой, в дозах согласно листку-вкладышу: по 2 таб. 3 раза в день в течение 2 месяцев и стандартную терапию. Стандартная терапия включала абстиненцию, нормализацию питания (качество и регулярность приёма пищи), нормализацию питьевого режима;
2. пациенты второй группы (сравнения, n=30, 18 мужчин, 12 женщин) получали стандартную терапию без гепатопротекторов.

Согласно этическим нормам, по окончании участия в исследовании (после 120-го дня) пациенты 2-й группы также получали препарат Прогепар в течение 60 дней по 2 таб. 3 раза в день.

На протяжении исследования пациентов регулярно наблюдали два врача-исследователя, оценивая клинические проявления нарушений функции печени, почек, параметров свертывания крови, активности воспаления и баллов дисвитаминозов. Во время исследования, был исключен приём лекарственных средств и БАД, относящихся к группе гепатопротекторов, витаминов, аминокислот, препаратов на основе холина и его производных, а также лецитина.

Критерии включения пациентов:

1. диагноз К70.1 «Алкогольный гепатит» по МКБ-10;
2. мужчины и женщины в возрасте 25—45 лет, находящиеся на лечении в гепатологическом отделении стационара;
3. письменное согласие пациента/пациентки на проведение обследования и лечения в рамках настоящего исследования;
4. способность пациента к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

Критерии исключения пациентов:

1. приём других гепатопротекторов;
2. наличие патологии, требующей хирургического вмешательства;
3. наличие эндокринных заболеваний (сахарный диабет, метаболический синдром);
4. признаки тяжёлых гематологических, иммунологических, дыхательных, урологических, желудочно-кишечных, печёночных, почечных, метаболических, обменных, психиатрических, дерматовенерологических заболеваний, нарушения питания, признаки коллагенозов, скелетно-мышечных, злокачественных и подобных заболеваний, о которых известно из анамнеза, физикального осмотра и/или лабораторных анализов, которые могут препятствовать участию пациентов в исследовании и оказать влияние на результаты;
5. беременность.

Обследование пациентов:

1. стандартный осмотр врача-терапевта — при скрининге и сразу после завершения приёма препарата;
2. оценка регулярности приёма препарата;
3. клиническая симптоматика пациентов, страдающих алкогольным гепатитом;
4. клинический анализ крови с подсчётом следующих параметров (эритроциты, гемоглобин, цветной показатель, базофилы, нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты, моноциты, СОЭ) и учётом показателей свёртываемости крови (протромбин, протеин С) и воспаления (фактор некроза опухолей α, интерлейкин-6);

5. оценка функции печени по лабораторным критериям биохимического анализа крови (альбумин, билирубин, креатинин, мочевина, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, общий холестерин и липопротеин высокой плотности);
6. общий анализ мочи с оценкой концентрирующей функции (удельный вес), а также оценкой оксалатов, уратов, креатинина, белка, а также лейкоцитов и эритроцитов;
7. оценка гиповитаминозов B_1, B_2, B_5, B_6, фолатов, B_{12}, A, E, D, PP и C по верифицированной бальной шкале;
8. оценка показателей безопасности использования препарата по клиническим параметрам, наличию аллергологических, диспептических и других осложнений.

Критерии клинической эффективности:

1. восстановление нормальных или улучшение показателей крови по биохимическому и общему анализу;
2. восстановление нормальных или улучшение показателей свёртывания крови;
3. восстановление нормальных или улучшение показателей мочи;
4. уменьшение выраженности болевого синдрома, отёков, диспептических жалоб, отёков, признаков интоксикации (оценка общего самочувствия, состояния кожи и слизистых, массы тела и т. д.);
5. уменьшение выраженности симптомов алкогольного гепатита;
6. нормализация уровня витаминов.

Оценка безопасности:

Частота, характер, выраженность, длительность возникающих побочных эффектов и их связь с приёмом препарата Прогепар.

Статистические методы:

Собранные данные исследовались как посредством общепринятых статистических технологий обработки данных, так и с использованием современных методов интеллектуального анализа данных. Основной статистический анализ данных проводился с использованием электронных таблиц MS Excel и пакета программ «STATISTICA 6.0». Статистическая значимость результатов оценивалась критериями χ^2-квадрат, парным и гетероскедастическим двусторонним тестом Стьюдента.

II. При проведении ***фармакоэкономической части исследования*** был использован Отраслевой стандарт «Клинико-экономического исследования» [11].

Были определены стоимостные характеристики препаратов; сравнены показатели эффективности затрат при применении Прогепара со стоимостью стандартной терапии; рассчитана экономическая целесообразность препарата Прогепара; проведён анализ чувствительности полученных результатов.

Материалы исследования

В данном рандомизированном, контролируемом исследовании изучались клинические эффекты препарата Прогепар у пациентов с хроническим алкогольным гепатитом. В ходе работы, анализировалась выборка из 60 пациентов (35 мужчин, 25 женщин 25—45 лет), которая была рандомизирована на приём препарата Прогепар (n=30) или контроль (n=30).

У всех пациентов диагноз «вирусный гепатит» был исключён (сывороточные маркёры гепатита В, С и Д — отрицательные). При верификации диагноза алкогольного гепатита у всех пациентов была установлена отчётливая этиологическая связь заболевания печени с употреблением алкоголя с учётом данных опросника CAGE и анкетирования [10]. У всех пациентов имелось заключение психиатра-нарколога о наличии алкогольной зависимости.

Большинство пациентов (47 из 60) регулярно курили, стаж курения от 5 до 12 лет. При осмотре 60 пациентов на день «0» отмечались тремор конечностей, век и языка, бледность и одутловатость лица, тёмные круги вокруг глаз, землистый цвет лица. Телеангиоэктазии кожи лица наблюдались у 48 из 60 пациентов.

У 7 пациентов в выборке наблюдалась прогрессирующая форма алкогольного гепатита, у остальных — персистирующая.

Гинекомастия отмечалась у 4, гипогонадизм у 9 из 35 мужчин. Среди 60 пациентов, симптом «белые ногти» был найден у 6, асцит — 2, спленомегалия — 11, полинейропатия — 6, гипертрофия слюнных желёз — 8, контрактура Дюпюитрена — у 5 пациентов. У всех пациентов отмечалась выраженная астенизация; у 20 пациентов были отмечены периодические перебои в области сердца.

Для каждого из пациентов был собран значительный массив данных, включающий более 250 клинических и лабораторных параметров. Массив данных о пациенте включил демографические данные, опросники по потреблению алкоголя и по гастропатогенной диете, верифицированные вопросники по оценке гиповитаминозов [6], общий анализ крови, биохимический анализ крови, уровни фактора некроза опухолей (ФНО-α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), анализ мочи и другие параметры. Исследованные функциональные показатели печени включили уровни билирубина, АЛТ, АСТ, уровень альбумина, тимоловую пробу. Сравнение параметров двух групп пациентов на день «0» представлено в табл. 1.

Результаты

I. Результаты клинической части исследования

У пациентов обеих групп наблюдалось улучшение работы печени и почек, снижение показателей воспаления, улучшался аппетит и снижался как общий балл гиповитаминоза, так и баллы гиповитаминозов по отдельным витаминам (B_{12}, B_6, B_2 и др.). Ко дню «60», у пациентов обеих групп улучшался внешний вид, уменьшался тремор языка, век и конечностей, снижалась отёчность лица, улучшался

Таблица 1

Основные клинико-демографические параметры пациентов опытной и контрольной групп на день «0»

Параметр	Основная (n=30)	Контрольная (n=30)	P
Возраст	*36.3±4.4*	*34.1±4.00*	*0.02*
Пол, М	n=17	n=18	0.30
Приём парацетамола	n=15	n=14	0.31
Курение	n=24	n=23	0.38
Стаж потребления алкоголя	9.3±1.5	9.0±1.5	0.19
Прогрессирующая форма гепатита	n=5	n=2	0.22
Гастропатогенная диета	n=20	n=21	0.39
Цветовой показатель крови	*0.98±0.04*	*0.92±0.09*	*0.02*
СОЭ, мм/ч	*14±5*	*9±3*	$6 \cdot 10^{-5}$
Альбумин, г/л	42±7	43±6	0.17
Общий билирубин, мкмоль/л	40±30	41±25	0.47
АЛТ, Ед./л	3.4±1.2	3.4±1.1	0.50
АСТ, Ед./л	2.7±1.2	2.8±1.0	0.41
Тимоловая проба, Ед.	6.5±4.2	6.4±3.4	0.47
Щелочная фосфатаза (ЩФ), Ед./л	*244±153*	*316±159*	*0.04*
Общий холестерин	4.0±0.5	4.0±0.5	0.50
ИЛ-6, пг/мл	5.7±1.2	6.0±1.0	0.16
ФНО-α, пг/мл	12.0±3.4	10.7±1.7	0.15

Примечание. *Статистически значимые отличия выделены курсивом.*

тургор и цвет кожи, нормализовался цвет склер, снижалась патологическая симптоматика со стороны ЖКТ (отрыжка, изжога и др.). В течение всего курса ***ни у одного*** из пациентов не было отмечено каких-либо жалоб, связанных с применением препарата Прогепар.

Следует отметить, что наблюдаемая положительная динамика может быть обусловлена как воздержанием от алкоголя, так и нормализацией диеты, и приёмом препарата Прогепар. Рандомизированный дизайн настоящего исследования позволил разделить эффекты этих терапевтических воздействий и продемонстрировать позитивные эффекты собственно препарата Прогепар. Для установления статистической значимости этих изменений было необходимо установить однородность групп на день «0» с последующим анализом значимости статистических различий в динамике исследования.

Оценка однородности групп по исследуемым параметрам на день «0». На день «0» были проведены сравнения обеих групп по всем 250 анамнестическим, клиническим и лабораторным параметрам, собранным в ходе настоящего исследования. Статистически значимыми являлись отличия только по 4-м параметрам (табл. 1): возраст, цветной показатель крови (ЦП), СОЭ и уровень щелочной фосфатазы (ЩФ). В группе принимавших препарат, статистическая значимость отличия в среднем возрасте обусловлена присутствием в этой группе двух пациентов 45 лет. При исключении этих 2 пациентов статистически значимая разница в возрасте между группами исчезает (p=0.08).

В норме, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) у мужчин 0—15 мм/ч, у женщин 0—20 мм/ч. Показатели СОЭ в опытной группе были повышены и у 13 пациентов находились на верхней границе нормы или превышали её. В контрольной группе, СОЭ на верхней границе нормы установлена только у 2-х пациентов (χ^2 p=0.0022). Повышенное значение СОЭ может указывать на более активные процессы воспаления, интоксикацию, заболевания почек. Однако, значимых отличий между группами в других биохимических маркёрах воспаления (ИЛ-6, ФНО-α, протеин С, уровни моноцитов, лимфоцитов, базофилов) на день «0» не было.

В группе контроля отмечались более высокие уровни ЩФ. В обеих группах наблюдались повышенные уровни ЩФ (норма для мужчин и женщин старше 20 лет: 40—150 Ед./л). Повышенные уровни ЩФ могут указывать не только на патологию костной ткани, но и на заболевания печени (гепатиты, цирроз, онкологические заболевания, паразитарные поражения), холестаз (холангиты, камни) и приём гепатотоксичных химических веществ (парацетамола, антибиотиков, алкоголя). Отметим, что различия в уровнях ЩФ сохранялись на день «60» (группа основная 194±106 Ед./л, контрольная группа 2 241±130 Ед./л, p=0.06) и на день «120» (группа основная 163±56 Ед./л, группа контроля 192±78 Ед./л, p=0.05). Значимых отличий в других маркёрах функции печени (альбумин, билирубин, АЛТ, АСТ, тимоловая проба) не было выявлено, поэтому маловероятно, что более высокие

уровни ЩФ в контрольной группе указывают на более значительное повреждение печени.

Таким образом, опытная и контрольная группы пациентов характеризовались высокой степенью однородности на момент начала исследования. Во время исследования, пациенты обеих групп находились в одинаковых условиях стационара. Следовательно, все обсуждаемые далее статистически значимые отличия между группами, которые были выявлены на день «60», следует относить именно к приёму препарата Прогепар.

Динамика клинической симптоматики. Приём Прогепара способствовал уменьшению числа пациентов с симптоматикой, вызванной хроническим алкогольным отравлением. Приём препарата способствовал снижению кровоточивости дёсен, глоссита и симптомов расстройства ЖКТ (отрыжка, изжога, повышенная кислотность и диарея, табл. 2). Наиболее достоверные отличия между основной группой терапии и контролем были отмечены на день «60», т. е. непосредственно после окончания приёма препарата.

Таблица 2

Статистически значимые отличия в динамике уменьшения отдельных клинических симптомов на 60 день лечения, % пациентов

Симптомы	Прогепар	Контроль
Кровоточивость дёсен	20,00 (p=0.05)	40,00 (p=0.05)
Глоссит	3,33 (p=0.05)	16,67 (p=0.05)
Ежедневная отрыжка	10,00 (p=0.05)	30,00 (p=0.05)
Ежедневная изжога	23,33 (p=0.002)	26,67 (p=0.002)
Повышенная кислотность	26,67 (p=0.03)	53,33 (p=0.03)
Диарея	10,00 (p=0.05)	30,00 (p=0.05)
Усреднённый показатель относительной эффективности, %	***84,44***	***67,22***

Динамика симптоматики гиповитаминозов. Симптоматика гиповитаминозов оценивалась по верифицированным шкалам-опросникам, калиброванным с использованием результатов реального исследования уровней витаминов в крови (средний коэффициент корреляции после калибровки опросников составил r=0.8) [6]. Использование именно верифицированных шкал является эффективным и довольно надёжным методом оценки состояния витаминного депо пациентов на основе аккуратного анализа симптоматики гиповитаминозов.

Как известно, у алкоголиков часто наблюдаются симптомы полигиповитаминозов, как вследствие собственно употребления алкоголя (способствующего избыточному диурезу и потере микронутриентов), так и вследствие неадекватного питания [10].

На день «0», между группами не наблюдалось достоверных различий: суммарный балл гиповитаминоза был очень высок и составил 400±33 в основной группе и 399±32 в контрольной группе (p=0.49). По нашим данным, у здоровых россиян, балл гиповитаминоза не превышает 60±15. При других патологиях у пациентов той же возрастной группы (например, частые острые респираторные заболевания, артериальная гипертония, миопия, бесплодие, ПМС и прочие) суммарный балл гиповитаминоза не превышал 300.

На день «60», балл полигиповитаминоза в контрольной группе снизился до 365±30, в то время как в группе принимавших Прогепар снизился до 310±24 ($p=1.4\cdot10^{-10}$ для сравнения двух групп). Относительная разница в снижении суммарного бала гиповитаминоза составила 17,74 % (рис. 2).

Из исследованных витаминов, в состав Прогепара входят только витамин B_{12} (цианкобаламин) и фолаты экстракта печени [14]. В то же время, за исключением витамина D, снижался балл всех исследованных гиповитаминозов. Положительная динамика клинической картины обеспеченности витаминами объясняется тем, что Прогепар способствовал восстановлению функций печени которая, в частности, является центральным биосинтетическим депо большинства витаминов. Одним из возможных объяснений отсутствия положительной динамики по витамину D является то, что исследование проводилось в зимний период (ноябрь 2010 по март 2011 гг.), когда дефицит витамина D наиболее интенсивен вследствие низкой инсоляции [12].

Следует отметить, что баллы гиповитаминозов различались по характеру динамики. В группе принимавших Прогепар, падение баллов большинства гиповитаминозов (B_2, B_5, B_6, A, C, E, PP) наблюдалось на день «60» и сохранялось ко дню «120». В случае витамина B_1 и фолатов, статистически значимая разница в баллах была достигнута ко дню «120». В случае витамина B_{12} (который, как известно, синтезируется и хранится практически исключительно в печени и является «классическим» витамином-гепатопротектором [12]), гиповитаминоз значимо уменьшался к концу курса приёма препарата (день «60»), но различия между группами терялись к 120-му дню исследования. Известно, что обмен витамина B_{12} у пациентов с алкогольным гепатитом сильно подавлен и требует дополнительного персонализированного восстановительного курса введения витамин B_{12}-содержащих препаратов.

Динамика клинико-лабораторных показателей. В ходе исследования, у пациентов проводился общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, определялись уровни маркёров воспаления. В то время как на день «0» между группами наблюдались отличия в значениях всего лишь трёх показателей (ЦП, СОЭ, ЩФ, см. табл. 1), к концу курса терапии и через 2 месяца после окончания лечения статистически достоверные отличия были зарегистрированы более чем для 10 показателей. В табл. 3 суммированы данные только по статистически значимым отличиям в значениях исследованных клинико-лабораторных показателей. Биохимические показатели, являющиеся маркёрами функции печени, рассмотрены ниже.

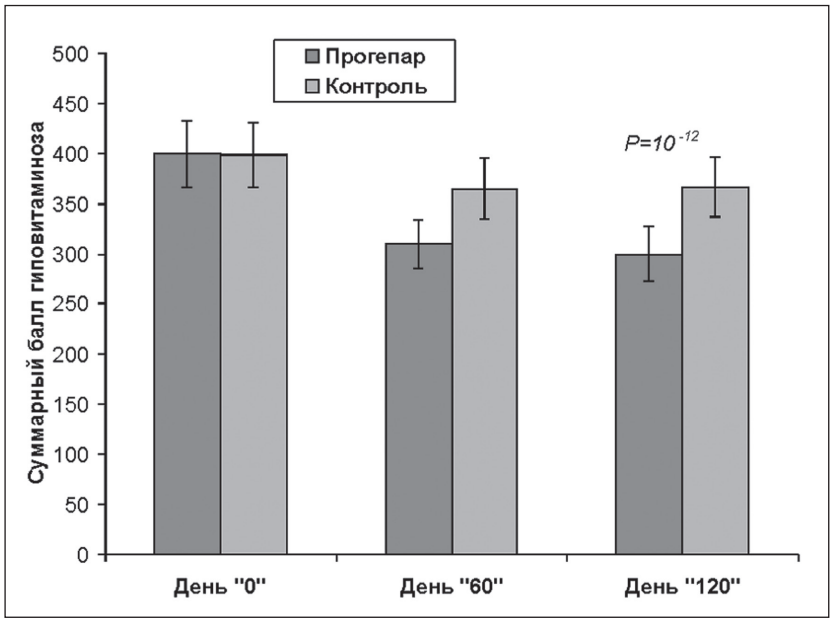


Рис. 2. Приём препарата Прогепар способствует снижению суммарного балла гиповитаминоза на 17,74 % по сравнению с контролем на 60 день терапии

Изменения показателей, представленных в табл. 3, указывают на снижение воспаления и на положительную динамику состояния функции почек. Одним из главенствующих механизмов алкогольного повреждения печени является высокий уровень воспаления и усиление синтеза/секреции провоспалительных цитокинов (в частности, цитокинов ИЛ-6 и ФНО-α). На фоне абстиненции и применения Прогепара происходило снижение уровней маркёров воспаления (лимфоциты, СОЭ, ИЛ-6, ФНО-α).

Нами была отмечена положительная динамика *во всех исследованных маркёрах воспаления*. Например, в группе принимавших Прогепар уровни ИЛ-6 снижались от 5.6±1.2 пг/мл на день «0» до 4.9±0.6 пг/мл на день «60» (рис. 3); уровни ФНО-α снижались от 11.8±2.5 пг/мл на день «0» до 10.8±2.4 пг/мл на день «60» (p=0.057). Рандомизированный дизайн подтвердил статистическую значимость снижения уровней всех маркёров воспаления за исключением ФНО-α. Сравнение с группой контроля показало достоверное снижение СОЭ (несмотря на различия в день «0», см. табл. 1), лимфоцитов (p=0.04, день «120») и ИЛ-6 (p=0.006, день «60»).

Результаты *коагуляционных тестов (протромбин, протеин С)* также являются косвенным указателем на интенсивность воспалительных процессов — чем выше степень воспаления, тем, как правило, выше и свёртываемость крови. Значение протромбинового

Таблица 3

Статистически-значимая динамика исследованных лабораторных показателей

Лабораторный анализ	Группа	День 0	День 60	P
Лимфоциты, %	*Прогепар*	33±11	30±7	0.07
	Контроль	34±8	33±6	
Оксалаты в моче >1	*Прогепар*	n=8	n=2	0.04
	Контроль	n=11	n=8	
Белок в моче (> 0.0 г/л)	*Прогепар*	n=11	n=3	0.05
	Контроль	n=12	n=9	
Белок в моче (> 0.1 г/л)	*Прогепар*	n=7	n=3	0.06
	Контроль	n=8	n=8	
Альбумин крови, г/л	*Прогепар*	42±7	51±7	0.002
	Контроль	44±6	46±5	
Креатинин крови, мкмоль/л	*Прогепар*	83±9	67±6	0.0005
	Контроль	82±6	73±7	
Мочевина крови, мкмоль/л	*Прогепар*	5.2±1.1	3.6±0.4	$3 \cdot 10^{-6}$
	Контроль	5.2±0.9	4.3±0.7	
Протромбин, %	*Прогепар*	148±27	119±23	$3 \cdot 10^{-5}$
	Контроль	147±25	140±18	
Протеин С, %	*Прогепар*	71±9	82±9	0.005
	Контроль	70±9	77±6	
ИЛ-6, пг/мл	*Прогепар*	5.7±1.2	4.8±0.6	0.006
	Контроль	6.0±1.0	5.4±1.0	

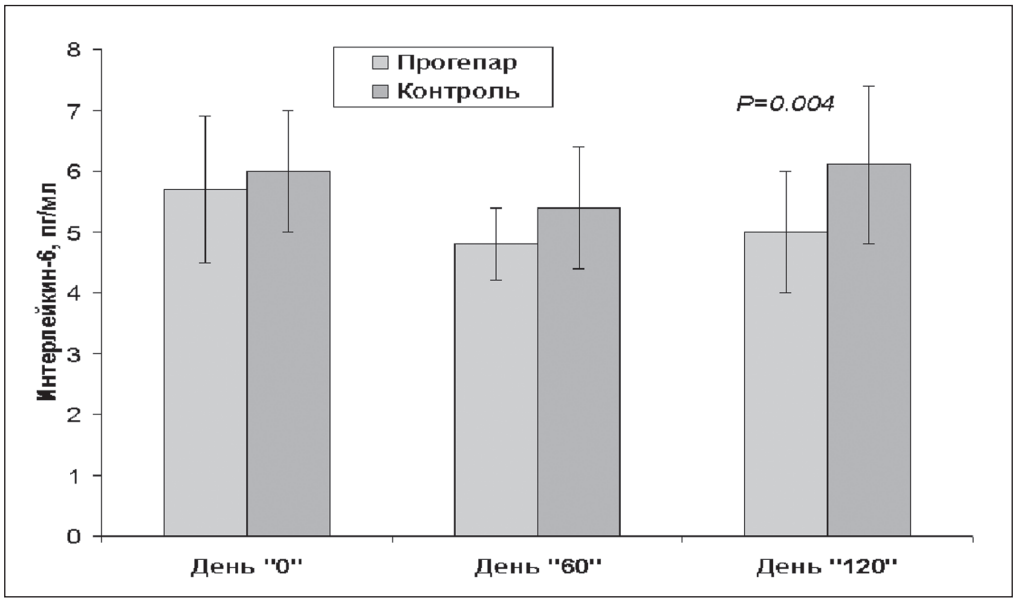


Рис. 3. Снижение уровней провоспалительного интерлейкина-6 на фоне приёма препарата Прогепар

теста (референсные значения 78—142 %) было повышено в обеих группах на день «0» (что указывает на склонность к тромбозу и возможную гипогидратацию вследствие увеличения вязкости крови) и нормализовалось на фоне приёма Прогепара ($p=3\cdot10^{-5}$, день «60»). Протеин С — один из наиболее важных физиологических ингибиторов свёртывания (норма для взрослых: 70—140 %) и его уровни возрастали к концу курса приёма препарата (p=0.005).

Белок в моче — неспецифический симптом патологии почек. В настоящем исследовании, число пациентов с ненулевыми уровнями белка в моче значимо уменьшалось на фоне приёма препарата Прогепар (p=0.02..0.06) по сравнению с контрольной группой.

Кристаллы *оксалата* кальция являются одной из химических основ почечных камней. Наличие повышенных уровней оксалатов в моче может быть обусловлено употреблением в пищу продуктов, богатых щавелевой кислотой, пиелонефритом или же вследствие отравления этиленгликолем (что возможно при употреблении низкокачественного алкоголя). Приём Прогепара способствовал снижению числа пациентов, имеющих оксалаты в осадке мочи, от 8 человек на день «0» до 2 человек на день «60» (p=0.04), чего не наблюдалось в контрольной группе.

В норме, *креатинин* фильтруется в гломерулах почек и не подвергается реабсорбции или секреции в канальцах. Повышение уровня креатинина в крови обычно свидетельствует о снижении фильтрации в почечных клубочках и понижении выделительной функции почек и может быть обусловлено приёмом нефротоксических веществ, возможно при увеличенной концентрации в крови таких эндогенных метаболитов как глюкоза, фруктоза, мочевина, преобладанием мясной пищи в рационе и обезвоживанием. Референсные значения креатинина для взрослых составляют 53—97 мкмоль/л для женщин и 80—115 мкмоль/л для мужчин. Приём препарата Прогепар коррелировал со статистически значимым снижением средних уровней креатинина от 83±9 до 67±6 мкмоль/л (p=0.0005), при этом эффект был значим как в подгруппе мужчин, так и у женщин.

Таблица 4

Статистически-значимые различия в показателях биохимических маркёров функции печени

Лабораторный анализ	Группа	День «0»	День «60»	P*
Альбумин крови, г/л	*Прогепар*	42±7	51±7	0.002
	Контроль	44±6	46±5	
Общий билирубин, мкмоль/л	*Прогепар*	40±30	22±16	0.05
	Контроль	40±25	29±17	
АЛТ, Ед./л	*Прогепар*	3.4±1.2	1.9±0.8	0.004
	Контроль	3.3±1.1	2.4±0.9	
АСТ, Ед./л	*Прогепар*	2.7±1.2	1.3±0.6	0.0007
	Контроль	2.8±1.0	1.9±0.7	
Тимоловая проба, Ед.	*Прогепар*	7±4	4±2	0.04
	Контроль	6±3	5±3	
Протеин С, %	*Прогепар*	71±9	82±9	0.005
	Контроль	70±9	77±6	

Осмотически активная *мочевина* играет важную роль в механизмах концентрирования мочи почками. В норме, уровни мочевины в крови у взрослых должны составлять 2,5—6,4 мкмоль/л. Повышение уровня мочевины связано с ослабленной выделительной функцией почек вследствие гломерулонефрита, пиелонефрита, приёма нефротоксичных веществ, дегидратацией. Понижение уровня мочевины ниже референсных значений может быть связано с нарушение функции печени (нарушается синтез мочевины). В настоящем исследовании, на день «0» у пациентов обеих групп наблюдались более высокие уровни мочевины (5.2±1.1 мкмоль/л), хотя и находившиеся в пределах нормы. Приём Прогепара приводил к статистически значимому снижению уровней мочевины (до 3.6±0.4 мкмоль/л на день «60», $p=3\cdot10^{-6}$) по сравнению с контрольной группой.

Альбумин (норма для взрослых 18—60 лет: 35—52 г/л) — основной белок крови, поддерживает онкотическое давление плазмы, и, соответственно, объём циркулирующей крови. Снижение уровня альбумина связано с несбалансированной по аминокислотному составу диетой, гастроэнтеропатией (расстройства ЖКТ действительно наблюдались у пациентов, см. табл. 1), дисфункцией печени и хронической почечной патологией. В исследовании, уровни альбумина значимо возрастали ко дню «60» (от 42±7 г/л до 51±7 г/л, p=0.002) по сравнению с контролем.

Динамика маркёров функции печени. В настоящем рандомизированном исследовании, сравнение с груп-

Таблица 5

Расчет изменения показателей по сравнению с группой контроля на день «60» — эффективность по сравнению с контролем — 16.6%

Показатели (%)	Прогепар (день 60)	Контроль (день 60)	% эффективности
1. Маркёры функции печени			
Альбумин крови	51 г/л	46 г/л	9.8%
Общий билирубин	22 мкмоль/л	29 мкмоль/л	31.8%
АЛТ	1.9 Ед./л	2.4 Ед./л	26.3%
АСТ	1.3 Ед./л	1.9 Ед./л	46.1%
Тимоловая проба	4 Ед.	5 Ед.	25.0%
Протеин С	82%	77%	6.0%
Средний % эффективности по группе показателей			**24.2%**
2. Маркёры воспаления			
Лимфоциты	30,%	33,%	10%
СОЭ	6.5 Ед.	7.8 Ед.	20%
ИЛ-6	4.8 пг/мл	5.4 пг/мл	12.5%
ФНО-α	11.8 пг/мл	10.8 пг/мл	8.5%
Средний % эффективности по группе показателей			**12.7%**
3. Кровь			
Альбумин	51	46	9.8%
Креатинин	67	73	9.0%
Мочевина	3.6	4.3	19.4%
Средний % эффективности по группе показателей			**12.8%**
*4. Моча**			
Оксалаты > 1	**2/30 чел (6.7%)**	**8/30 чел (27%)**	303%
Белок > 0 г/л	**3/30 чел (10%)**	**9/30 чел (30%)**	200%
Средний % эффективности по группе показателей			**251.5%**
Средний % эффективности по всем группам показателей			**75%**
Без учёта данных анализа мочи			**16.6%**

**Примечание: при расчетах по средним по группе показателям получены следующие значения*

4. Моча			
Оксалаты	**0.1** *(средний балл по группе)*	**0.27**	**170%**
Белок	**0.01**	**0.09**	**900%**

Таблица 6

Расчет с учётом изменения показателей в динамике исследования (день 0, день 60)

Показатели (%)	**Прогепар** Δ (День 60 — День 0), %	**Контроль** Δ (День 60-День 0), %	Δ % **эффективности**
1. Маркёры функции печени			
Альбумин крови	9/42 г/л (21.4 %)	2/44 г/л (4.6 %)	16.8 %
Общий билирубин	18/40 мкМ (45 %)	11/40 мкМ (27.5 %)	17.5 %
АЛТ	1.5/3.4 Ед./л (44 %)	0.09/3.3 Ед./л (2.7 %)	41.3 %
АСТ	1.4/2.7 Ед./л (52 %)	0.08/1.9 Ед./л (4.2 %)	47.8 %
Тимоловая проба	3/7 Ед. (42.8 %)	1/6 Ед. (16.7 %)	26.1 %
Протеин С	11/71 % (15.5 %)	7/70 % (10 %)	5.5 %
Средний %	**36.9 %**	**10.9 %**	**26 %**
2. Маркёры воспаления			
Лимфоциты	3/33 % (9.1 %)	1/34 % (2.9 %)	6.2 %
СОЭ	7.6/14.1 (53.9 %)	1.6/9.4 (17 %)	44.5 %
ИЛ-6	0.9/5.7 пг/мл (15.8 %)	0.6/6.0 пг/мл (10 %)	5.8 %
ФНО-α	1/11.8 пг/мл (8.5 %)	0.3/10.8 пг/мл (2.8 %)	5.7 %
Средний %	**21.8 %**	**8.2 %**	**15.6 %**
3. Кровь			
Альбумин	9/42 (21.4 %)	2/44 (4.5 %)	16.9 %
Креатинин	16/83 (19.3 %)	9/82 (11 %)	8.3 %
Мочевина	1.6/5.2 (30.8 %)	0.9/5.2 (17.3 %)	13.5 %
Средний %	**23.8 %**	**10.9 %**	**12.9 %**
4. Моча			
Оксалаты > 1	6/30 чел (20 %)	3/30 чел (10 %)	10 %
Белок > 0 г/л	8/30 чел (27 %)	3/30 чел (10 %)	17 %
Средний %	**23.5 %**	**10 %**	**13.5 %**
Средний % по всем группам показателей	**27 %**	**10 %**	**17.0 %**

пой контроля показало достоверные эффекты препарата Прогепар (табл. 4), приводящие к улучшению функциональных показателей печени (билирубин, АСТ, АЛТ) и, в частности, белково-синтетической функции печени (альбумин, тимоловая проба, протеин С).

II. Результаты фармакоэкономической части исследования

Клиническая часть исследования показала, что добавление Прогепара к стандартной терапии значительно улучшало клинический исход, и это преимущество сохранялось как минимум в течение 60 дней. Мы произвели расчёт изменения в процентном соотношении всех исследуемых показателей (табл. 5 и 6).

В качестве критерия эффективности применения сравниваемых стратегий лечения при ХАГ нами был взят усреднённый показатель относительной эффективности, выраженный в обобщённом результате ответивших на лечение, который в пользу Прогепара составил 17,3 % (табл. 7).

Не было различия в частоте отдельных неблагоприятных явлений между двумя группами. Соответственно, в фармакоэкономическом анализе влияние неблагоприятных лекарственных реакций мы не учитывали.

Пациенты первой группы получали Прогепар в течение 60 дней по 2 таб. 3 раза в день и стандартную терапию. Стандартная терапия включала абстиненцию, нормализацию питания (качество и регулярность приёма пищи), нормализацию питьевого режима. Пациенты второй группы получали стандартную терапию без гепатопротекторов.

В стоимость стандартной терапии входят лабораторно-инструментальные исследования, консультации специалистов, койко-дни, а поскольку больные получали одинаковую терапию, за исключением Прогепара, то затраты в 2-х группах уравновешивались. Поэтому для даль-

Таблица 7

Относительная эффективность Прогепара: обобщённые результаты

Показатели	Прогепар	Контроль	Δ относительной эффективности
Динамика снижения клинической симптоматики, %	84,4 %	67,2 %	17,2 %
Динамика снижения симптоматики полигиповитаминозов, суммарные баллы	310 баллов	365 баллов	17,7 %
Обобщённая динамика клинико-лабораторных показателей, %	27 %	10 %	17,0 %
Усреднённый показатель относительной эффективности (ответившие на лечение при приёме Прогепара), %			***17,3 %***

нейших расчётов мы взяли только стоимость Прогепара и дельту эффективности препарата.

Для расчёта курсовой стоимости Прогепара мы воспользовались ценами на препарат, по которым он предлагается дистрибьюторам за упаковку в 100 таблеток, т. е. 60 дней лечения обойдутся в 3 738 рублей на одного больного (табл. 8).

Таблица 8

Цены на Прогепар для дистрибьюторов (CIP)

Прогепар	Стоимость CIP Россия	Стоимость в сутки, руб.
№ 20	10,00 Евро или 405,00 руб.	121,5
№ 50	15,63 Евро или 633,02 руб.	75,96
№ 100	25,64 Евро или 1038,42 руб.	***62,30***

Так как у сравниваемых стратегий разные показатели эффективности (процент ответивших на лечение) и затрат был проведён анализ показателя приращения эффективности затрат (incremental cost-effectiveness ratio — iCER), который рассчитывался по следующей формуле:

iCER = DC ÷ Ef, *где*

DC — *прямые медицинские затраты на препарат;*

Ef — *эффективность, выраженная в Δ % ответивших на лечение.*

Стоимость препаратов и результаты (эффективность) были дисконтированы по общепринятой ставке дисконта 3,5 % в год. Как видно из полученных результатов показатель iCER на 1 больного составил 21 217 руб. (табл. 9).

Много это или мало? Для сравнения экономической эффективности сравниваемых стратегий был использован установленный «порог готовности общества платить» (wtR — willingness to pay ratio) [критерий фармакоэкономической целесообразности — cost-effectiveness threshold], рассчитанный как размер трёхкратного ВВП на душу населения РФ, который в 2010 г. составлял 1 062 510 руб. (35 417$США) [3, 16, 17]. Применительно к данному фармакоэкономическому анализу wtR отражает ту сумму, которую общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения Прогепара для лечения больных с хроническим алкогольным гепатитом. Интерпретируется порог следующим образом — показатель iCER, выраженный в рублях, и не превосходящий wtR, экономически эффективен [18].

Таблица 9

iCER для Прогепара на 1 больного ХАГ, руб.

Расчёт	Показатели
Общие затраты на курс лечения, руб. (дисконтированные)	3 607
Эффективность, % ответивших на лечение (дисконтированные)	0,17
iCER, руб.	**21 217**

Полученные результаты отражают изменение фармакоэкономической целесообразности сравниваемых лечебных стратегий при различных wtR, который заключался в расчёте коэффициента «чистой денежной выгоды» (NMB — net monetary benefit) для каждой из сравниваемых схем. Для расчётов использовали следующую формулу:

NMB = Ef x wtR — DC, *где*

NMB — *коэффициент «чистой денежной выгоды»;*

Ef — *эффективность затрат, выраженная в % ответивших на лечение;*

wtR — *уровень «порога готовности платить»;*

DC — *прямые затраты на препарат.*

На следующем этапе, полученные численные значения NMB для каждой альтернативной стратегии при определённом пороге wtR сравнивали между собой с целью выявления наибольшего абсолютного значения.

В результате анализа «готовности общества платить», можно сделать вывод о том, какая альтернативная стратегия лечения является наиболее выгодной (фармакоэкономически целесообразна) при используемом нами пороге wtR.

При расчёте коэффициента «чистой денежной выгоды» при применении Прогепара мы получили следующие результаты (табл. 10).

Как видно из рис. 4 применение Прогепара при ХАГ свободно укладывается в «порог готовности платить», т. е. является экономически целесообразной стратегией.

Анализ чувствительности полученных результатов. При увеличении стоимости Прогепара до максимальной цены в розничной сети г. Москвы — 2 378 руб.

Таблица 10

Расчёт «чистой денежной выгоды» на пациента

Показатели	Препарат Прогепар
Эффективность (дисконтированная)	0,17
«Порог готовности платить», руб.	1 062 510
Затраты на препарат (дисконтированные), руб.	3 607
«Чистая денежная выгода», руб.	***177 019***

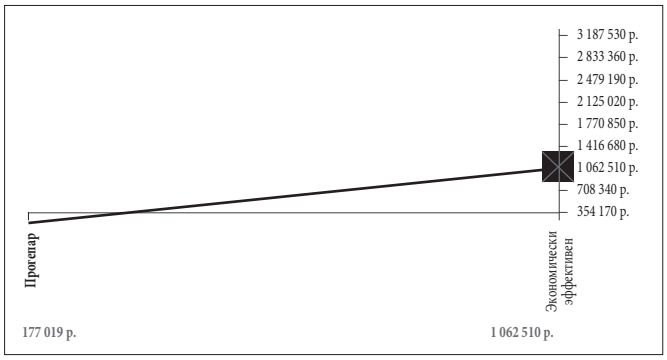


Рис. 4. «Чистая денежная выгода» и «порог готовности платить»

за 100 таблеток [19] мы получим, что препарат, также укладывается в «порог готовности платить» (табл. 11).

Таблица 11

Анализ чувствительности полученных результатов

Показатели	
Стоимость Прогепара за 60 дней лечения (дисконтированная)	8 261 руб.
iCER	48 594 руб.
«Чистая денежная выгода»	172 365 руб.

Основные выводы

Результаты данного рандомизированного контролируемого клинико-экономического исследования показали, что назначение Прогепара в дозе 6 таблеток в сутки в течение 2-х месяцев для лечения пациентов с хроническим алкогольным гепатитом в составе стандартной терапии, приводил к улучшению клинической картины и показателей функционального состояния печени пациента. По сравнению с группой контроля, приём Прогепара оказывал статистически достоверное комплексное воздействие на организм пациента, а именно:

- улучшал показатели функционирования печени (АСТ, АЛТ, билирубина), в частности, белково-синтетической функции (альбумин, тимоловая проба);
- уменьшал системное воспаление (улучшение показателей уровней лейкоцитов и интерлейкина-6);
- снижал клинические проявления практически всех гиповитаминозов, прежде всего гиповитаминозов B_5, B_6, PP и A;
- снижал частоту расстройств со стороны ЖКТ;
- снижал отёчность, улучшал диурез, сопровождающееся улучшением биохимических показателей функции почек (снижение белка и оксалатов в моче, креатинина и мочевины в крови; повышение уровней альбумина в крови);
- являлся безопасным и клинически эффективным;
- благоприятный эффект сохранялся не менее 120 дней;
- являлся затратно-эффективной и экономически целесообразной стратегией лечения пациентов с алкогольными гепатитами, а анализ чувствительности подтвердил полученные фармакоэкономические результаты;
- может быть рекомендован для включения в региональные формуляры.

Литература

1. http://gepatologiya.ru/news2010/
2. *Fujisawa K., Suzuki H., Yamamoto S., Hirayama C., Shikata T., Sanbe R.* Therapeutic effects of liver hydrolyzate Prohepar in chronic hepatitis — A double-blind controlled study. Asian Med. J. 26 (8):497—526
3. *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.
4. *Баяши А. О., Акиома Х., Тацаки Х.* Воздействие гидролизата печени на циркуляцию крови при хронических заболеваниях печени//Арцнаймиттель Форшунг,— 1972, 22 С.578—580.
5. *Волков А. Ю., Тогузов Р. Т., Назаренко О. А., Торшин И. Ю., Громова О. А.* Микроэлементный состав Прогепара//Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2010. № 6. С. 2.
6. *Громова О. А., Сатарина Т. Е., Калачева А. Г., Лиманова О. А.* Структурированный вопросник по оценке дефицита витаминов. Рационализаторское предложение № 2461 от 17 ноября 2008 г.
7. *Громова О. А., Торшин И. Ю., Юргель И. С. с соавт.* Механизмы действия и клиническая эффективность комбинированного гепатопротекторного препарата Прогепар. Трудный Пациент, 2009, № 12.
8. *Демидов В. И., Назаренко О. А., Егорова Е. Ю. с соавт.* Исследование эффективности Прогепара при экспериментальном повреждении печени алкоголем и парацетамолом: биохимия и гистология. Фарматека, 2011, № 2.
9. *Егорова Е. Ю., Философова М. С., Торшин И. Ю. с соавт.* Сравнительная динамика персистирующей и прогрессирующей форм алкогольного гепатита в курсе терапии препаратом Прогепар. Российский Медицинский Журнал, Российский Медицинский Журнал, Том 19, № 2, 2011.
10. *Ивашкин В. Т., Маевская М. В.* Алкогольно-вирусные заболевания печени. — М.: Литтерра, 2007. — 160 с.
11. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001—2002
12. *Ребров В. Г., Громова О. А.* Витамины, макро- и микроэлементы. ГэотарМед, М., — 2008, 946 с.
13. *Ткач С. М.* Эффективность и безопасность гепатопротёкторов с точки зрения доказательной медицины//Здоровье Украины. 2009. № 6. С. 7—10.
14. *Тогузов Р. Т., Шачнев Е. А., Назаренко О. А. с соавт.* Содержание фолатов и липоевой кислоты в гепатопротекторе прогепар, Фарматека, 2011, 3
15. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» www.government.ru
16. *Ягудина Р. И., Куликов А. Ю.* Сборник материалов Всероссийской конференции «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий — ФармМедОбращение-2008», г. Москва, 2008.
17. *Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Нгуен Т.* Определение «порога общества платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ».//Фармакоэкономика, № 1, Том 4, 2011 г. стр. 7—12
18. *Куликов А. Ю.* Практические аспекты оценки качества жизни. Доклад на V конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в РФ», 1—2 марта 2011 года, г. Самара
19. www.medlux.ru от 25 мая 2011 г.

Применение тиоктовой кислоты в терапии диабетической полиневропатии

Ю. Б. Белоусов [1], Е. В. Афанасьева [2], Д. Ю. Белоусов [2], С. К. Зырянов [1]

[1] — Кафедра клинической фармакологии с курсом фармакокинетики ФУВ ГУО ВПО «Российский государственный медицинский университет», г. Москва
[2] — Центр фармакоэкономических исследований, г. Москва

Введение

Диабетическая полиневропатия (ДПН) — одно из наиболее тяжёлых и часто встречающихся осложнений сахарного диабета (СД), которое характеризуется выраженной болевой симптоматикой, рядом тяжёлых клинических нарушений, ранней инвалидизацией пациентов в результате развития синдрома «диабетической стопы», значительным ухудшением качества жизни больных в целом [2].

В последние годы интерес к ДПН постоянно возрастает в связи с большим распространением данной патологии, а также с полиморфностью и выраженностью её клинических проявлений. Распространенность ДПН среди пациентов с СД составляет 54 % при СД 1 типа и 45 % при СД 2 типа [23]. Частота бессимптомного течения ДПН среди больных СД достигает 75 %, поэтому все пациенты, страдающие СД, должны регулярно подвергаться клиническому неврологическому обследованию с целью выявления ранних симптомов поражения периферических и вегетативных нервов и проведения патогенетического лечения. «Молчаливое» начало и несвоевременная медицинская помощь — это большая медицинская и диабетологическая проблема.

Тяжесть клинических симптомов при ДПН находится в прямой зависимости с длительностью заболевания и возрастом пациентов. Данное осложнение по своей природе является гетерогенным, поскольку поражает любые отделы сенсорных и моторных волокон периферических нервов, а также вегетативную нервную систему. Наиболее тяжёлые проявления соматической ДПН приводят к развитию язвенных поражений нижних конечностей, а автономной ДПН — к высокой смертности больных [4].

Согласно современной теории патогенеза, ДПН — это патология, которая развивается на фоне метаболических и сосудистых нарушений, свойственных СД. Абсолютный или относительный дефицит инсулина имеет ведущее значение в механизмах возникновения ДПН. По всей видимости, ДПН является следствием нарушений структурно-функционального состояния и метаболического дисбаланса в периферических нервах.

При гипергликемии множество процессов, таких как аутоокисление глюкозы, усиленное образование конечных продуктов избыточного гликирования белков (AGEs), активация перекисного окисления липидов, NO-синтазы приводит к избыточному образованию свободных радикалов — молекул, как правило, содержащих атом кислорода с непарными электронами и обладающих повышенной реагентной способностью. Свободные радикалы нарушают деятельность клеточных структур, в первую очередь эндотелия, вызывая эндоневральную гипоксию и приводя к развитию ДПН. Активность собственной антиоксидантной системы организма при СД снижена, что, возможно, связано с генетическими факторами [6, 20]. Это приводит к формированию феномена оксидантного стресса, нарушению баланса анти- и прооксидантных систем в пользу последних [11]. В условиях оксидантного стресса угнетается синтез оксида азота (NO), который является основным регулятором расслабления сосудистой стенки, и активируется ядерный фактор (NF-KB), инициирующий выделение субстанций, которые ухудшают кровоток, например, эндотелина-1. Таким образом, развитие окислительного стресса в настоящее время принято считать ведущим механизмом повреждения периферических нервов [3,5].

Основные клинические проявления диабетической полиневропатии

Наиболее распространенной формой диабетической полиневропатии является дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия. Основными проявлениями ДПН являются «жжение», покалывание, стреляющие боли или онемение в стопах, снижение ощущения тепла и холода, зябкость стоп, болезненные сведения мышц голеней и стоп. Данные симптомы усиливаются в ночное время и нередко приводят к нарушению сна пациентов [23]. Постепенно также присоединяются такие симптомы, как неустойчивость и пошатывание при ходьбе, усиливающиеся при ходьбе с закрытыми глазами, слабость и похудание мышц голеней и стоп.

По мере прогрессирования ДПН и неадекватном ее лечении развиваются осложнения со стороны сердечно-

сосудистой системы, которые являются одними из главных причин инвалидизации и причиной смерти больных СД. К ним относятся со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия, тахикардия покоя, безболевая ишемия миокарда, аритмии; со стороны пищеварительной системы: ощущение тяжести после еды, тошнота, отрыжка, рвота, диарея запоры; со стороны мочевыделительной системы: нарушения мочеиспускания, эректильная дисфункция [23].

Также существует острая болевая форма ДПН, возникающая при плохом метаболическом контроле, которая характеризуется интенсивным болевым синдромом, жжением, сверлящими, стреляющими болями и потерей массы тела («диабетическая невропатическая кахексия») [23].

Для постановки диагноза ДПН необходимо: 1)наличие сахарного диабета или длительной хронической гипергликемии; 2)признаки дистальной симметричной преимущественно сенсорной полиневропатии; 3)исключение других причин полиневропатии; 4) наличие других осложнений сахарного диабета (данный критерий не является облигатным) [23].

Из инструментальных методов исследования для подтверждения диагноза проводится электронейромиографическое исследование, при котором выявляется аксональный характер поражения периферических нервов.

Лечение диабетической полиневропатии

Лечение ДПН включает в себя три направления:

1) этиологическое;

2) патогенетическое;

3) симптоматическое.

Нормогликемия — основное условие предотвращения развития ДПН, стабилизации течения и профилактики осложнений. Компенсацию СД лучше оценивать по показателю гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), уровень которого не должен превышать 7 %. В то же время, недавно проведенные исследования показали, что интенсивная терапия СД инсулином не может полностью исключить возникновение или предотвратить дальнейшее прогрессирование ДПН.

Патогенетическая терапия заключается в воздействии на основные механизмы повреждения периферических нервов при ДПН. Симптоматическая терапия включает в себя препараты, приводящие к уменьшению болевого синдрома (антидепрессанты и антиконвульсанты) и мероприятия, направленные на улучшение течения автономной диабетической невропатии.

По состоянию на 01.01.2009 г. в России насчитывалось 3 029 397 зарегистрированных больных СД (тип 1—293 799 чел.; тип 2—2 735 775 чел.) [24], соответственно, можно предположить, что около 545—636 тыс. пациентам с ДПН требуется как минимум патогенетическая терапия или симптоматическое лечение.

Патогенетическая терапия является первой линией терапии ДПН, поскольку она приводит к снижению не только субъективных невропатических симптомов (боль, жжение, парестезии), но и уменьшению неврологического дефицита (объективные чувствительные и двигательные расстройства, такие, как снижение чувствительности в ногах, слабость мышц стоп). На фоне симптоматической терапии наблюдается только уменьшение болевого синдрома, в то время как функциональное состояние нерва продолжает ухудшаться.

В настоящее время роль оксидантного стресса в развитии ДПН считается одной из ведущих, поэтому логичным является применение в качестве патогенетической терапии препаратов, обладающих антиоксидантным действием. Первое место среди антиоксидантов и вообще препаратов, использующихся для патогенетического лечения ДПН, сегодня занимает тиоктовая (α-липоевая) кислота (ТК), естественный липофильный антиоксидант. Возможности ТК уменьшать окислительный стресс при СД доказана в ряде исследований [9]. В экспериментах показано, что важным достоинством ТК является её влияние не только на уменьшение проявлений оксидантного стресса, т. е. на сосудистый компонент, но и на увеличение содержания в нерве нейротрофических факторов, к примеру, фактора роста нерва. На клиническом материале показано, что введение ТК нормализует сниженное при СД содержание NO и увеличивает синтез защитных пептидов группы теплового шока [26].

Первое применение ТК в клинике для лечения ДПН было проведено ещё в 1959 году. Дальнейшие доклинические и клинические исследования показали, что она влияет на патогенез, факторы риска начала и прогрессирования ДПН.

Особенности фармакокинетики препаратов тиоктовой кислоты

В исследованиях *in vivo* было показано, что растворимость препаратов ТК сильно различается по степени высвобождения действующего вещества из таблетки (рис. 1) [7].

Соответственно, препараты ТК относятся к веществам с плохой растворимостью, что влияет на их биодоступность и терапевтический эффект.

При внутривенной инфузии биодоступность ТК является максимальной, но при пероральном приёме внутри- и межиндивидуальные различия по уровню в плазме крови могут существенно различаться — при одинаковой дозе препарата колебания у одного индивидуума могут достигать 30 %. Благодаря хорошему профилю безопасности, переносимости и высокому терапевтическому индексу вариабельность абсорбции не опасна для здоровья пациентов, однако это ведёт к тому, что терапевтически эффективный уровень в плазме не достигается и у части больных ответа на лечение не будет.

Для решения этой проблемы была разработана специальная пероральная форма тиоктовой кислоты быстрого высвобождения с низкой вариабельностью абсорбции — Тиоктацид® БВ.

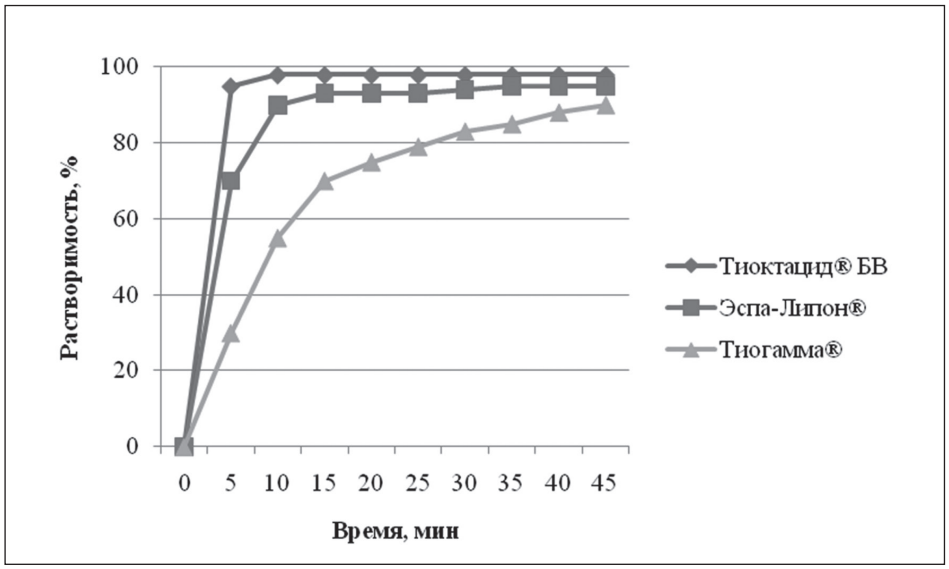


Рис. 1. Тест на растворимость препаратов тиоктовой кислоты [7]

Если сравнивать кинетику у здоровых добровольцев обычной пероральной формы ТК и Тиоктацид® БВ, то интериндивидуальная вариабельность будет значительна (рис. 2) [8].

В то время как внутриндивидуальная вариабельность обычной формы с аналогичной дозой в виде питьевого раствора у здоровых добровольцев составляет 59 %, у таблеток БВ с высокой степенью резорбции она равна всего 22 % [8].

Клинические исследования тиоктовой кислоты

Клиническая эффективность и безопасность тиоктовой кислоты у больных ДПН была доказана в 9 двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (ALADIN I, ALADIN II, SYDNEY I, SYDNEY II, NATAN II, ORPIL и др.) и подтверждена в одном мета-анализе. В исследованиях были использованы инновационные препараты тиоктовой кислоты — Тиоктацид 600® Т для внутривенных инфузий и Тиоктацид® БВ (фирма «Меда фармасьютикалс Швейцария ГМбХ») в форме таблеток БВ (быстрого высвобождения — формула с высокой степенью резорбции для уменьшения вариабельности уровня действующего вещества в плазме после перорального приёма) [1, 7, 10, 13—19].

В России проводилось рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SYDNEY I (Symptomatic Diabetic NEuropathY Trial) [21]. Позитивную невропатическую симптоматику ежедневно тестировали по шкале TSS (Total Symptom Score — Общий счёт симптомов), которая позволяет выразить в баллах интенсивность и частоту стреляющей боли, жжения, онемения и парестезий, а негативную невропатическую симптоматику по шкале NIS (до и после лечения) у 120 больных СД типа 1 и 2 с ДПН, которые были разделены на две группы [25]. Пациенты первой группы получали внутривенно Тиоктацид® в дозе 600 мг, второй — внутривенно плацебо в течение 15 дней. Среднее значение баллов по шкале TSS уменьшилось на 5,72±1,53 в группе, получавшей Тиоктацид®, и лишь на 1,82±1,92 в группе плацебо ($p<0,001$). Количество баллов по шкале NIS-LL уменьшилось на 2,70±3,37 пунктов в группе, получавшей Тиоктацид®, и только на 1,20±4,14 в группе плацебо ($p<0,05$). Таким образом, исследование SYDNEY I показало, что внутривенное введение Тиоктацида® Т в течение 15 дней привело к достоверному уменьшению невропатических симптомов (боль, онемение, жжение, парестезии) и неврологическо-

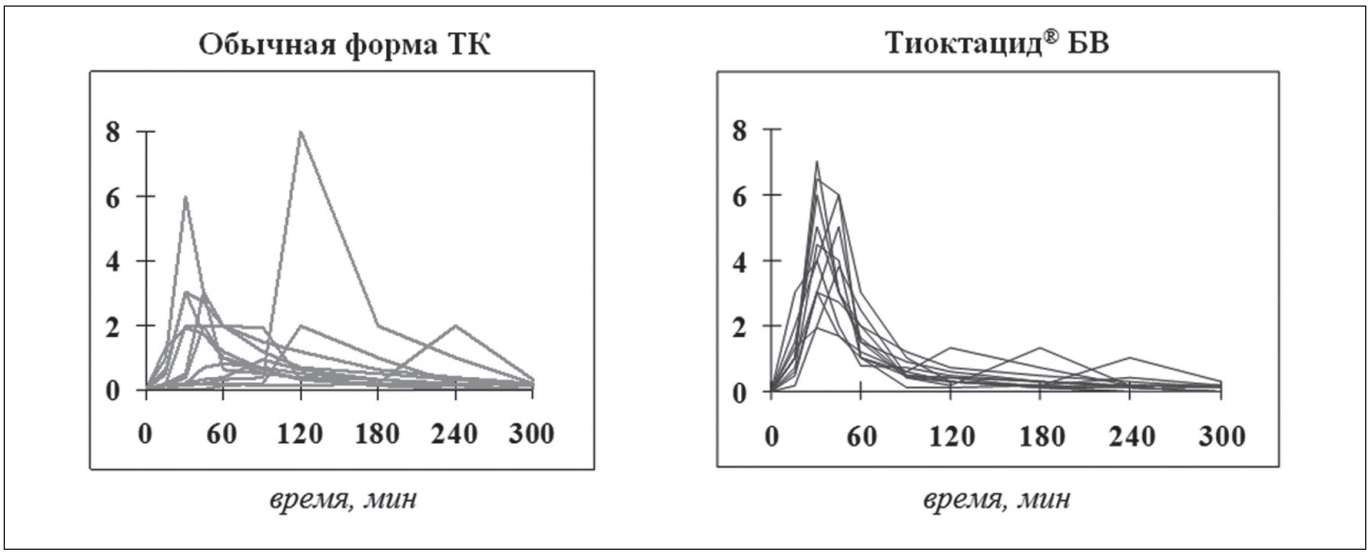


Рис. 2. Вариация уровня в мг/мл тиоктовой кислоты в плазме крови у здоровых добровольцев [8]

го дефицита (объективное снижение чувствительности, рефлексов, мышечной силы).

Интересным является тот факт, что достоверный положительный эффект в отношении невропатической боли сохранялся через 6 месяцев после лечения, т. е. Тиоктацид® Т оказывает долговременный эффект в отношении невропатических симптомов. При оценке неврологического дефицита через 6 месяцев показатели вернулись к исходным, что свидетельствует об ухудшении функционального состояния периферических нервов и необходимости более продолжительного лечения пациентов [1].

Стандартный метод и сроки введения Тиоктацида® в 4 исследованиях («ALADIN», «ALADIN-III», «SYDNEY», «NATHAN-II») позволили провести мета-анализ полученных в них результатов, сравнив данные 716 больных ДПН, получавших Тиоктацид®, и 542 больных, получавших плацебо [13]. Выявлен достоверно лучший эффект Тиоктацида® на баллы по шкале TSS в сравнении с плацебо ($p<0,05$). Снижение баллов по шкале TSS более чем на 50 % было у 52,7 % больных, получавших Тиоктацид® и у 36,9 % пациентов в группе плацебо ($p<0,05$). Среди отдельных симптомов шкалы TSS в наибольшей степени уменьшалось жжение. Мета-анализ динамики шкалы NIS проводился только для 3-х исследований, т. к. в исследовании «ALADIN» шкала NIS не использовалась. Была получена достоверная разница в отношении отдельных симптомов, включённых в шкалу NIS: болевой и тактильной чувствительности и ахилловых рефлексов, которые значительно улучшались только в группе лечения Тиоктацидом®. Различий в побочных эффектах лечения между группами не было. Результаты мета-анализа свидетельствуют, что внутривенное введение Тиоктацида® в течение 15 дней при ДПН безопасно и приводит к значительному улучшению в отношении позитивной невропатической симптоматики и неврологического дефицита.

Целью мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования SYDNEY II являлось сравнение эффективности приема тиоктовой кислоты *per os* в дозах 600, 1200 и 1800 мг в сутки в течение 5 недель. Исследование SYDNEY II оценивало эффективность усовершенствованной таблетированной формы тиоктовой кислоты Тиоктацид® БВ (быстрого высвобождения). Общая сумма баллов по шкале TSS по сравнению с исходным уровнем уменьшилась в первой группе (600 мг) на 51 %, во 2-й группе (1200 мг) на 48 % и в 3-й группе (1800 мг) на 52 %. В группе плацебо отмечено снижение суммы баллов на 2,9 балла (32 %), что достоверно меньше ($p<0,05$) по отношению ко всем группам лечения. Полученные данные свидетельствуют, что позитивная невропатическая симптоматика достоверно уменьшается при приёме таблеток Тиоктацида® БВ, а доза 600 мг препарата в день является оптимальной с точки зрения соотношения польза/риск, т. е. не уступает по эффективности б*о*льшим дозам при меньшем количестве побочных эффектов [1, 5].

Важным является положительный эффект антиоксидантной терапии на течение вегетативной диабетической невропатии. Так, прием Тиоктацида® БВ в дозе 800 мг/сут в течение 4 месяцев в исследовании DEKAN по оценке влияния α-липоевой кислоты на течение вегетативной кардиальной невропатии привел к достоверному уменьшению вариабельности сердечного ритма у больных СД 2 типа по сравнению с группой плацебо [2].

Целесообразность длительного приёма таблеток Тиоктацида® с целью лечения и замедления прогрессирования ДПН изучалась в исследовании NATHAN 1. Пациенты, страдающие ДПН (460 человек) были разделены на две группы: одна группа получала препарат в дозе 600 мг/сутки, вторая — плацебо. Исследование показало улучшение функции периферических нервов в виде уменьшения мышечной слабости [21]. Подобные результаты по улучшению функции периферических нервов по данным электромиографического исследования в виде увеличения скорости распространения возбуждения (СРВ) по икроножному нерву при 2-х летнем приеме Тиоктацида® были получены и в исследовании ALADIN-II) [10].

Проведённые исследования и мета-анализ показывают, что назначение Тиоктацида® эффективно уменьшает невропатические симптомы и неврологический дефицит. Длительное назначение Тиоктацида® улучшает состояние периферических нервов, и, соответственно, снижает риск развития синдрома «диабетической стопы» и последующей возможной ампутации нижних конечностей.

Таким образом, Тиоктацид® — это препарат с доказанным патогенетическим воздействием на ДПН и, следовательно, является «золотым стандартом» лечения ДПН.

В лечении ДПН, на основании проведенных клинических исследований, рекомендуется следующая схема назначения препарата: начальная терапия: Тиоктацид 600 Т в дозе 600 мг внутривенно капельно в 100—250 мл 0,9 % р-ра хлорида натрия в течение 15 дней. Учитывая возможности введения препарата в стационаре или амбулаторно (нерабочие дни у медицинского персонала) Тиоктацид® Т обычно вводится в течение 5 дней подряд, затем следуют 2 дня перерыва, и такие циклы повторяются 3 раза (5 ампул в неделю — всего 15 ампул). Препарат разрушается под действием прямых солнечных лучей, поэтому флакон с Тиоктацидом® Т следует обернуть материалом, не пропускающим свет (например, фольга). После внутривенного введения препарата назначается поддерживающая терапия: длительный прием Тиоктацида® БВ в дозе 600 мг 1 раз в день по 1 таблетке утром, за 30 минут до еды.

Согласно полученным данным, в условиях, когда невозможно проведение внутривенных инфузий ТК в дозе 600 мг, альтернативным назначением следует рассматривать прием Тиоктацида® БВ 600 мг внутрь. Следует обратить внимание, что таблетированные генерики тиоктовой кислоты до сих пор создаются с применением старых технологий, не предусматривающих форм быстрого высвобождения, используемых при производстве Тиоктацида® БВ, поэтому результаты клинических исследований с Тиоктацидом® БВ не могут быть экстраполированы на другие генерические аналоги тиоктовой кислоты. И если рассматривать альтернативное внутривенному введению препарата назначение ТК, то доза таблетированной

Таблица 2

Стоимость препаратов тиоктовой кислоты (регион Москва)

Торговое наименование	Фирма	Форма выпуска	Уп., шт.	Доза, мг/сут, кратность приёма	Предельная розничная или оптовая цена с НДС, руб.	Стоимость, руб./сут.
Пероральные формы (использовали предельную розничную цену)						
Тиоктацид БВ	Меда Фарма ГмбХ и Ко. Кг	Табл. п/о 600 мг	30	600 мг х 1	2027,38	67,58
Берлитион 300	Берлин-Фарма	Табл. п/о 300 мг	30	300 мг х 2 = 600 мг	849,96	56,66
Тиолепта	Канонфарма продакшн	Табл. п/о 300 мг	30	300 мг х 2 = 600 мг	611,88	40,79
Тиогамма	Верваг Фарма ГмбХ и Ко. Кг	Табл. п/о 600 мг	30	600 мг х 1	1023,98	34,13
Тиогамма	Верваг Фарма ГмбХ и Ко. Кг	Табл. п/о 600 мг	60	600 мг х 1	2022,68	33,71
Тиолепта	Канонфарма продакшн	Табл. п/о 600 мг	30	600 мг х 1	1006,90	33,56
Эспа-Липон	Эспарма ГмбХ	Табл. п/о 600 мг	30	600 мг х 1	958,76	31,96
Октолипен	Фармстандарт-Лексредства	Капс. 300 мг	30	300 мг х 2 = 600 мг	322,69	21,51
Инфузионные формы (использовали предельную оптовую цену)						
Тиоктацид 600 Т	Меда Фарма ГмбХ и Ко. Кг	Амп. 25 мг/мл, 24 мл	5	(3 амп.) 1800 мг	1414,64	848,79
Берлитион 300	Берлин-Фарма	Амп. 25 мг/мл, 12 мл	5	(6 амп.) 1800 мг	550,79	660,95
Тиогамма	Верваг Фарма ГмбХ и Ко. Кг	Амп. 12 мг/мл, 50 мл	1	(3 амп.) 1800 мг	196,05	588,16
Тиогамма	Верваг Фарма ГмбХ и Ко. Кг	Амп. 30 мг/мл, 20 мл	5	(3 амп.) 1800 мг	922,11	553,26
Тиогамма	Верваг Фарма ГмбХ и Ко. Кг	Амп. 30 мг/мл, 20 мл	10	(3 амп.) 1800 мг	1704,63	511,39
Тиогамма	Верваг Фарма ГмбХ и Ко. Кг	Амп. 12 мг/мл, 50 мл	10	(3 амп.) 1800 мг	1704,63	511,39
Липотиоксон	ФармФирма «Сотекс»	Амп. 25 мг/мл, 12 мл	5	(6 амп.) 1800 мг	409,86	491,83
Эспа-Липон	Эспарма ГмбХ	Амп. 25 мг/мл, 12 мл	10	(6 амп.) 1800 мг	792,86	475,71
Эспа-Липон	Эспарма ГмбХ	Амп. 25 мг/мл, 24 мл	5	(3 амп.) 1800 мг	740,40	444,42
Липотиоксон	ФармФирма «Сотекс»	Амп. 25 мг/мл, 24 мл	5	(3 амп.) 1800 мг	712,80	427,68
Тиолипон	Биосинтез	Амп. 30 мг/мл, 10 мл	10	(6 амп.) 1800 мг	310,50	186,30
Октолипен	Фармстандарт-УфаВИТА	Амп. 30 мг/мл, 10 мл	10	(6 амп.) 1800 мг	299,43	179,66

формы тиоктовой кислоты препаратов, созданных с применением старых технологий и не имеющих подобных исследований, составит 1800 мг. Таким образом, **одна** таблетка Тиоктацида® БВ по своей клинической эффективности соответствует **трем таблеткам** генерика в дозе 600 мг или шести таблеткам генерика в дозе 300 мг.

Клинико-экономический анализ применения препаратов тиоктовой кислоты

Нами был проведён фармакоэкономический анализ минимизации и эффективности затрат при применении

Таблица 3

Отобранные для анализа препараты тиоктовой кислоты

Торговое наименование	Фирма	Стоимость, руб./сут.
Пероральные формы (использовали предельную розничную цену)		
Тиоктацид БВ	Меда Фарма ГмбХ и Ко. Кг	67,58
Тиогамма	Верваг Фарма ГмбХ и Ко. Кг	33,71
Октолипен	Фармстандарт-Лексредства	21,51
Тиолепта	Канонфарма продакшн	33,56
Эспа-Липон	Эспарма ГмбХ	31,96
Инфузионные формы (использовали предельную оптовую цену)		
Тиоктацид 600 Т	Меда Фарма ГмбХ и Ко. Кг	848,79
Тиогамма	Верваг Фарма ГмбХ и Ко. Кг	511,39
Эспа-Липон	Эспарма ГмбХ	444,42
Липотиоксон	ФармФирма «Сотекс»	427,68

Таблица 4

Расчёт стоимости достижения терапевтически эффективного уровня в плазме по NNT

Пероральные препараты	Стоимость, руб./сут	Эффективность, выраженная в NNT	Затраты на достижение эффективного уровня в плазме, руб./сут
Тиоктацид БВ	67,58	1	67,58
Эспа-Липон (обычная форма)	31,96	2,7	86,29
Тиолепта (обычная форма)	33,56	2,7	90,61
Тиогамма (обычная форма)	33,71	2,7	91,02

препаратов тиоктовой кислоты у больных диабетической полиневропатией.

Информация о стоимости препаратов была взята из государственного регистра предельных отпускных оптовых и розничных ценах на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты (ЖНВЛП) от 15.01.2011 г. по региону «Москва». Для пероральных лекарств мы использовали предельную розничную цену, а по инфузионным — оптовую (табл. 2).

Учитывая длительность (до 4-х лет) поддерживающей патогенетической терапии ТК и, соответственно, плохой приверженности больных к двукратному приёму, для дальнейшего анализа мы отобрали препараты с кратностью приёма один раз в сутки. Меньшее время для приготовления инфузионного раствора наиболее предпочтительно для стационара, поэтому для анализа мы отобрали препараты, которых потребуется всего 3 ампулы в сутки (табл. 3).

Как видно из табл. 3, наименьшей стоимостью обладают пероральный препарат Эспа-Липон 600 мг (Эспарма ГмбХ) и инфузионный Липотиоксон в ампулах по 25 мг/мл 24 мл (ФармФирма «Сотекс»).

Однако, если у инфузионных препаратов ТК биодоступность является максимальной и терапевтический эффект сравним, то при пероральном приёме разница в биодоступности (рис. 1) и интериндивидуальная вариабельность (рис. 2) [7] обычной формы — 59 %, по сравнению с формой таблеток быстрого высвобождения — 22 % (Δ абсолютного снижения вариабельности = 37 %), отражается на терапевтическом эффекте.

При расчёте количества больных, которых необходимо пролечить разными пероральными формами препаратов ТК для того, чтобы достичь терапевтической эффективности в популяции, воспользуемся показателем NNT (Number Needed to Treat) равному 1 ÷ Δ абсолютного снижения вариабельности в плазме крови.

NNT = 1 : 0,37 = 2,7, т. е., чтобы достичь терапевтического уровня в плазме крови и эффективно пролечить такое же количество больных в популяции обычной формой ТК, необходимо в 2,7 раз больше препарата, а, соответственно, и затрат. При наложении полученного показателя NNT на цены мы получим следующие значения (табл. 4).

Как видно из табл. 4, наименьшими затратами для достижения терапевтически эффективного уровня в плазме крови обладает Тиоктацид® БВ.

Таким образом, Тиоктацид® БВ — эффективная и экономически выгодная терапия в перерасчете на суточную дозу. При невозможности назначить внутривенно альфалипоевую кислоту и альтернативном назначении Тиоктацида® БВ 600 мг, экономия средств стоимости терапии составит:

- 23,44 рубля в сутки по сравнению с назначением Тиогаммы 600 мг и 18,71 рубля по сравнению с назначением Эспа-Липона 600 мг;
- 23,03 рубля в сутки по сравнению с назначением Тиолепты 300 мг.

Основные выводы

- Разница в биодоступности и высокая вариабельность концентрации в плазме крови пероральных препаратов тиоктовой кислоты не позволяет говорить об их взаимозаменяемости.
- Рандомизированные контролируемые клинические исследования тиоктовой кислоты были проведены с использованием препарата Тиоктацид®, имеющего эталонный тест на растворимость и наименьшую интериндивидуальную вариабельность уровня в плазме крови, поэтому экстраполяция полученных клинических данных на другие препараты тиоктовой кислоты неправомочна.
- В мета-анализе исследований, посвящённых инфузионной терапии диабетической полиневропатии показано, что в группе плацебо улучшение наступило у 36,9 % пациентов против 52,7 % в группе Тиоктацида® Т.
- Суточная доза Тиоктацид® 600 мг является наиболее оптимальной в соотношении польза/риск.
- Долговременная терапия препаратом Тиоктацид® БВ уменьшает невропатический дефицит, тем самым, снижая риск развития синдрома «диабетической стопы» и ампутации конечности.
- Экономия средств в случае альтернативного назначения таблеток альфа-липоевой кислоты при невозможности внутривенного в ведения: 1 таблетка Тиоктацида® БВ по своей клинической эффективности соответствует 3 таблеткам генерика в дозе 600 мг или 6 таблеткам генерика в дозе 300 мг.
- Тиоктацид® БВ за счёт своей биодоступности и снижения уровня вариабельности препарата в крови обладает наименьшими эффективными затратами.

Литература

1. *Ametov A., Barinov A., O'brien P., Dyck P. J., herman R., lLitchy W. J. et al.*, the SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha–lipoic acid: The SYDNEY Trial.//Diabetes Care 2003; 26:770—776.
2. *Benbow S. J., Wallymahmed M. E., MacFarime I. A.* Diabetic peripheral neuropathy and quality of life.//QJMed, 1998, v 91, 733—737
3. *Bierhaus A., Chevion S., Chevion M. et al.* Advanced glycation end product-induced activation of NF-kB is suppressed by a-lipoic acid in cultured endothelial cells.//Diabetes. 1997, vol 46, 1481—1490
4. *Forsblom C. M., Sane T., Groop P-H. et al.* Risk factors for mortality in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4.//Diabetologia, 1998, v 41, 1253—1262
5. *Kihara M., Low P. A.* Impaired vasoreactivity to nitric oxide in experimental diabetic neuropathy.//Experimental Neurology, 1995, vol 132, 180—185
6. *Low P. A., Nickander K. K., Tntschler H. J.* The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy.//Diabetes, 1997, vol 46, suppl 2,38—42
7. MMW Special № 223 with Copyright Urban @ Vogel GmbH, Munchen, Germany, 2008
8. MMW Special, Munch. med. Wschr. 1999, 141: page 2
9. *Nagamatsu M., Nickander K. K., Schmelzer J. D. et al.* Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy.//Diabetes Care, 1995, vol 18, 1160—1167
10. *Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al.* Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thiotic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy.//Free Radic Res 1999; 31, (3): 171—9
11. *Sies H.,* Ed. Oxidative stress. Oxidants and antioxidants. L Academic Press, 1991
12. *Ziegler D.* Glycemic control. In «Textbook of diabetic neuropathy».//Ed. Gries F. A. et al. — Thieme. 2003; 91—96.
13. *Ziegler D.* Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy.//Treat Endocrinol. 2004; 3: 1—17.
14. *Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al.* Oral Treatment With Alpha-Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneurophathy — The SYDNEY-2 Trial.//Diabets Care 2006, 29:2365—2370
15. *Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. J., Meissenr HPLObisch M., Schutte K. et al.,* the ALADIN Study Group. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha–lipoic acid. A 3–week multicentre randomised controlled trial (ALADIN study).//Diabetologia 1995; 38:1425—1433.
16. *Ziegler D., Low P. A., Boulton A. J. M. et al.* Effect of a 4-year Antioxidant Treatment with alpha-Lipoic Acid in Diabetic Polyneurophathy: The NATHAN-1 Trial. Abstract Number: 0007-OR, vorgestellt beim 67 th ADA Kongress in Chicago, 22. Bis 26. Juni 2007
17. *Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al.* Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis.//Diabetic Medicine. 2004; 21: 114—121.
18. *Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al.* α-Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current evidence from clinical trials.//Exp.Clin. Endocrinol Diabetes. 1999; 107: 421—430.
19. *Аметов А. С.* Рекомендации по лечению диабетической невропатии в России.//РМЖ, Том 18, № 14, 2010 г., стр. 869—878
20. *Аметов А. С., Строков И. А.* Диабетическая полинейропатия настоящее и будущее.//Российские медицинские вести, 2001, Том 4, № 1, стр. 35—40
21. *Аметов А. С., Строков И. А., Баринов А. Н. и др.* Альфа-липоевая кислота в лечении симптомной диабетической полиневропатии: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial//Фарматека. 2004; 11: 88: 69—73.
22. *Дедов И. И., Шестакова М. В.* Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Москва, 2007, II дополненное издание.
23. *Левин О. С.* Полиневропатии. — МИА-2005. –С.161—221
24. Российский статистический ежегодник. 2009: Стат.сб./Росстат. — М., 2009. — 795 с., Госкомстат РФ, 2009 г. www.gks.ru
25. *Строков И. А., Баринов А. Н., Новосадова М. В. и др.* Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии.//Неврологический журнал. 2000; 5: 14—19.
26. *Строков И. А., Манухина Е. Б., Бахтина Л. Ю. с соавт.* Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полиневропатией: эффект антиоксидантной терапии.//Бюлл экспер биол и мед, 2000, № 10, стр. 437—442

Фармакоэкономическое сравнение базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа

А. С. Колбин

Санкт-Петербургский государственный университет

Сахарный диабет (СД) был и остаётся одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения во всем мире. По данным Международной Федерации по диабету (IDF), в настоящее время этим заболеванием в мире страдает почти 285 миллионов человек, а к 2030 г. эта цифра возрастёт до 438 млн [1], при этом 85—90 % пациентов составляют больные СД 2 типа [2]. СД 2 типа является пятой среди ведущих причин смерти в мире [3], причём 80 % пациентов умирают от сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Актуальна эта проблема и для нашей страны, в которой по данным Российского регистра на 1 января 2010 г. было зарегистрировано почти 2,8 млн больных СД 2 типа.

Результаты исследования UKPDS убедительно продемонстрировали необходимость оптимального гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа с целью профилактики развития и прогрессирования поздних осложнений СД: при снижении уровня HbA_{1c} всего на 1 % было получено снижение риска развития инфаркта миокарда на 14 %, поражения периферических сосудов на 43 %, риска развития микрососудистых осложнений на 37 %, смертности от СД на 21 % [5]. Принятый в 2009 году совместно ADA и EASD Консенсус по ведению пациентов с СД 2 типа с момента диагностики заболевания рекомендует снижение уровня HbA_{1c} как можно ближе к норме (<7 %) при условии отсутствия гипогликемических состояний [6]. Принципиальным в алгоритме лечения СД 2 типа является своевременное назначение инсулина как наиболее эффективного сахароснижающего препарата и дальнейшая интенсификация инсулинотерапии путём адекватного увеличения дозы базального инсулина и добавления при необходимости прандиального инсулина (базально-болюсная терапия). В последнее время количество больных, получающих инсулин, увеличивается, что сказывается не только на возрастающем качестве лечения, но и на расходах государства.

Интенсификация лечения неминуемо ведёт к возрастанию затрат на него, вместе с тем очевидно, что вложение средств в эффективные методы лечения СД 2 типа замедлит появление более затратных осложнений. Чем раньше начинается инсулинотерапия, тем большей экономической эффективности можно достичь. Так, если расходы общественного здравоохранения, включающие применение эффективных препаратов инсулина, у больных со «стажем» СД 2 типа менее 9 лет принять за 100 %, то аналогичный подсчёт для пациента, у которого диагноз установлен более 9 лет назад, приведёт к возрастанию расходов на 50 % из-за лечения тяжёлых осложнений [7].

Вместе с этим существует ряд причин, по которым инсулинотерапия у больных СД 2 типа назначается существенно позже, чем это необходимо для профилактики поздних осложнений, что, к сожалению, характерно для отечественного практического здравоохранения. В США процесс перевода больных на инсулин при неэффективности таблетированного лечения короче и коррелирует с уровнем декомпенсации СД 2. Так, он составляет 17,0, 13,9 и 11,3 мес. для больных с уровнем HbA_{1c} <8 %, 8—9 % и 9 % соответственно [8]. У больных в Германии, обученных в «Школах диабета», получающих эффективную терапию для контроля СД 2, в том числе и инсулины, время от постановки диагноза до появления осложнений заболевания составляет в среднем 14,82 лет (анализ более 161 тыс. больных за 25-летний период наблюдения) [9]. Этот желаемый показатель остаётся целевым индикатором для многих других стран, свидетельствующим о том, что вложения средств сейчас в инсулины оборачивается сохранением ресурсов на перспективу из-за меньшего числа дорогостоящих осложнений.

Наиболее значимыми препятствиями для своевременной инсулинизации являются опасения по поводу развития гипогликемии, ощущение сложности инсулинотерапии и т. д. [10]. Гипогликемические состояния накладывают серьёзный отпечаток на качество жизни больных и уменьшают приверженность больных к лечению, вынуждают использовать меньшие, недостаточно эффективные дозировки и нивелируют усилия, направленные на предупреждение осложнений [11]. Возникающий после гипогликемии страх её повторения заставляет большинство больных СД 2 типа (63 %) изменять своё привычное поведение, что сказывается на качестве жизни [12]. Одним из способов преодоления этих традиционно лимитирующих инициацию и интенсификацию инсулинотерапии факторов является внедрение в клиническую практику аналогов инсулина, обладающих новыми фармакокине-

тическими и фармакодинамическими свойствами в связи с изменениями строения молекулы человеческого инсулина. Эти высокотехнологичные препараты имеют существенные клинические преимущества перед генно-инженерными формами инсулина. Анализ применения аналогов инсулина в Европе показывает существенный рост за последние 3 года в лечении СД 2 типа — в Германии на 8,5 % (всего 56,1 % всех инсулинов при этом типе заболевания), в Великобритании — на 5 % (83 %), во Франции — 6,3 % (88,5 %) [13]. Ключевыми факторами роста потребления аналогов инсулина считаются: недостаточный контроль заболевания с помощью пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), особенно глинидов, ингибиторов альфа-глюкозидазы и сульфонилмочевины второго поколения, а также генно-инженерных базальных инсулинов [14]. Последний пункт требует особого внимания, поскольку управление СД 2 типа с помощью генно-инженерных инсулинов сложнее, чем аналогами и титрование дозы или изменения диеты могут приводить к нежелательным гипогликемическим состояниям. Так, например, в испанской Каталонии причиной госпитализации 23 % больных с СД 2 типа является именно тяжёлая гипогликемия, что наносит существенный урон бюджету общественного здравоохранения [15]. Это, безусловно, меньше, чем при лечении ПССП, где только 15,3 % больных испытывают гипогликемии большей частью лёгкие, но в этом случае и не достигается компенсация СД 2 типа (7,9 % компенсации против 14 % при применении генно-инженерных инсулинов в течение полугода) [16, 17].

Хорошо известно, что затраты на лечение больных СД 2 типа с макрососудистыми осложнениями в 2—3 раза выше, чем на лечение пациентов с аналогичными проблемами без этого заболевания [18]. Рост затрат прямо пропорционален ухудшению гликемического контроля и прогрессированию осложнений [19]. Примерная стоимость инфаркта миокарда, инсульта, поражения глаз значительно превышает затраты на эффективный контроль СД 2 типа [20]. При этом косвенные затраты, связанные с потерей производительности труда, так же велики, как и прямые [17].

В настоящее время активно применяются базальные аналоги инсулина-гларгин и детемир. Инсулин гларгин применяется один раз в сутки, что обеспечивает базальный уровень инсулина в течение 24 часов [21, 22]. Плавный беспиковый профиль действия инсулина гларгин позволяет максимально имитировать физиологическую базальную секрецию инсулина, что значительно снижает риск гипогликемий и вариабельность концентраций глюкозы в течение суток по сравнению с НПХ-инсулином. Инсулин детемир эффективен при СД 2 типа, но для эффективного контроля заболевания его среднесуточные дозы должны быть выше, чем инсулина гларгин [23].

Стоимостные аспекты применения инсулина гларгин и инсулина детемир являются предметом дискуссий [24]. Прямое сравнение утилитарных стоимостей препаратов не даёт ответа на вопрос об экономичности той или иной программы лечения в отрыве от его результатов. Согласно зарубежной статистике, независимо от системы возмещения за инсулин, государственная или страховая, программа инсулинотерапии с помощью гларгина стоит дешевле, нежели с использованием детемира. Так, в Испании, Венгрии, Аргентине, Германии, Великобритании ежегодное сохранение стоимости в случае использования гларгина вместо детемира даёт экономию бюджета в 36—39 % [25—28].

Прямое сравнение двух режимов инсулинотерапии аналогами было проведено в исследовании *Rosenstock J. et al.* [29]. В течение 52 недель больные СД 2 типа в дополнение к сопоставимой терапии ПССП получали инсулин гларгин один раз в сутки либо инсулин детемир два раза в сутки (55 % от числа получавших препарат) либо инсулин детемир один раз в день (45 %). Дозы инсулинов, рассчитанные на конец исследования, составили — для гларгина 0,44 МЕ/кг, для детемира 1,0 МЕ/кг и 0,52 МЕ/кг соответственно. Расчётные средние значения массы тела для группы инсулина гларгина по окончании исследования — 91,1 кг, для детемира — 91,1 кг и 89,7 кг соответственно. Дозировка гларгина рассчитана как 40,08 МЕ (0,44 МЕ/кг х 91,1 кг), а детемира как 71,09 МЕ (0,52 МЕ/кг х 89,7 кг х 0,45 + 1,0 МЕ/кг х 91,1 кг х 0,55). Следовательно, средняя расчётная суточная доза гларгина меньше, чем для детемира, на 31 МЕ.

Последние данные, полученные для медицинских служб Канады, устанавливают следующие целевые ежедневные дозировки инсулина гларгин для однократного введения в сутки и инсулина детемир для двукратного — 47,2 ЕД и 80,4 ЕД соответственно [30]. При этом стоимость лечения осложнений одинакова для этих групп пациентов, а вот стоимости собственно инсулинотерапии существенно различаются. Так, программа лечения инсулином гларгин (прямые расходы) на 10,4 % меньше, чем инсулином детемир (различные режимы введения). При проведении анализа чувствительности для 5-и 10-летнего горизонтов с уровнем дисконтирования в 3 % подтверждены ценовые преимущества инсулина гларгин по сравнению с инсулином детемир (разница составляет 15,9 и 13,4 % соответственно). Сходные данные получены в США по результатам мета-анализа 23 рандомизированных клинических исследований, где у больных СД 2, не получавших ранее инсулин, зафиксировано практически одинаковое снижение HbA_{1c} но при этом для инсулина детемир понадобились большие (на 40,7 % в сравнении с инсулином гларгин) дозировки [31]. Ещё в одном прямом исследовании средняя дозировка инсулина гларгин с учётом среднего веса больных, была меньше на 43 %, чем инсулина детемир [32].

Подобные различия в потребности этих препаратов исследователи объясняют их различной фармакокинетикой, прежде всего более длительным эффектом инсулина гларгин в сравнении с таковым инсулина детемир [33]. Клиническое значение некоторой большей прибавки в весе у больных, получающих инсулин гларгин, неизвестно [34]. Во всяком случае, считается, что существенного влияния на качество жизни и последующий прогноз эта прибавка не оказывает [35].

Экономическое сравнение прямых расходов для двух режимов инсулинотерапии сделано методом «минимизации стоимости», поскольку результаты эффективного контроля СД 2 при лечении этими базальными аналогами инсулина достоверно не различаются. Расчёт стоимости для инсулина гларгин проводился по ценам Лантус®СолоСтар®, 1500 МЕ (Производитель Санофи-авентис, Дойчланд ГмбХ, упаковщик ЗАО Санофи-авентис Восток, Россия), для инсулина детемир — по стоимости Левемир®ФлексПен®, 1500 ЕД (Ново Нордиск, Дания), зафиксированных в аукционах по г. Москве на 2011 г. [36]. Утилитарная стоимость инсулина Левемир®ФлексПен® меньше, чем инсулина Лантус®СолоСтар®, на 42,9 % (табл. 1). Вместе с тем при расчёте стоимости суточной дозы с учётом потребности в препаратах существенных различий между инсулином гларгин и инсулином детемир не выявлено (табл. 1, рис. 1).

Для уточнения правильности приведённых расчётов произведён мета-анализ по соотношению дозировок инсулина гларгин и инсулина детемир в исследованиях, в которых имеются сведения о дозировке без учёта массы тела (табл. 2) [32, 37]. «Вес» исследования определён по процентному отношению количества больных, принявших в нём участие, к общему количеству больных в этих исследованиях, принятом за 100 %. Средневзвешенная суточная дозировка препарата рассчитана по формуле:

$$\textbf{Доза}_{\textbf{ср}} = \textbf{Доза}_1 \times \textbf{B}_1 + \textbf{Доза}_2 \times \textbf{B}_2 + \textbf{Доза}_3 \times \textbf{B}_3, \text{ где}$$

$Доза_{ср}$ — *средневзвешенная доза*;
$Доза_1$ — *доза препарата в соответствующем исследовании;*
B_1 — *процент (частота) больных в соответствующем исследовании по отношению к общему числу больных в трёх исследованиях.*

Расчёты показывают, что для эффективного контроля СД 2 необходимо на 1 единицу инсулина гларгин прогнозировать 1,82 ЕД инсулина детемир. С учётом стоимости 1 МЕ инсулина гларгин в 2,4 руб., а 1 ЕД инсулина детемир в 1,37 руб., соотношение цен за эквипотентное количество препаратов составит 2,40 руб. и 2,49 руб. соответственно. Таким образом, подтверждается, что, несмотря на большую утилитарную стоимость инсулина гларгин, реальная стоимость лечения гларгином и детемиром практически одинакова.

Таблица 1

Экономическое сравнение двух режимов базальной терапии аналогами инсулина при СД 2

Источник	Лантус®СолоСтар®, 1500 МЕ 3 600 руб., стоимость 1 МЕ — 2,4 руб.	Левемир®ФлексПен®, 1500 ЕД. 2 057 руб., стоимость 1 ЕД — 1,37 руб.
Rosenstock J. **[29]**		
Суточная доза (ЕД)	40,08	71,09
Стоимость суточной дозы (руб.)	96,19	97,39
Количество шприц-ручек на 1 месяц лечения (шт./пациент)	4	7,1
Стоимость на 1 месяц лечения (руб.)	2 885,7	2 921,7
Разница в стоимости на 1 месяц лечения (руб./пациент)		+36,0
Guillermin A-L **[30]**		
Суточная доза (ЕД)	47,2	80,4
Стоимость суточной дозы (руб.)	113,3	110,1
Количество шприц-ручек на 1 месяц лечения (шт./пациент)	4,7	8,0
Стоимость на 1 месяц лечения (руб.)	3 399	3 303
Разница в стоимости на 1 месяц лечения (руб./больной)	+96,0	
Swinnen S. G. **[32]**		
Суточная доза (ЕД)	43,1	76,3
Стоимость суточной дозы (руб.)	103,6	104,5
Количество шприц-ручек на 1 месяц лечения (шт./больной)	4,3	7,6
Стоимость на 1 месяц лечения (руб.)	3 108	3 135
Разница в стоимости на 1 месяц лечения (руб./больной)		+27,0

Таблица 2

Экономическая оценка аналогов инсулина по соотношению средних суточных дозировок

№	Исследование	«Вес» исследования (%)	Средняя суточная доза инсулина гларгин, введение 1 раз в сутки (МЕ/кг)	Средняя суточная доза инсулина детемир, введение 2 раза в сутки (ЕД./кг)	Средневзвешенная суточная доза инсулина гларгин (МЕ/кг)	Средневзвешенная суточная доза инсулина детемир (ЕД/кг)
1	*Rosenstock J.* [29]	24,28	0,44	1,00	0,51	0,93
2	*Hollander P.* [37]	13,65	0,59	0,95		
3	*Swimmen S. G.* [32]	62,07	0,52	0,90		
Соотношение					1	1,82

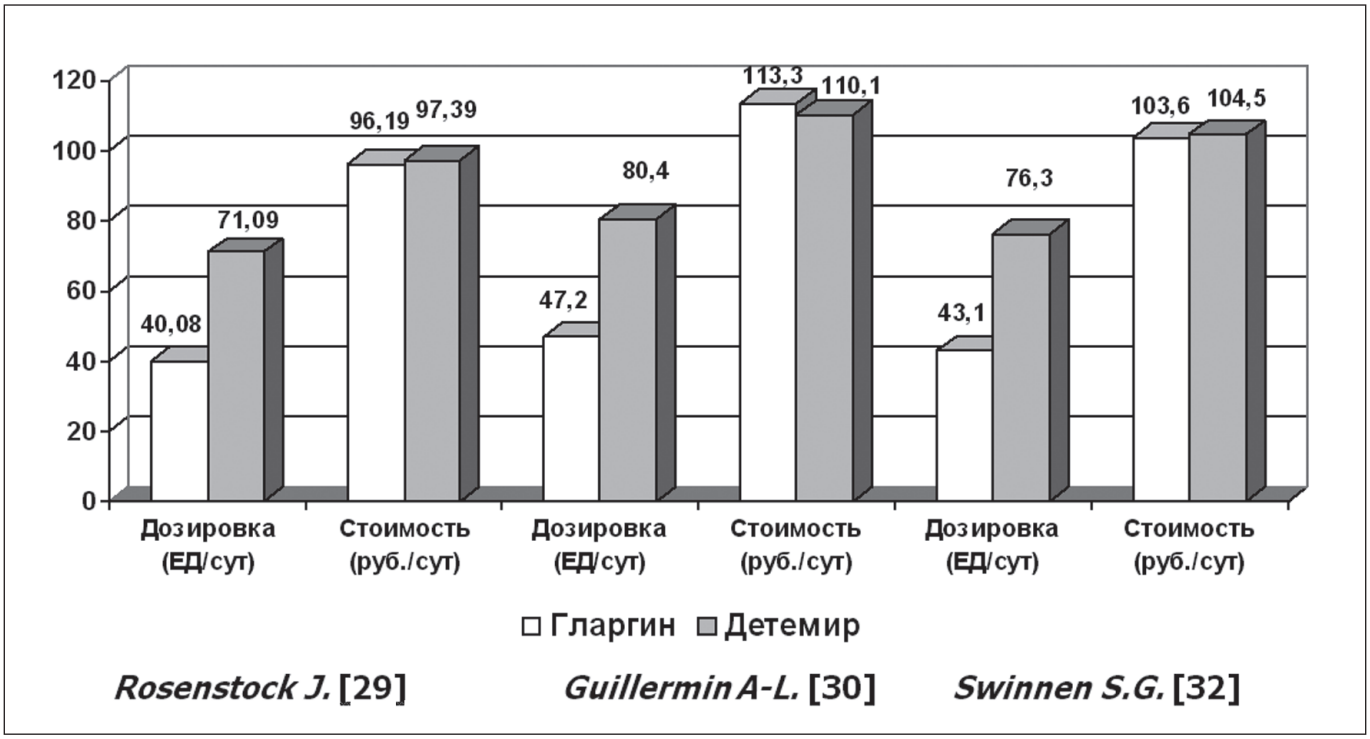


Рис. 1. Соотношение среднесуточных дозировок и их стоимости при сравнении инсулинов гларгин и детемир для лечения сахарного диабета 2 типа

Для повышения эффективности инсулинотерапии к базальным аналогам со временем добавляется прандиальный аналог инсулина (ультракороткого действия) — к гларгину-глулизин, к детемиру-аспарт. Анализ дозировок в случае перехода на интенсифицированный режим инсулинотерапии, произведённый нами ранее, показал, что для контроля СД 2 количество ЕД инсулинов глулизин и аспарт совпадает, в то же время, сохраняется различие между дозами гларгина и детемира [38]. Именно поэтому прямые расходы (на фармакотерапию) при использовании схем инсулин гларгин + инсулин глулизин и инсулин детемир + инсулин аспарт не различаются, несмотря на меньшие утилитарные стоимости детемира и аспарта.

Основные выводы

1. Аналоги инсулина являются эффективным средством контроля СД 2 типа при показанной инсулинотерапии.

2. Утилитарная стоимость (стоимость упаковки) детемира меньше, чем гларгина. Однако, клинико-экономический анализ не выявил экономических преимуществ инсулина детемир, вследствие необходимости бóльших дозировок для контроля сахарного диабета 2 типа в сравнении с инсулином гларгин.

3. Учёт полученных результатов по сравнительной фармакоэкономике аналогов инсулина позволит оптимизировать затраты на проводимую инсулинотерапию у больных СД 2 типа.

Ограничения исследования. Расчёты произведены на основании рандомизированных клинических исследований с использованием цен одного аукциона по г. Москве.

Литература

1. IDF (International Diabetes Federation). Diabetes Atlas 4 th Edition. 2009
2. *Stumvoll M., Goldstein B., van Haeften T.* Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy//Lancet. 365;9467:1333—1346.
3. *Roglic G., Unwin N., Bennett P.H. et al.* The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000//Diabetes Care. 2005; 28:2130—2135
4. *Gray R.P., Yudkin J.S.* Cardiovascular disease in diabetes mellitus. In *Textbook of Diabetes* 2 nd Edition, 1997. Blackwell Sciences
5. *Stration M., Adlet A.I., Neil H.A. et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35)//BMJ. 2000; 321:405—412
6. *Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes//Diabetes Care. — 2009;32 (1):193—203.
7. DIAPS Study group. DIAPS 79, preliminary report of an observational study of cost of type 2 diabetes mellitus treatment//Value in Health. 2010; 13 (7): A285.
8. *Qiu Y., Fu A.Z., Radican L.* Time to add-on medication use for patients with type 2 diabetes mellitus (T2 DM) who failed metformin monotherapy//Value in Health. 2010; 13 (7): A299.
9. *Frenzel A., Reuter A.* Learning from disease management programs: how medical treatments and quality of diabetic care (type II) in Germany are directly and indirectly improved by DMPS//Value in Health. 2010; 13 (7): A300.
10. *Larme A.C., Pugh J.A.* Attitudes of primary care providers toward diabetes: barriers to guideline implementation//Diabetes Care. 1998; 21:1391—1396.
11. *Sorngard H., Lagging E., Lindh A., Jorgensen L.* Health related quality of life and EQ-5 D utilities in a typy 2 Diabetes population: results from a Swedish survey//Value in Health. 2010; 13 (7): A296.
12. *Gwaltney C., Martin M.L., Gruenberger J.B.* Type 2 Diabetes patient perspectives on hupoglycemia//Value in Health. 2010; 13 (7): A297.
13. *Holz B., Schroder-Bernardi D., Kostev K.* Prevalence and outcome of insulin analogue treatment comparing Germany, UK, and France//Value in Health. — 2010; 13 (7): A285.
14. Hammer H., Dippel F.W., Kostev K., Kotowa W. Predictors for the initiation of a basal supported oral therapy (BOT) in type 2 diabetic patients under real life conditions in Germany//Value in Health. — 2010; 13 (7): A285.
15. *Ramirez de Arellano A., Linder L., Alvarez C. et al.* Hospitalization for severe hypoglycemias in patients with diabetes mellitus in Spain//Value in Health. — 2010; 13 (7): A283.
16. *Hu S.L., Sun F., Xu Z.R.* A cross-sectional study on glycemic control and adverse events in type 2 diabetes mellitus patients treated with oral antidiabetic drugs in China//Value in Health. — 2010; 13 (7): A283.
17. Шестакова М.В., Халимов Ю.Ш., Новиков В.И., Белоусов Д.Ю., Колбин А.С. Клинико-экономический анализ инсулина гларгин при сахарном диабете типа 2//Клин фарм и терапия. — 2009; 18 (2):92—96.
18. *Jaffiol C.* Current management of type 2 diabetes in France//Bull Acad Natl Med. — 2009;193 (7):1645—1661
19. *Brown J.B., Pedula K.L., Bakst AW.* The progressive cost of complications in type 2 diabetes mellitus//Arch Intern Med. 1999; 159: 1873—1880
20. *Аринина Е.Е., Куликов А.Ю.* Обзор зарубежных клинических исследований программы LEAD и результаты фармакоэкономического анализа монотерапии сахарного диабета 2 типа лираглутидом и глимепиридом в исследовании LEAD-3//Фармакоэкономика. — 2010; 3 (2): 29—38
21. *Lepore M., Pampanelli S., Fanelli C. et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro//Diabetes. 2000; 49: 2142—2148.
22. *Lepore M., Pampanelli S., Fanelli C. et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro//Diabetes. 2000; 49: 2142—2148.
23. *Luzio S.D., Beck P., Owens D.R.* Comparison of the subcutaneous absorption of insulin glargine (Lantus) and NPH insulin in patients with type 2 diabetes//Horm Metab Res. 2003; 35:434—438
24. *Куликов А.Ю., Аринина Е.Е.* Фармакоэкономический анализ терапии сахарного диабета аналогами инсулина длительного действия//Фармакоэкономика. — 2010; 3 (1): 26—30
25. *Guisasola A., Llorente C., Rubio-Terres C.* Cost analysis of type 2 diabetes mellitus treatment with glargine insulin or detemir insulin in Spain//Rev Esp Econ Salud. 2008; 7:150—151
26. *Pichon-Riveire A., Caporale J.E., Augustovski F. et al.* Cost comparison of insulin glargine and insulin detemir in Type 2 diabetes mellitus in Argentina: A trial based on probabilistic model//Value in Health. 2008; 11 (6): Abstract234
27. *Evans M., Owens D., Carroll D., Keech M.* Cost savings in type 2 diabetes with insulin glargine compared with insulin detemir in th UK//Abstr. 2016-PO. ADA 69 th Sci Sess., 2009, New Orleans, USA
28. *Pscherer S., Dietrich E.S., Dippel F.-W., Neilson A.R.* Comparison of one-year sosts of type 2 diabetes treatment with insulin glargine or insulin detemir in a basal supported oral therapy in Germany//Int J Clin Pharm Ther. 2010; 48 (2): 129—137
29. *Rosenstock J., Davies M., Home P.D. et al.* A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes//Diabetologia. 2008;51 (3):408—416.
30. *Guillermin A-L., Samyshkin Y., Wrigght D., Nguyen T.* Modeling the lifetime costs of insulin glargine and insulin detemir in type 1 and type 2 diabetes patients in Canada: a meta-analysis and cost-minimization analysis//J Med Econom. 2011; 14 (2):207—216
31. *Dailey G., Admane K., Owens D.* Comparing insulin glargine (GLAR) with insulin detemir (DET) — effects of A1 c lowering on weight change and insulin dose in patients with type 2 diabetes//Abstr. 480-P. ADA 69 th Sci Sess., 2009. New Orleans, USA
32. *Swinnen S.G., Snoek F.J., Dain M.P. et al.* Rationale, design, and baseline data of the insulin glargine (Lantus) versus insulin detemir (Levemir) Treat-To-Target (L2 T3) study: A multinational, randomized noninferiority trial of basal insulin initiation in type 2 diabetes//Diabetes Technol Ther. 2009;11 (11):739—773.
33. *Porcellati F., Rosetti P., Busciantella N.R. et al.* Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-action insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes: a double blind, randomized, crossover study//Diab Care. 2007; 30:2447—2452
34. Canadian Agency for Drug and Technologies in Health (CADTH). CEDAC final recommendation — Insulin Detemir resubmission #2 — Indication: Type 1 or Type 2 Diabetes mellitus in adults, 2009
35. *Cameron C.G., Bennet H.A.* Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus//CMAJ 2009;180:400—407.
36. http://www.goszakupki.ru, 13 сентября 2010 г.
37. *Hollander P., Cooper J., Bregnhoj J. et al.* A 52-week, multinational, open-label, parallel group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes//Clin Ther 2008; 30:1976—1987
38. *Колбин А.С.* Фармакоэкономика базально-болюсной инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа//Клин фармакол терапия. 2011; 20 (1): 92—96

Прогнозирование влияния статинов на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний

Д. Ю. Белоусов[1], Е. В. Афанасьева[1], А. С. Бекетов[1], Ю. Б. Белоусов[2]

[1] — *Центр фармакоэкономических исследований, г. Москва*
[2] — *Российский государственный медицинский университет, г. Москва*

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — это одна из самых острых медико-социальных проблем российского общества. ССЗ до сих пор остаются основной причиной смерти, несмотря на то, что за последние три года в России смертность от ССЗ в целом по регионам снизилась на 7,5 %. Общественное бремя ССЗ будет расти за счёт увеличения доли пожилых людей в популяции и стоимости лечения.

В РФ, где ССЗ на почве атеросклероза приобрели характер эпидемии, рост числа фатальных осложнений атеросклероза остаётся одной из самых актуальных и нерешённых задач [23, 28—30, 42].

Известно, что уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП) является одним из основных факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС), при этом его роль значима как у мужчин, так и у женщин без предшествующей патологии коронарных сосудов [9, 10, 17, 22], а снижение уровня холестерина в крови хорошо коррелирует с уменьшением риска сердечно-сосудистых событий [1, 7, 12].

Поскольку в многочисленных долгосрочных клинических и эпидемиологических исследованиях было показано, что терапия статинами сопровождается значительным (на 20—35 %) снижением риска заболеваемости и смертности от ССЗ [3, 4, 11, 13—16], в клинических рекомендациях указана необходимость использовать статины. Цель терапии — достижение целевого уровня ЛНП < 2,5 ммоль/л (в соответствии с рекомендациями ВНОК от 2009 г.) у всех пациентов высокого риска, к которым относятся больные с любыми клиническими проявлениями ИБС, атеросклерозом периферических артерий и артерий головного мозга, сахарным диабетом, а также с комбинацией других факторов риска, при которых вероятность развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в течение ближайших 10 лет по шкале SCORE составляет не менее 5 % [25].

Сегодня в России при проведении фармакотерапии врачу приходится решать проблему выбора препарата, однако очень часто учитывается только фактор цены, поэтому необходимы фармакоэкономические исследования статинов, результаты которых позволят оптимизировать как эффективность проводимой терапии, так и её стоимость.

Заполнить этот пробел пытается проведённое нами исследование.

В настоящей статье мы обобщаем результаты модельного фармакоэкономического анализа, оценивающего влияние статинов на прямые медицинские затраты, ассоциированные с ССЗ у лиц высокого риска при вторичной профилактики. Показаны результаты анализа за 1 и 5-летний период, что может представлять для лиц, принимающих решение, больший финансовый или политический интерес, чем прогноз на период дожития.

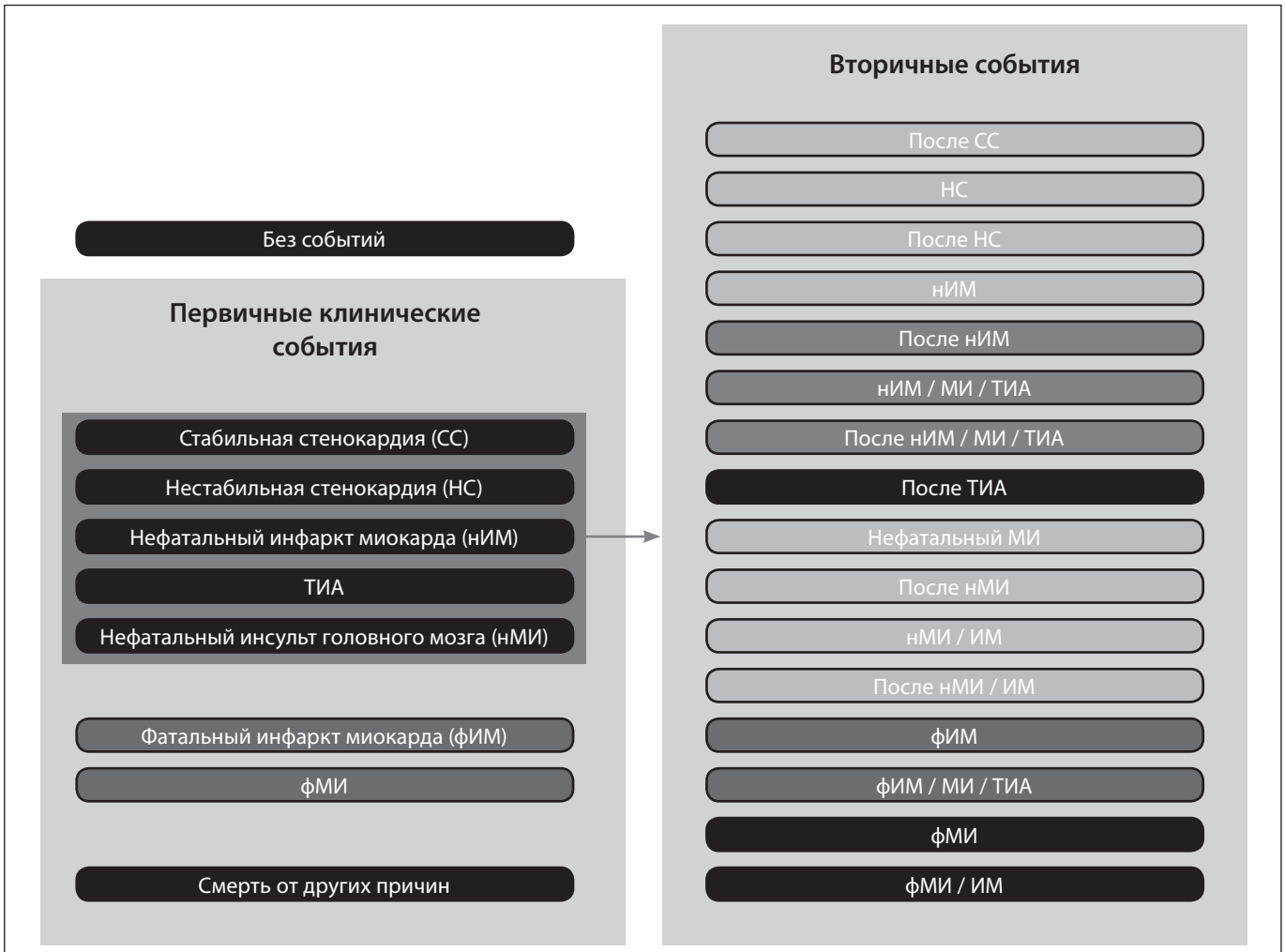
Целевой аудиторией данного анализа являются кардиологи, терапевты, лица принимающие решения о лекарственном обеспечении, специалисты по фармакоэкономике, экономике здравоохранения, страховые компании.

Цель настоящей работы

Оценить влияние использования различных статинов на прямые медицинские затраты у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в России.

Задачи исследования

- разработка методологии фармакоэкономического исследования;
- разработка Марковской модели для оценки исходов лечения;
- определение критериев исследуемой популяции пациентов;
- выбор препаратов сравнения по классу, МНН, тор-



Примечание. *ТИА — транзиторные ишемические атаки; ИМ — инфаркт миокарда; СС — стабильная стенокардия; НС — нестабильная стенокардия; нМИ — нефатальный инсульт головного мозга; нИМ — нефатальный инфаркт миокарда; фИМ — фатальный инфаркт миокарда; фМИ — фатальный инсульт головного мозга; МИ — инсульт головного мозга.*

Рис. 1. Марковская модель ССЗ

говому названию, и определение их стоимостной характеристики;
- расчёт прямых медицинских затрат на скорую, амбулаторную и стационарную медицинскую помощь различных ССЗ;
- описание сравниваемых альтернативных стратегий лечения — Сценариев;
- сравнение краткосрочной (1 год) экономической эффективности альтернативных стратегий (Сценариев) со стоимостью проводимой терапии;
- сравнение долгосрочной (5 лет) экономической эффективности альтернативных стратегий (Сценариев) со стоимостью проводимой терапии.

Методология исследования

При проведении фармакоэкономического анализа был использован применяемый в РФ Отраслевой стандарт «Клинико-экономического исследования» [31].

Были рассчитаны прямые медицинские затраты на использование медицинских ресурсов при оказании скорой, амбулаторной и стационарной помощи больным с ССЗ.

Для прогнозирования вероятности развития сердечно-сосудистых событий и ассоциированных с ними прямых медицинских затрат за определённый период времени при использовании различных терапевтических стратегий была разработана Марковская модель, которая была выбрана из-за длительного течения ССЗ. Её структура позволяет следующее:
- изучить несколько альтернативных стратегий лечения (Сценариев);
- рассмотреть разные периоды времени;
- оценить риски развития сердечно-сосудистых событий;
- провести дисконтирование полученных результатов.

Разработанная модель (рис. 1) включала четыре состояния здоровья:

Таблица *1*

Матрикс Марковской модели с переходом из одного состояния в другое

События	**приводит к**																			
	Без событий	**СС**	**НС**	**нИМ**	**ТИА**	**нМИ**	**фИМ**	**фМИ**	**После СС**	**После НС**	**После нИМ**	**нИМ/МИ/ТИА**	**после нИМ/МИ/ТИА**	**после ТИА**	**после нМИ**	**нМИ/ИМ**	**после нМИ/ИМ**	**фИМ/МИ**	**фМИ/ИМ**	**Смерть от других причин**
Без событий	■	■	■	■	■	■	■	■												■
СС			■	■			■		■											■
НС				■		■	■	■		■										■
нИМ				■			■				■					■			■	■
ТИА						■		■				■		■				■		■
нМИ						■		■				■			■			■		■
фИМ							■													
фМИ								■												
После СС			■	■			■		■											■
После НС				■		■	■	■		■										■
После нИМ				■			■				■					■			■	■
нИМ/МИ/ТИА												■	■			■		■	■	■
после нИМ/МИ/ТИА												■	■			■		■	■	■
после ТИА						■		■				■		■				■		■
после нМИ						■		■				■			■			■		■
нМИ/ИМ												■				■	■	■	■	■
после нМИ/ИМ												■				■	■	■	■	■
фИМ/МИ																		■		
фМИ/ИМ																			■	
Смерть от других причин																				■

Примечание. *ТИА — транзиторные ишемические атаки; ИМ — инфаркт миокарда; СС — стабильная стенокардия; НС — нестабильная стенокардия; нМИ — нефатальный инсульт головного мозга; нИМ — нефатальный инфаркт миокарда; фИМ — фатальный инфаркт миокарда; фМИ — фатальный инсульт головного мозга; МИ — инсульт головного мозга.*

1. без событий;
2. первичные клинические события;
3. последующие состояния (вторичные события);
4. смерть от других причин.

В табл. 1 показан матрикс Марковской модели с переходом из одного состояния в другое, который был использован при расчёте.

Смертность. Модель учитывает показатели смертности от всех причин (включая от ССЗ), рассчитанную по данным Росстата РФ (табл. 2) [24], а также смертность от причин, несвязанных с болезнями системы кровообращения (БСК) (табл. 3) [21].

Оценка первичного сердечно-сосудистого риска. В построенной модели была использована оценка относительного риска развития ССЗ без лечения (естественное течение) с использованием Фрамингеймского исследования, но с поправкой на эпидемиологическое исследование ВОЗ MONICA (Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases), которое проводилось в Европе и России (относительный риск = 0,51) [5, 19].

Фрамингеймское уравнение не только рассчитывает риск сердечно-сосудистых первичных событий, но и оценивает типы будущих событий (например, инфаркт миокарда или инсульт), к которым каждый пациент будет иметь предрасположение. Поскольку расчёт рисков по Фрамингеймскому исследованию не включает в себя стабильную стенокардию или ТИА, то риски для стенокардии считались равными наблюдаемым при всех ССЗ,

Таблица 2

Половозрастные показатели смертности в РФ от всех причин [24]

Возраст (года)	Показатель на 1000 населения		% женщин
	Женщины	Мужчины	
45—49	4,5	14,8	52,84
50—54	6,5	20,9	54,60
55—59	10,0	28,8	56,52
60—64	13,5	38,8	58,84
65—69	21,4	54,0	63,34
70—74	33,4	71,0	66,04
75—79	60,7	102,6	70,14
80—84	102,6	138,0	75,80
≥85	199,2	192,6	81,34

Таблица 3

Процент смертей, не связанные с БСК в РФ [21]

Возраст (года)	Женщины, %	Мужчины, %
45—54	97,50	93,02
55—64	95,59	91,78
65—74	85,13	85,27
75—84	56,77	85,00
≥85	56,77	85,00

Таблица 4

Популяция больных, включённых в Марковскую модель [8]

Характеристики	Показатель
Лабораторные	
Общий уровень холестерина, ммоль/л	7,12
ЛВП, ммоль/л	1,3
ЛНП, ммоль/л	4,89
САД, мм рт. ст.	140
Сахарный диабет, %	7,6
Демография	
Средний возраст, лет	58
Женщин, %	50,7
Курящих, %	13,9
Менопауза, %	100
Анамнез	
Стабильная стенокардия, %	0,74
Нестабильная стенокардия, %	0,27
Инфаркт миокарда, %	0,64
Транзиторная ишемическая атака, %	0,13
Инсульт головного мозга, %	0,47
Без событий	97,75

а риски для ТИА считались равными относительному риску развития инсульта [2].

Было сделано допущение об экспоненциальном распределении событий и рассчитан 10-летний риск ССЗ с учётом российской половозрастной популяции в пяти группах: 45—55, 55—65, 65—75, 75—85 и ≥85 лет (табл. 2, 3) по следующей формуле:

Ежегодная вероятность событий =
1 — (1—10-летний риск)1/10

Далее, средний относительный риск развития события для каждой возрастной группы был преобразован в ежегодные вероятности перехода в различные состояния здоровья с инкорпорированием в Марковскую модель.

Для фармакоэкономического анализа популяция больных была взята из исследования STELLAR [8] (табл. 4), в котором участвовали пациенты с первичной гиперхолестеринемией (больные с высоким риском развития фатального ССЗ) [25].

Риск развития вторичных событий. Риск, рассчитанный по Фрамингеймскому эпидемиологическому исследованию [5], может показать только вероятность развития первичного ССЗ, поэтому риск предсказывающий развитие вторичных событий, таких как нестабильная стенокардия, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт был взят из публикации ScHARR модели *Ward et al., 2007 г.* [20]. В модели ScHARR логистические и многомерные регрессионные анализы были использованы для оценки вторичных событий, как в первый год, так и в последующие года после первичного события [20]. Мы сделали допущение, что риск развития вторичных событий не будет отличаться от российской популяции больных (табл. 5).

Важно отметить, что Марковская модель предназначена для экономической оценки, а не для точного предсказания сердечно-сосудистых событий. Пациенты могут переходить в более тяжёлые состояния здоровья, но необязательно наоборот, на менее тяжёлые. Кроме того, методы лечения, которые продлевают жизнь, приводят к тому, что в более позднем возрасте больше пациентов останутся живы, следовательно, появится больше пациентов с риском для дальнейших событий.

Эффективность (действенность) статинов. Эффективность применения статинов при первичной профилактике ССЗ была взята из 6-недельного открытого сравнительного исследования STELLAR [8] (табл. 6), в котором в оценивали безопасность и эффективность розувастатина в сравнении с аторвастатином, правастатином и симвастатином у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (n=2431). Стартовая доза розувастатина (10 мг) оказалась более эффективной в снижении ЛНП, чем стартовые, промежуточные и максимальные дозы других статинов (10–20 мг аторвастатина, 10–80 мг симвастатина и 10–40 мг

Таблица 5

Вероятность перехода в различные состояния здоровья (ScHARR модель) [20]

Состояние здоровья	НС	нИМ	нМИ	фИМ	фМИ
45 лет					
СС	0,0013	0,0032	—	0,0009	—
НС (1-й год)	—	0,0495	—	0,0362	0,0016
НС (последующий год)	—	0,0186	—	0,0081	0,0004
ИМ (1-й год)	—	0,1270	0,0015	0,0167	0,0007
ИМ (последующий год)	—	0,0162	0,0004	0,0052	0,0002
ТИА	—	0,0016	0,0035	0,0024	0,0013
МИ (1-й год)	—	0,0016	0,0431	0,0046	0,0046
МИ (последующий год)	—	0,0016	0,0144	0,0021	0,0021
55 лет					
СС	0,0029	0,0062	—	0,0035	—
НС (1-й год)	—	0,0497	—	0,0617	0,0027
НС (последующий год)	—	0,0348	—	0,0100	0,0004
ИМ (1-й год)	—	0,1152	0,0032	0,0319	0,0014
ИМ (последующий год)	—	0,0179	0,0010	0,0091	0,0004
ТИА	—	0,0031	0,0181	0,0092	0,0070
МИ (1-й год)	—	0,0031	0,0459	0,0111	0,0111
МИ (последующий год)	—	0,0031	0,0186	0,0049	0,0049
65 лет					
СС	0,0060	0,0110	—	0,0070	—
НС (1-й год)	—	0,0488	—	0,1031	0,0046
НС (последующий год)	—	0,0632	—	0,0119	0,0005
ИМ (1-й год)	—	0,1019	0,0068	0,0599	0,0027
ИМ (последующий год)	—	0,0185	0,0022	0,0152	0,0007
ТИА	—	0,0055	0,0423	0,0185	0,0163
МИ (1-й год)	—	0,0055	0,0481	0,0260	0,0260
МИ (последующий год)	—	0,0055	0,0223	0,0104	0,0104
75 лет					
СС	0,0091	0,0158	—	0,0070	—
НС (1-й год)	—	0,0466	—	0,1671	0,0074
НС (последующий год)	—	0,1122	—	0,0139	0,0006
ИМ (1-й год)	—	0,0874	0,0141	0,1088	0,0048
ИМ (последующий год)	—	0,0178	0,0047	0,0235	0,0010
ТИА	—	0,0080	0,0828	0,0185	0,0319
МИ (1-й год)	—	0,0080	0,0446	0,0586	0,0586
МИ (последующий год)	—	0,0080	0,0246	0,0206	0,0206
85 лет и старше					
СС	0,0122	0,0207	—	0,0070	—
НС (1-й год)	—	0,0425	—	0,2587	0,0115
НС (последующий год)	—	0,1955	—	0,0160	0,0007
ИМ (1-й год)	—	0,0711	0,0278	0,1875	0,0083
ИМ (последующий год)	—	0,0160	0,0091	0,0340	0,0015
ТИА	—	0,0104	0,0961	0,0185	0,0370
МИ (1-й год)	—	0,0104	0,0446	0,1215	0,1215
МИ (последующий год)	—	0,0104	0,0252	0,0375	0,0375

Примечание. *СС — стабильная стенокардия; НС — нестабильная стенокардия; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ИМ — инфаркт миокарда; МИ — инсульт головного мозга; нИМ — нефатальный инфаркт миокарда; нМИ — нефатальный инсульт головного мозга.*

Таблица 6

Сравнительная эффективность статинов [8]

Дозировка	Изменения по сравнению с исходным значением, %		
	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
ЛВП (Среднее)			
10 мг	+7,70 %	+5,70 %	+5,30 %
20 мг	+9,50 %	+4,80 %	+6,00 %
40 мг	+9,60 %	+4,40 %	+5,20 %
80 мг	—	+2,10 %	+6,80 %
Общий холестерин (Среднее)			
10 мг	-32,90 %	-27,10 %	-20,30 %
20 мг	-37,60 %	-31,80 %	-25,70 %
40 мг	-40,20 %	-35,80 %	-27,90 %
80 мг	—	-38,90 %	-32,90 %
ЛНП (Среднее)			
10 мг	-45,87 %	-36,73 %	-28,30 %
20 мг	-52,34 %	-42,57 %	-34,98 %
40 мг	-54,96 %	-47,79 %	-38,81 %
80 мг	—	-51,05 %	-45,78 %

Таблица 7

Достижение целевого уровня ЛНП

Доза, мг	% достигших целевого уровня в исследовании STELLAR
Розувастатин	
10	46,2
20	64,9
40	72,0
Аторвастатин	
10	16,5
20	37,5
40	52,0
80	61,1
Симвастатин	
10	8,4
20	12,8
40	27,5
80	45,5

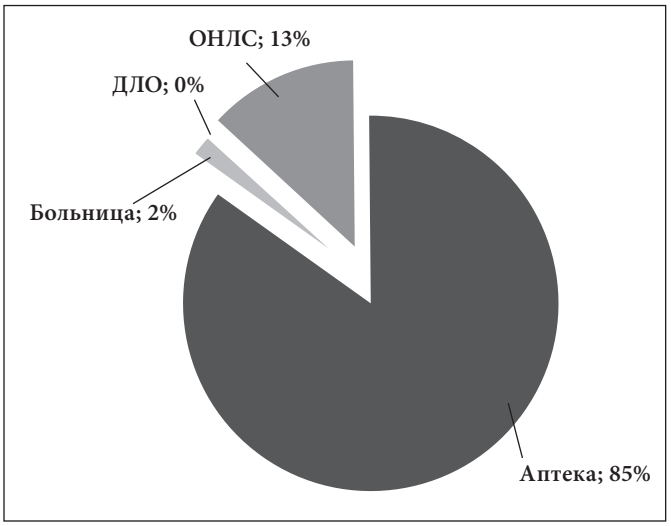


Рис. 2. Розувастатин: структура продаж по каналам сбыта, РФ (2010 г.) [6]

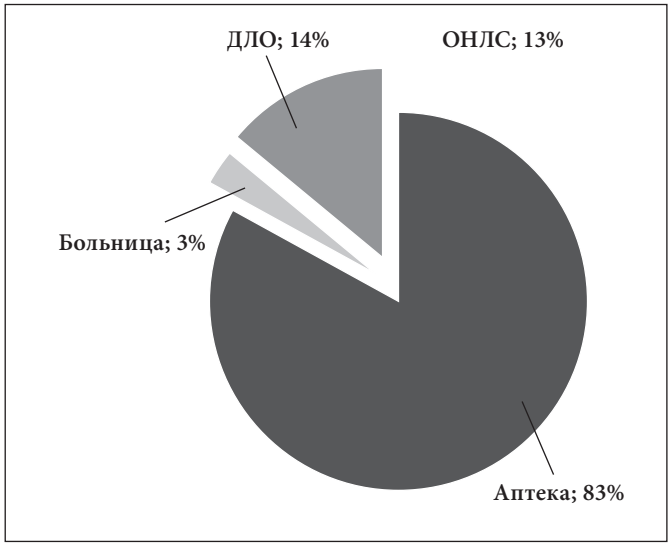


Рис. 3. Аторвастатин: структура продаж по каналам сбыта, РФ (2010 г.) [6]

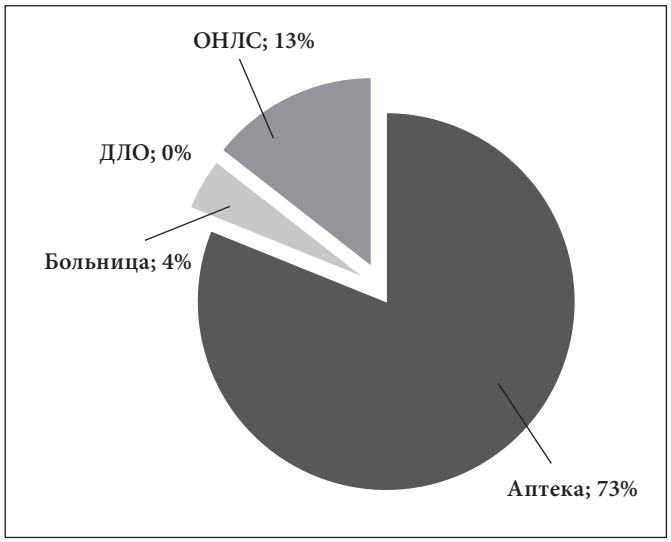


Рис. 4. Аторвастатин: структура продаж по каналам сбыта, РФ (2010 г.) [6]

правастатина). Также розувастатин превосходил другие статины в способности повышать уровень ЛВП, при этом профиль безопасности препаратов не отличался.

Целевой уровень терапии. За основу критерия эффективности был взят целевой уровень достижения ЛНП равный 2,5 ммоль/л (100 мг/дл) [25], вероятность его достижения была взята из исследования STELLAR [8]. Исходя из среднего исходного уровня ЛНП в исследовании STELLAR — 189,14 мг/дл мы высчитали процент снижения уровня ЛНП, необходимый для достижения целевого уровня, который составил 47,1%. Используя эффективность статинов в снижении ЛНП (табл. 6) и применив Гауссово распределение мы получили следующие значения (табл. 7).

Побочные эффекты. В модельном исследовании влияние неблагоприятных лекарственных реакций не учитывалось.

Анализ стоимости препаратов сравнения. Для дальнейших расчётов мы проанализировали данные по рынку статинов в 2010 г. в РФ [6].

Розувастатин. Согласно данным аналитической компании IMS Russia в 2010 г. было продано 690 971 упаковка оригинального розувастатина (Крестора) на общую сумму 778 209 989 руб., что позволило пролечить около 50 059 человек. На розничные аптечные продажи приходится 85 % (рис. 2).

Основная дозировка — 10 мг (79,6 % продаж, около 39 846 пролеченных чел.), средняя цена в аптеке за 10 мг/сут в розничном сегменте 37,33 руб.

Аторвастатин. Согласно данным аналитической компании IMS Russia в 2010 г. было продано 2 866 789 упаковок аторвастатина на общую сумму 1 222 256 651 руб., что позволило пролечить около 252 тыс. человек [6]. На розничные аптечные продажи приходится 83 % (рис. 3).

На дозировку 10 мг приходится 53,7 % продаж в упаковках, около 137 286 пролеченных больных), средняя цена в аптеке за 10 мг/сут в розничном сегменте 9,58 руб.

Симвастатин. Согласно данным аналитической компании IMS Russia в 2010 г. было продано 5 083 559 упаковок симвастатина на общую сумму 1 326 301 358 руб., что позволило пролечить около 392 тыс. человек [6]. На розничные аптечные продажи приходится 73 % (рис. 4).

На дозировку 10 мг приходится 45,2 % продаж (около 177 797 пролеченных больных), средняя цена в аптеке за 10 мг/сут в розничном сегменте 7,61 руб.

Соответственно, для дальнейших фармакоэкономических расчётов статинов были отобраны усреднённые розничные цены 10 мг/сут розувастатина, симвастатина и аторвастатина (табл. 8) [6].

Таблица 8

Среднесуточная стоимость 10 мг статинов за 2010 г. [6]

МНН	Цена, руб./сут
Симвастатин	7,61
Аторвастатин	9,58
Розувастатин	37,33

Стоимость болезней. Были рассчитаны стоимости болезней (CoI — cost of illness) ряда ССЗ, осложнений и других состояний, которые равны сумме прямых медицинских затрат на лабораторную и инструментальную диагностику, консультацию специалистов, лекарственные препараты и лечение:

$$\mathbf{CoI} = \Sigma_{\mathbf{DC}}, \textit{ где}$$

DC — *прямые медицинские затраты/Direct Costs.*

Для расчёта CoI мы воспользовались государственными Стандартами оказания медицинской помощи больным [33—41], на которые экстраполировали цены московских государственных клиник [32] и цены на лекарства из списка ЖНВЛП по региону Москва [26]. Вначале была рассчитана минимальная стоимость 1 мг препарата по МНН из списка ЖНВЛП, затем частота их назначения умножена на эквивалентную курсовую дозу по Стандартам. При расчёте стоимости Стандартов амбулаторного лечения использовались минимальные предельные розничные цены; при госпитальном лечении и скорой медицинской помощи — минимальные предельные оптовые [26]. Препараты, не включённые в список ЖНВЛП на дату анализа (15 января 2011 г.), но присутствующие в Стандартах, пропускались.

Обобщённые результаты расчётов CoI приведены в табл. 9.

Показатель полезности затрат (CUR — cost-utility ratio) рассчитывали по следующей формуле:

$$\mathbf{CUR} = \mathbf{DC} \div \mathbf{Ut}, \textit{ где}$$

DC — *прямые медицинские затраты на лечение;*
Ut — *полезность затрат, выраженная в LYG и QALY.*

Примечание. *LYG (life years gained — добавленные годы жизни);*
QALY (quality adjusted life years — добавленные годы качественной жизни).

Экономические показатели. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2011 года (условный кросс-курс руб./$США $= {}^{30}/_{1}$). Окончательные расчёты выражены в показателях CUR, таких как LYG (life years gained — добавленные годы жизни) и QALY (quality adjusted life years — добавленные годы качественной жизни).

Дисконтирование. Стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболеваний и результаты были дисконтированы по ставке дисконта 3,5 % в год.

Статистическая погрешность. Статистический анализ включал в себя расчёт неопределённости входных параметров (стандартные ошибки) и диапазоны значений. Значения включали в себя 95 % доверительные интервалы (ДИ) для показателей эффективности статинов, затрат на лечение, возраст, коэффициентов и множителей, используемых для описания разных состояний здоровья.

Фармакоэкономическая целесообразность. Для сравнения экономической эффективности сравниваемых

Таблица 9

Затраты на лечение заболеваний: обобщённые данные

Заболевание/состояние	Стоимость, руб.	Учитываемые затраты	[источник]
Контроль безопасности и эффективности ГЛТ (1 год)	5 080	Кардиолог 4 раза + лаб. исследования 4 раза ОХС, ЛНП, АЛТ, АСТ, КФК	[32]
Контроль безопасности и эффективности ГЛТ (последующий год)	2 540	Кардиолог 2 раза + лаб. исследования 2 раза ОХС, ЛНП, АЛТ, АСТ, КФК	[32]
Стабильная стенокардия (1 год)	8 340	Учитывались амбулаторные затраты + препараты	[26, 32, 41]
Стабильная стенокардия (последующий год)	8 340	Учитывались амбулаторные затраты + препараты	[26, 32, 41]
Нестабильная стенокардия (1 год)	11 844	Учитывались СМП и амбулаторные на стабильную стенокардию + препараты	[26, 32, 40, 41]
Нестабильная стенокардия (последующий год)	8 340	Учитывались амбулаторные затраты на стабильную стенокардию + препараты	[26, 32, 41]
Инфаркт миокарда (1 год)	223 803	Учитывались СМП, стационарные, амбулаторные, реабилитационные + препараты	[26, 34, 37, 38]
Инфаркт миокарда (последующий год)	9 424	Учитывались амбулаторные + препараты	[26, 34]
Фатальный инфаркт миокарда	24 978	Учитывались СМП + паталого-анатомическое отделение	[32, 37]
Транзиторная ишемическая атака (1 год)	29 476	Учитывались стационарные + препараты	[36, 54]
Транзиторная ишемическая атака (последующий год)	24 104	Учитывались препараты	[26, 33]
Инсульт головного мозга (1 год)	300 802	Учитывались СМП, стационарные, амбулаторные, реабилитационные + препараты	[26, 33, 35, 36]
Инсульт головного мозга (последующий год)	7 658	Учитывались амбулаторные + препараты	[26, 33]
Фатальный инсульт головного мозга	19 260	СМП + паталого-анатомическое отделение	[32, 36]

Примечание. *ГЛТ — гиполипидемическая терапия; СМП — скорая медицинская помощь; ОХС — общий холестерин; ЛНП — липопротеины низкой плотности; АЛТ — аланинтрансаминаза; АСТ — аспартатрансаминаза; КФК — креатинфосфокиназа.*

стратегий (Сценариев) был использован установленный «порог готовности общества платить» (wtR — willingness to pay ratio) [критерий фармакоэкономической целесообразности — cost-effectiveness threshold], рассчитанный как размер трёхкратного ВВП на душу населения РФ, который в 2010 г. составлял 1 062 510 руб. (35 417$США) [18, 43, 44]. Применительно к данному фармакоэкономическому анализу wtR отражает ту сумму, которую общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения статинов при вторичной профилактики у пациентов с высоким уровнем риска развития ССЗ.

Интерпретируется порог следующим образом — наименьший показатель CUR, выраженный в рублях, и не превосходящий wtR, имеет лучший фармакоэкономический результат — экономически эффективен; если не превышает 2-х порогов wtR, то приемлемый; если от 2-х до 3-х wtR, то пограничено приемлемый; больше 3-х wtR — неприемлемый [27].

Полученные результаты отражают изменение фармакоэкономической целесообразности сравниваемых лечебных стратегий при различных wtR, который заключался в расчёте «чистой денежной выгоды» (NMB — net monetary benefit) для каждой из сравниваемых схем. Для расчётов использовали следующую формулу:

NMB = Ut x wtR — DC, *где*

NMB — *«чистая денежная выгода»;*
Ut — *полезность затрат, выраженная в QALY;*
wtR — *уровень «порога готовности платить»;*
DC — *прямые медицинские затраты (равно CoI — стоимости болезни).*

На следующем этапе полученные численные значения NMB для каждого альтернативного Сценария при определённом пороге wtR сравнивали между собой с целью выявления наибольшего абсолютного значения.

В результате анализа готовности платить, можно сделать вывод о том, является ли та или иная альтернативная стратегия лечения фармакоэкономически целесообразной при используемом нами пороге wtR.

Показатель эффективности затрат. Так как у сравниваемых стратегий разные показатели эффективности (процент достижения цели терапии — снижения ЛНП < 2,5 ммоль/л) и затрат был проведён анализ показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER). Наиболее фармакоэкономически приемлемым считался наименьший показатель CER, который рассчитывался по следующей формуле:

CER = DC ÷ Ef, *где*

DC — *прямые медицинские затраты (равно CoI — стоимости болезни);*

Ef — *эффективность (действенность), выраженная в % достижения цели терапии — снижения ЛНП < 2,5 ммоль/л.*

Анализ чувствительности. Был выполнен анализ чувствительности полученных результатов, который рассчитывался как изменение цены на статины в сторону уменьшения минимальной средней розничной цены за 10 мг препаратов симвастатина и аторвастатина и увеличения на розувастатин (табл. 10).

Таблица 10

Вариации стоимости 10 мг статинов за 2010 г. в розничном сегменте [6]

МНН	Минимальная цена, руб./сут	Максимальная цена, руб./сут
Симвастатин	4,11	—
Аторвастатин	6,49	—
Розувастатин	37,33	43,04

Альтернативные сценарии. В данном анализе были рассмотрены 2 сценария вторичной профилактики статинами с временным горизонтом анализа 1 год (краткосрочный) и 5 лет (долгосрочный). Сценарии 1 и 2 предусматривают модель пациента с высоким риском ССЗ, соответствующую популяции больных в исследовании STELLAR [8], принимающих статины в течение 1 или 5 лет; без титрации дозы, переключения или отмены препарата.

Программное обеспечение. Все расчёты были произведены в MS Excel.

Результаты фармакоэкономических анализов

Сценарий 1

В данном экономическом анализе была рассмотрена терапия симвастатином, аторвастатином и розувастатином у пациентов группы высокого риска, соответствующей популяции пациентов в исследовании STELLAR [8]. Половозрастная структура смертности от ССЗ и не связанных с ССЗ была взята из российских статистических данных.

В рамках Сценария 1 были рассмотрены следующие варианты лечения: основная дозировка розувастатина, аторвастатина и симвастатина по 10 мг/сут; без титрации дозы, переключения (нет 2-й линии терапии) или отмены во вторичной профилактике риска развития ССЗ; временной горизонт — 1 год. Было сделано допущение, что популяция больных, по крайней мере, примет одну дозу анализируемого препарата, а затем может продолжить либо прекратить приём, или будет слабо привержено к лечению.

В табл. 11 перечислены основные показатели и условия, используемые при получении результатов для этого анализа.

Результаты анализа Сценария 1. Общее число прогнозируемых событий на 1000 пациентов было самым низким среди пациентов, получающих розувастатин, и высоким у симвастатина (табл. 12). Напоминаем, что используемая модель (рис. 1, табл. 1 и 5) предназначена для экономической оценки, а не для точного предсказания сердечно-сосудистых событий. Пациенты могут переходить в более тяжёлые состояния здоровья, но необязательно, наоборот, на менее тяжёлые. Кроме того, методы лечения, которые продлевают жизнь, приводят к тому, что в более позднем возрасте больше пациентов останутся живы, следовательно, появится больше пациентов с риском для дальнейших событий.

Результаты на одного пациента, выраженные в LYG и QALY были большими у оригинального розувастатина (табл. 13).

Стоимость гипотетически назначаемых статинов в Сценарии 1 на одного пациента была самой высокой у розувастатина и самой низкой у симвастатина, затраты на лечение ССЗ наоборот — меньше у розувастатина (рис. 5).

Прямые медицинские затраты на одного пациента были больше у розувастатина, меньшими у симвастатина (табл. 14).

В табл. 15 показаны дисконтированные показатели CUR на 1 человека, выраженные в LYG и QALY.

При расчёте «чистой денежной выгоды» при применении статинов мы получили следующие результаты (табл. 16).

Все три статина не превышают «порог готовности платить» (рис. 6).

Используя расчётное количество больных, которые достигнут цели терапии — 2,5 ммоль/л (табл. 7), были рас-

Таблица 11

Сценарий 1: Условия и показатели анализа

Показатели	Условия [источник]
Популяция пациентов	Вторичная профилактика
Средний возраст	58 лет
Временной горизонт, года	1
Дисконтирование	3,5 %
Анамнез до начала анализа	*Ward et al.,* 2007 [20]
Стабильная стенокардия	*0,74 %*
Нестабильная стенокардия	*0,27 %*
Инфаркт миокарда	*0,64 %*
ТИА	*0,13 %*
Инсульт головного мозга	*0,47 %*
Терапия	Розувастатин — нет смены терапии
	Аторвастатин — нет смены терапии
	Симвастатин — нет смены терапии
Эффективность (действенность) статинов	Данные исследования STELLAR [8]
Стартовая дозировка	Розувастатин 10 мг/сут
	Аторвастатин 10 мг/сут
	Симвастатин 10 мг/сут
Первичные события	Из эпид. исследования Framingham [5]
Поправочный коэффициент к исследованию Framingham	Исследование MONICA [19]
Вторичные события	*Ward et al.,* 2007 [20]
Характеристика популяции	Популяция больных в исследовании STELLAR [8]
Цель терапии (уровень ЛНП)	2,5 ммоль/л
Титрация, переключение или отмена терапии	Нет
Статистическая погрешность	95 % ДИ
Экономическая целесообразность	«Порог готовности платить» = 1 062 510 руб. [27]
Анализ чувствительности	Минимальные цены на аторвастатин и симвастатин, максимальные на розувастатин [6]

Таблица 12

Сценарий 1: Количество событий в течение 1 года на 1000 пациентов

События	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
Стабильная стенокардия*	0,00	0,00	0,00
Нестабильная стенокардия	0,58	0,70	0,72
Нефатальный ИМ	6,09	7,74	7,97
Фатальный ИМ	2,38	3,15	3,47
ТИА*	0,00	0,00	0,00
Нефатальный МИ	4,86	4,89	4,89
Фатальный МИ	1,00	1,16	1,18
Всего	**14,91**	17,64	18,23

Примечание. *СС — сердечно-сосудистые; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИМ — инфаркт миокарда; ТИА — транзиторная ишемическая атака; МИ — мозговой инсульт.*

** — Поскольку расчёт рисков по эпидемиологическим исследованиям не включает в себя стабильную стенокардию или ТИА, то данные риски для стабильной стенокардии считались равными наблюдаемым при всех ССЗ, а риски для ТИА считались равными относительному риску развития инсульта [48].*

Таблица 13

Сценарий 1: Результаты исходов в расчёте на 1 пациента при 1 годе терапии

Исходы на пациента	Терапия		
	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
LYG (без дисконтирования)	0,966	0,957	0,954
LYG (дисконтированные)	0,932	0,923	0,920
QALY (дисконтированные)	0,79	0,76	0,75

Примечание. *LYG — добавленные годы жизни; QALY — добавленные годы качественной жизни.*

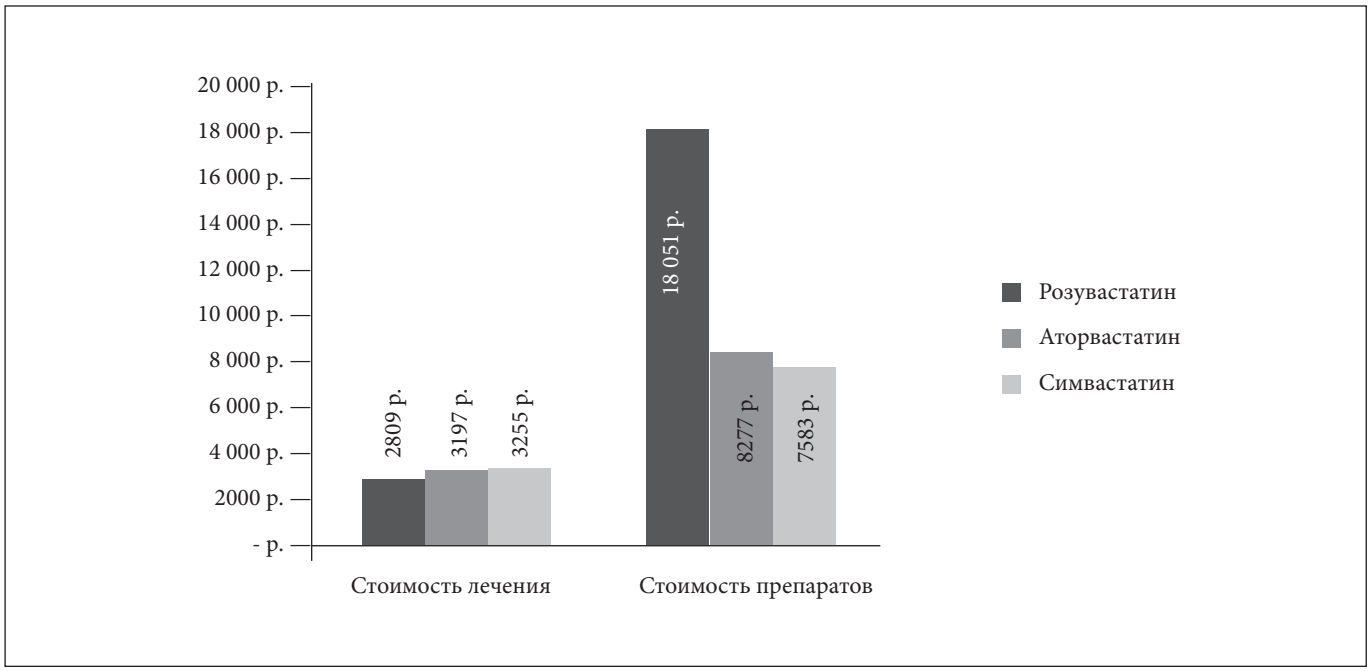


Рис. 5. Прямые затраты на пациента

Таблица 14

Сценарий 1: Прямые затраты на пациента в течение 1 года терапии

Затраты на пациента	Терапия		
	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
Затраты на статины (дисконт), руб.	18 051	8 277	7 583
Затраты на лечение ССЗ (дисконт), руб.	2 809	3 197	3 255
Итого прямые затраты, руб.	**20 859**	**11 473**	**10 837**

Примечание. *Все затраты округлены.*

Таблица 15

Сценарий 1: Показатели CUR на 1 чел., руб.

Показатели	CUR, руб.		
	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
LYG дисконт	22 372	12 425	11 778
QALY дисконт	26 292	15 086	14 404

Примечание. *Все затраты округлены.*

Таблица 16

Сценарий 1: Расчёт «чистой денежной выгоды» в течение 1 года на пациента

Показатели	Препараты		
	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
QALY	0,79	0,76	0,75
«Порог готовности платить», руб.	1 062 510		
Все затраты, руб.	20 859	11 473	10 837
«Чистая денежная прибыль», руб.	**822 099**	**796 586**	**788 583**

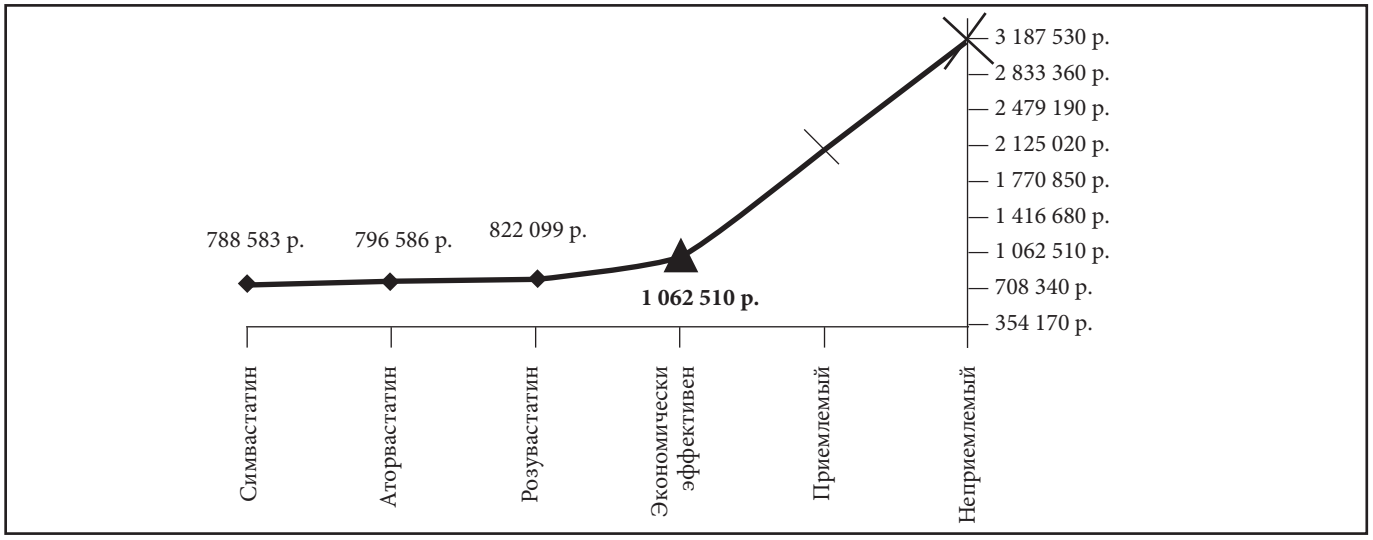


Рис. 6. Сценарий 1: Порог готовности платить

Таблица 17

Сценарий 1: Показатели эффективности затрат, руб.

Расчет коэффициентов эффективности затрат	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
Общие затраты, руб.	20 859	11 473	10 837
Эффективность (доля достигших цели терапии) на 1 пациента	0,462	0,165	0,084
Показатель эффективности затрат, руб.	***45 150***	69 534	129 014

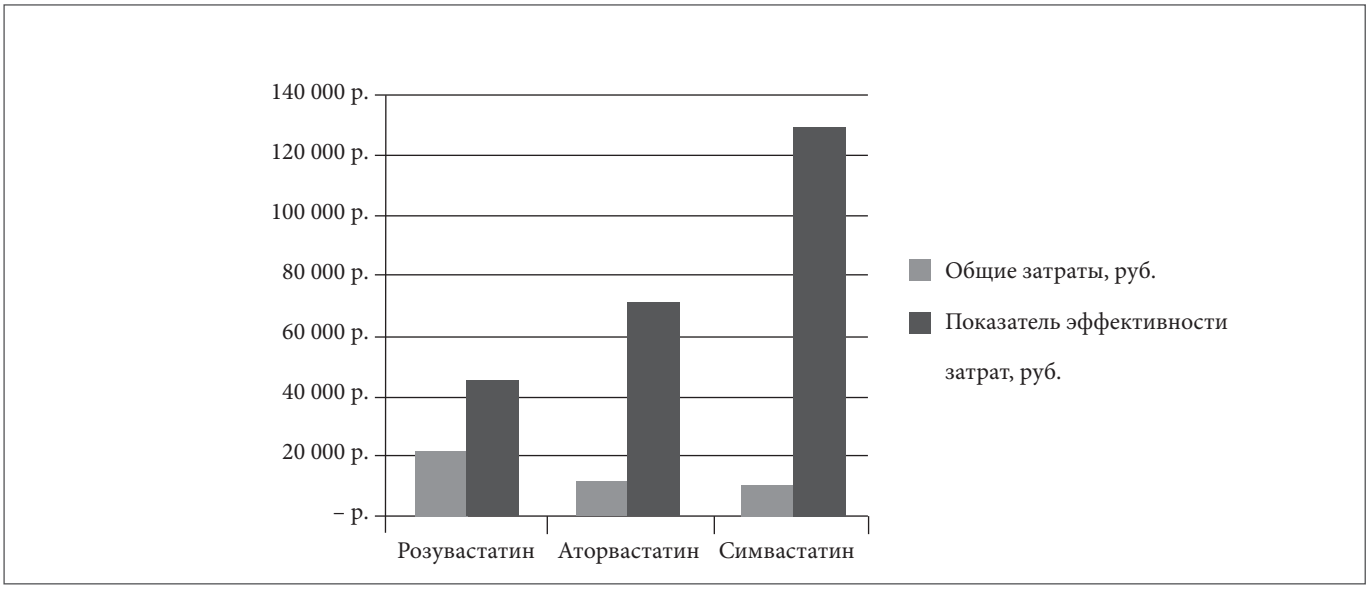


Рис. 7. Сценарий 1: Показатели эффективности затрат и общие затраты

Таблица 18

Сценарий 1: Анализ чувствительности

Показатели	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
«Чистая денежная прибыль», руб.	820 087	797 675	789 816
Коэффициент CER, руб.	**49 503**	62 937	114 338

Таблица 19

Сценарий 2: Условия и показатели анализа

Показатели	Условия [источник]
Популяция пациентов	Вторичная профилактика
Средний возраст	58 лет
Временной горизонт, лет	5
Дисконтирование	3,5 % в год
Анамнез до начала анализа	*Ward et al.*, 2007 [20]
Стабильная стенокардия	*0,74 %*
Нестабильная стенокардия	*0,27 %*
Инфаркт миокарда	*0,64 %*
ТИА	*0,13 %*
Инсульт головного мозга	*0,47 %*
Терапия	Розувастатин — нет смены терапии
	Аторвастатин — нет смены терапии
	Симвастатин — нет смены терапии
Действенность статинов	Данные исследования STELLAR [8]
Стартовая дозировка	Розувастатин 10 мг/сут
	Аторвастатин 10 мг/сут
	Симвастатин 10 мг/сут
Первичные события	Из эпид. исследования Framingham [5]
Поправочный коэффициент к исследованию Framingham	Исследование MONICA [19]
Вторичные события	*Ward et al.*, 2007 [20]
Характеристика популяции	Популяция больных в исследовании STELLAR [8]
Цель терапии (уровень ЛНП)	2,5 ммоль/л
Титрация, переключение или отмена терапии	Нет
Статистическая погрешность	95 % ДИ
Экономическая целесообразность	«Порог готовности платить» = 1 062 510 руб. [27]
Анализ чувствительности	Минимальные цены на аторвастатина и симвастатин, максимальные на розувастатин [6]

считаны показатели эффективности затрат (CER). В расчёт мы принимали дозу препаратов 10 мг. Розувастатин (Крестор) является наиболее выгодным методом лечения с точки зрения «затраты-эффективность» (табл. 17, рис. 7).

При анализе чувствительности полученных результатов к изменению средних розничных цен на статины (табл. 10) мы получили следующие результаты:

- все статины не выходят за рамки «порога готовности платить»;
- розувастатин является наиболее затратно-эффективным методом лечения (табл. 18).

Основные выводы из Сценария 1. Краткосрочное (1 год) назначение статинов без подбора доз, в начальной дозе 10 мг/сут при вторичной профилактике у больных с высоким риском развития ССЗ приводит к:

- увеличению продолжительности жизни — наибольшее увеличение у розувастатина на 0,93 лет, за счёт большей эффективности;
- снижению использования медицинских ресурсов на лечение — наибольшее у розувастатина, за счёт большей эффективности.

Все три статина не превышают «порог готовности

Таблица 20

Сценарий 2: Количество событий в течение 5 лет на 1000 пациентов

События на 1000 пациентов	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
Стабильная стенокардия*	0	0	0
Нестабильная стенокардия	2,83	3,15	3,25
Нефатальный ИМ	31,38	36,11	37,67
Фатальные СС события	12,19	14,32	15,04
ТИА*	0	0	0
Нефатальный МИ	23,57	23,6	23,6
Фатальная ССЗ	4,90	5,3	5,43
Всего	**74,87**	**82,48**	**84,99**

Примечание. *СС — сердечно-сосудистые; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИМ — инфаркт миокарда; ТИА — транзиторная ишемическая атака; МИ — мозговой инсульт.*
** — Поскольку расчёт рисков по Фрамингеймскому исследованию не включает в себя стенокардию или ТИА, то риски для стенокардии считались равными наблюдаемым при всех ССЗ, а риски для ТИА считались равными относительному риску развития инсульта [48].*

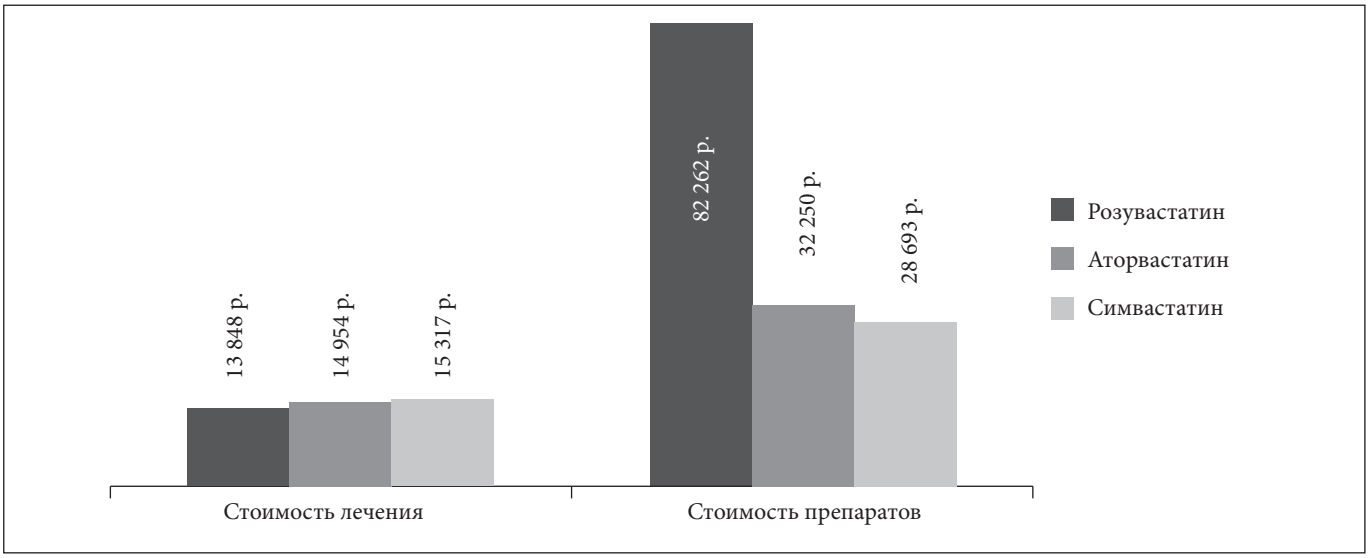


Рис. 8. Прямые затраты на пациента

Таблица 21

Сценарий 2: Результаты исходов в расчёте на 1 пациента (5 лет терапии)

Исходы на пациента	Терапия		
	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
LYG (без дисконтирования)	4,15	4,02	3,98
LYG (дисконтированные)	3,47	3,36	3,33
QALY за 5 лет	3,47	3,36	3,33

Примечание. *LYG — добавленные годы жизни; QALY — добавленные годы качественной жизни.*

платить» и являются фармакоэкономически обоснованным выбором при вторичной профилактики ССЗ у пациентов с высоким риском в краткосрочной перспективе (1 год).

Наиболее затратно-эффективным методом лечения в достижении цели терапии является розувастатин (Крестор).

Сценарий 2

Данный экономический анализ схож со Сценарием 1, при котором была рассмотрена терапия симвастатином, аторвастатином и розувастатином у пациентов группы высокого риска, соответствующей популяции пациентов в исследовании STELLAR [8]. Половозрастная структу-

Таблица 21

Сценарий 2: Прямые затраты на пациента в течение 5 лет терапии

Затраты на пациента	Терапия		
	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
Затраты на статины (дисконт), руб.	82 262	32 250	28 693
Затраты на лечение ССЗ, руб.	13 848	14 954	15 317
Итого прямые затраты	96 110	47 204	44 010

Таблица 22

Сценарий 2: Показатели CUR на 1 чел. (5 лет терапии), руб.

Показатели	CUR, руб.		
	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
LYG (дисконт.)	27 699	14 033	13 223
QALY (дисконт.)	110 223	80 095	88 093

Примечание. *LYG — добавленные годы жизни; QALY — добавленные годы качественной жизни. Все затраты округлены.*

Таблица 23

Сценарий 2: Расчёт «чистой денежной выгоды» на пациента (пять лет терапии)

Показатели	Препараты		
	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
QALY, в среднем за 1 год терапии	0,87	0,59	0,50
«Порог готовности платить» за 5 лет терапии, руб.	1 062 510		
Все затраты, руб.	96 110	47 204	44 010
«Чистая денежная прибыль», руб.	830 353	578 992	486 802

Примечание. *QALY — добавленные годы качественной жизни.*

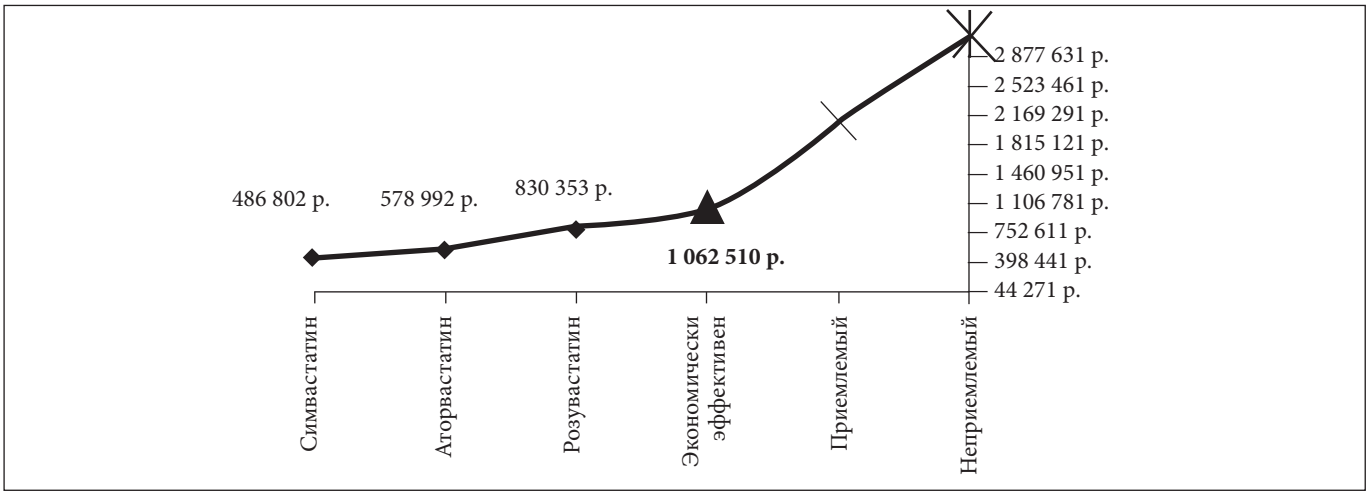


Рис. 9. Сценарий 2: «Порог готовности платить», из расчёта на пять лет

ра смертности от ССЗ и не связанных с ССЗ была взята из российских статистических данных.

В рамках Сценария 2 были рассмотрены следующие варианты лечения: основная дозировка розувастатина, аторвастатина и симвастатина по 10 мг/сут; без титрации дозы, переключения (нет 2-й линии терапии) или отмены во вторичной профилактике риска развития ССЗ; временной горизонт — 5 лет. Было сделано допущение, что популяция больных, по крайней мере, примет одну дозу анализируемого препарата, а затем может продолжить либо прекратить приём, или будет слабо привержено к лечению.

В табл. 19 перечислены основные показатели и условия, используемые при получении результатов для этого анализа.

Таблица 24

Сценарий 2: Показатели эффективности затрат, руб.

Расчет коэффициентов эффективности затрат	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
Общие затраты за 5 лет, руб.	96 110	47 204	44 010
Эффективность (доля достигших цели) на 1 пациента	0,462	0,165	0,084
Показатель эффективности затрат, руб.	***208 030***	286 086	523 925

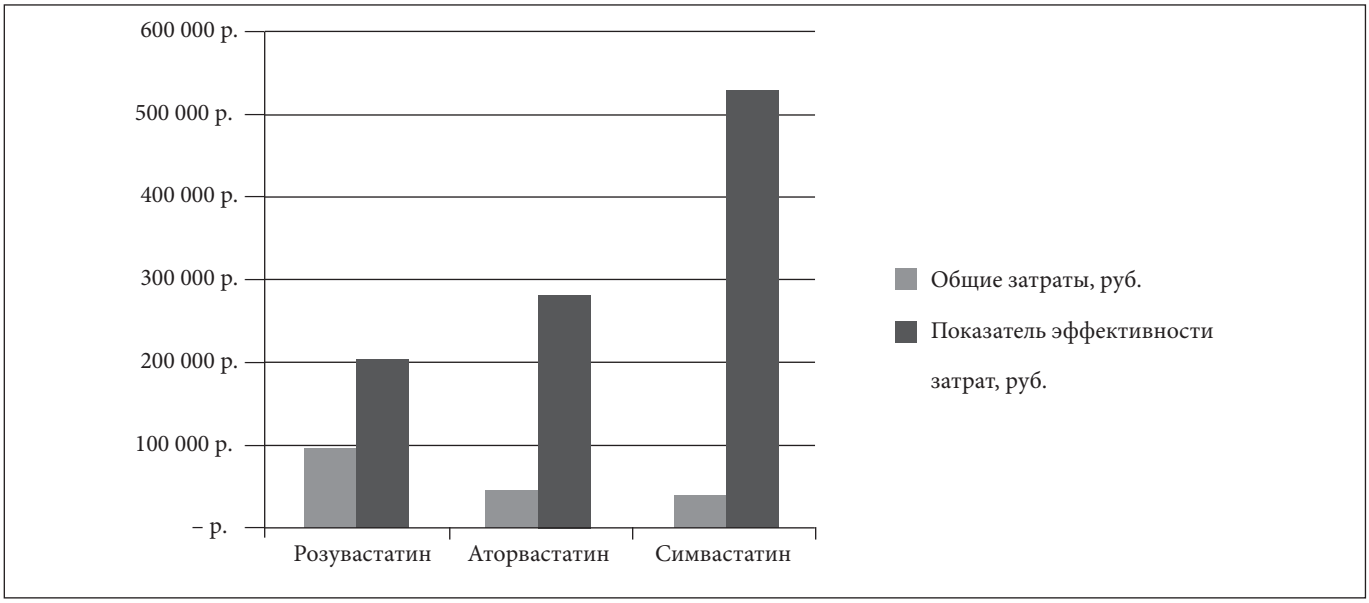


Рис. 10. Сценарий 2: Показатели эффективности затрат и общие затраты (5 лет терапии)

Таблица 25

Сценарий 2: Анализ чувствительности

Показатели	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
«Чистая денежная прибыль», руб.	820 074	584 543	493 085
Коэффициент CER, руб.	**230 278**	252 445	449 128

Результаты анализа Сценария 2. Общее число прогнозируемых событий на 1000 пациентов было самым низким среди пациентов, получающих розувастатин (табл. 20). Напоминаем, что используемая модель (рис. 1, табл. 1 и 5) предназначена для экономической оценки, а не для точного предсказания сердечно-сосудистых событий. Пациенты могут переходить в более тяжёлые состояния здоровья, но необязательно, наоборот, на менее тяжёлые. Кроме того, методы лечения, которые продлевают жизнь, приводят к тому, что в более позднем возрасте больше пациентов останутся живы, следовательно, появится больше пациентов с риском для дальнейших событий.

Результаты на одного пациента, выраженные в LYG и QALY были лучшими у оригинального розувастатина (табл. 21). Применение розувастатина в течение 5 лет увеличивает продолжительность жизни на 3,47 лет.

Стоимость назначаемых статинов в Сценарии 2 на одного пациента была самой высокой у розувастатина и самой низкой у симвастатина, затраты на лечение ССЗ наоборот — меньше у розувастатина (рис. 8).

Прямые медицинские затраты на лечение на одного пациента были наименьшими у розувастатина, высокими у симвастатина. Общие прямые медицинские затраты были меньше у симвастатина (табл. 21).

В табл. 22 показаны дисконтированные показатели CUR на 1 человека, выраженные в LYG и QALY.

При расчёте «чистой денежной выгоды» при применении статинов мы получили следующие результаты (табл. 23).

Все три статина не превышают «порог готовности платить» (рис. 9).

Используя расчётное количество больных, которые достигнут цели терапии — 2,5 ммоль/л (табл. 7), были рассчитаны показатели эффективности затрат (CER) для Сценария 2. В расчёт мы принимали дозу препаратов 10 мг. Розувастатин (Крестор) является наиболее выгодным методом лечения с точки зрения «затраты-эффективность» (табл. 24, рис. 10).

При анализе чувствительности полученных результатов к изменению средних розничных цен

на статины (табл. 10) мы получили следующие результаты:

- все статины не выходят за рамки «порога готовности платить»;
- розувастатин является наиболее затратно-эффективным методом лечения (табл. 25).

Основные выводы из Сценария 2. Долгосрочное (5 лет терапии) назначение статинов без подбора доз, в начальной дозе 10 мг/сут при вторичной профилактике у больных с высоким риском развития ССЗ приводит к:

- увеличению продолжительности жизни — наибольшее у розувастатина — 3,47 лет, за счёт большей эффективности;
- снижению потребления медицинских ресурсов на лечение — наибольшее у розувастатина, за счёт большей эффективности.

Все три статина не превышают «порог готовности платить» и являются фармакоэкономически обоснованным выбором при вторичной профилактики ССЗ у пациентов с высоким риском в долгосрочной перспективе (5 лет).

Наиболее затратно-эффективным в достижении цели терапии является розувастатин (Крестор).

Основные выводы

1. Краткосрочное (1 год) назначение розувастатина (Крестор):

1.1. увеличивает продолжительность жизни на 0,93 лет;

1.2. снижает потребление медицинских ресурсов на лечение (т. е. госпитализации, амбулаторных визитов и т. п.);

2. Долгосрочное применение розувастатина (Крестор) в течение 5 лет:

2.1. увеличивает продолжительность жизни на 3,47 лет;

2.2. уменьшает прямые медицинские затраты на лечение (т. е. госпитализации, амбулаторных визитов и т. п.);

3. Розувастатин (Крестор) экономически эффективен для системы медицинского страхования.

4. Все три изученных статина не превышают «порог готовности платить» и являются фармакоэкономически обоснованным выбором при вторичной профилактики ССЗ у пациентов с высоким риском в краткосрочной и долгосрочной перспективе (1 и 5 лет).

5. Наиболее затратно-эффективным в достижении цели терапии является препарат Крестор.

6. Анализ чувствительности подтвердил полученные результаты.

Ограничения исследования

Данные фармакоэкономические анализы имеют ряд ограничений:

1. не отображают популяцию больных в «реальном мире»;

2. нет титрации препаратов, переключения и отмены терапии.

Конфликт интересов

Фармакоэкономическое исследование профинансировано фармацевтической фирмой AstraZeneca, однако это не оказало влияния на полученные результаты исследования.

Литература

1. *Burke G. L., Sprafka J. M., Folsom A. R., Hahn L. P., Luepker R. V., Blackburn H.* Trends in serum cholesterol levels from 1980 to 1987. The Minnesota Heart Survey. N Engl J Med. 1991;324:941—946.
2. *D'Agostino R. B., Russell M. W., Huse* D.M, *et al.* Primary and subsequent coronary risk appraisal: New results from the Framingham Study. Am Heart J 2000; 139 (2): 272—81.
3. *Downs J. R., Clearfield M., Weis S., et al.* Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA. 1998;279:1615—1622.
4. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002;360:7—22.
5. *Hense H. W., Schulte H., Löwel H., Assmann G., Keil U.* Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany — results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. Eur Heart J 2003; 24 (10):937—45.
6. IMS Health Russia, 2010
7. *Iribarren C., Reed D. M., Burchfiel C. M., Dwyer J. H..* Serum total cholesterol and mortality: confounding factors and risk modification in Japanese-American men. JAMA. 1995;273:1926 –1932.
8. *Jones P., Davidson M., Stein E., et al.* Comparison of the efficacy and safety of JOEM. Volume 48, Number 10, October 2006 10—21 rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). Am J Cardiol. 2003; 92:152—160.
9. Lipid Research Clinic Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. I: reduction in the incidence of coronary heart disease. JAMA. 1984;251:351—364.
10. Lipid Research Clinic Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. II: the relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA. 1984;251:365—374.
11. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med. 1998;339:1349 –1357.
12. *Manninen V., Tenkanen L., Koskinen P., et al.* Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study: implications for treatment. Circulation. 1992;85:37—42.
13. *Sacks F. M., Pfeffer M. A., Moye L. A., et al.* The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. N Engl J Med. 1996;335: 1001—1009.
14. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4 S). Lancet. 1994; 344:1383—1389.
15. *Serruys P. W.* J.C., *de Feyter P., Macaya C., et al.* Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. JAMA. 2002;287:3215—3222.
16. *Shepherd J., Cobbe S. M., Ford I., et al.* West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. 1995. Atheroscler Suppl. 2004;5:91—97.
17. *Stamler J., Wentworth D., Neaton J. D.,* for the MRFIT Research Group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA. 1986;256:2823—2828.
18. *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.
19. *Tunstall-Pedoe H.,* ed, for the WHO MONICA Project. MONICA monograph and multimedia sourcebook. Geneva: World Health Organization, 2003. www.ktl.fi/monica/public/monograph.html (accessed 19 Feb 2006).
20. *Ward S., Lloyd Jones M., Pandor A., et al.* A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. Health Technol Assess 2007; 11 (14):1—160, iii-iv.
21. WHO Mortality Database http://www.who.int/healthinfo/morttables/en/ВОЗ, Россия, 2006 г.
22. *Wilson P. W. F., D'Agostino R. B., Levy B., Belanger A. M., Silbershatz H., Kannel W. B.* Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998;97:1837—1847.
23. *Аксенов В. А., Тиньков А. Н.* Новые практические рекомендации по коррекции гиперхолестеринемии ATP III — научно обоснованный алгоритм снижения коронарного риска//Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2002.-№ 2.-С.87—95
24. Демографический ежегодник России. 2009: Стат. сб./Росстат. — М., 2009. — 557 с.
25. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, IV пересмотр, Всероссийское общество кардиологов, Москва, 2009 г., 80 стр.
26. Информация о предельных отпускных ценах производителей и предельных розничных ценах на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты в субъектах Российской Федерации (по состоянию на 15 января 2011 г.; регион Москва) http://www.minzdravsoc.ru/medicine/
27. *Куликов А. Ю.* Практические аспекты оценки качества жизни. Доклад на V конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в РФ», 1—2 марта 2011 года, г. Самара
28. *Кухарчук В. В.* Нарушение липидного обмена: подходы к профилактике и терапии//Вестник РАМН.-2003.-№ 1.-С.61—64
29. *Оганов Р. Г.* Первичная профилактика ишемической болезни сердца. М.: Мед.-1990.-160 с.
30. *Оганов Р. Г.* Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России: успехи, неудачи, перспективы//Тер. архив.-2004.-№ 6.-С.22—24
31. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001—2002
32. Прейскурант клиник ММА им. И. М. Сеченова от 1.04.2010 г. http://www.mma.ru
33. Стандарт медицинской помощи больным инсультом (амбулаторно-поликлиническая помощь) от 22 ноября 2004 г. № 236

34. Стандарт медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда (амбулаторно-поликлиническая помощь) от 22 ноября 2004 г. № 230
35. Стандарт медицинской помощи больным с инсультом (при оказании специализированной помощи) (стационарная помощь) от 1 августа 2007 г. № 513
36. Стандарт медицинской помощи больным с инсультом, не уточненным как кровоизлияние или инфаркт (скорая медицинская помощь) от 5 сентября 2006 г. № 643
37. Стандарт медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда (скорая медицинская помощь) от 2 августа 2006 г. № 582
38. Стандарт медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда (стационарная помощь) от 6 сентября 2005 г. № 548
39. Стандарт медицинской помощи больным со стабильной стенокардией (стационарная помощь) от 6 сентября 2005 г. № 551
40. Стандарт медицинской помощи больным со стенокардией (грудной жабой) (скорая медицинская помощь) от 25 сентября 2006 г. № 671
41. Стандарт медицинской помощи больным стенокардией (амбулаторно-поликлиническая помощь) от 22 ноября 2004 г. № 229
42. *Чазов Е. И.* История изучения атеросклероза: истины, гипотезы, спекуляции//Тер.архив.-1998.-№ 9.-С.9—16
43. *Ягудина Р. И., Куликов А. Ю.* Сборник материалов Всероссийской конференции «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий — ФармМедОбращение-2008», г. Москва, 2008.
44. *Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Нгуен Т.* Определение «порога общества платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ».//Фармакоэкономика, № 1, Том 4, 2011 г. стр. 7—12

Клинико-экономическая оценка профилактики низкомолекулярными гепаринами венозных тромбоэмболических осложнений в хирургии

А. С. Колбин[1], **М. С. Лившиц**[1], **Ю. Е. Балыкина**[1], **А. И. Кириенко**[2]

[1] — *Санкт-Петербургский государственный университет*
[2] — *Российский государственный медицинский университет им. Н. М. Пирогова, Москва*

Предварительные данные по масштабному мультицентровому проекту Ассоциации флебологов России «Территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО)», осуществлявшемуся в нашей стране в период 2009—2010 гг., были доложены нами ранее [1]. Анализ сведений о 18 794 прооперированных пациентах показал, что большинство больных относятся к группе высокого риска ВТЭО и получают необходимую антикоагулянтную профилактическую фармакотерапию в соответствии с национальными «Рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений» [2]. Наиболее часто с профилактической целью применяются низкомолекулярные гепарины — чаще всего эноксапарин, реже — надропарин и нефракционированный гепарин (НФГ). Утилитарные стоимости (стоимости упаковок) этих препаратов существенно различаются, в связи с чем важным представляется фармакоэкономическое исследование результатов профилактики ВТЭО с помощью этих антикоагулянтов. Как известно, клинико-экономический анализ должен отвечает на вопрос о стоимости полученного результата, в данном контексте — сколько стоит предупреждение ВТЭО в группах риска в хирургии?

За рубежом подобное клинико-экономическое сопоставление в реальной терапевтической и хирургической практике уже проведено. Так, в США тщательный анализ историй болезни более 4000 больных групп риска ВТЭО, получавших профилактически эноксапарин, и более 1100 больных — НФГ, продемонстрировал более низкую стоимость программы с эноксапарином (сохранение ресурсов более 16 %) [3]. Эти результаты базируются на более низкой частоте ВТЭО, в частности, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) при режиме с эноксапарином, и меньшей частоте нежелательных побочных реакций (НПР) при его применении в сравнении с НФГ. Сходные экономические выкладки приведены и для пациентов терапевтического профиля, получавших эти гепарины длительно для профилактики ВТЭО [4]. Анализ данных почти 30 000 больных, как получавших, так и не получавших профилактику антикоагулянтами, продемонстрировал экономические преимущества эноксапарина перед НФГ (стоимость ниже на 20,2 %) и перед отсутствием профилактики (на 43,6 %). Практически такие же результаты получены и в европейских странах — в Германии применение эноксапарина вместо НФГ способно сократить расходы многопрофильного госпиталя на 55 825 евро на каждую 1 000 больных, нуждающихся в профилактике [5]. Применение низкомолекулярных гепаринов, в том числе надропарина, для профилактики ВТЭО в хирургии может снизить расходы государственного здравоохранения до 30 % в случае, если не применять НФГ [6].

Безусловный интерес представляет экономический анализ исследований реальной практики назначений тех или иных способов профилактики ВТЭО, поскольку на его основе возможно прогнозировать, на что оптимально расходовать выделяемые ресурсы. Подход к затратам, базирующийся только на цене за упаковку лекарственного препарата, тупиковый, поскольку не может оценить стоимость результата. Более дешевый препарат не всегда демонстрирует равные клинические возможности по сравнению с более дорогим. Суммарные расходы на дополнительно назначаемые лекарства или коррекцию нежелательных реакций и т. п. могут быть даже выше, чем для программы с более дорогим препаратом.

Цель

Провести клинико-экономическую экспертизу низкомолекулярных гепаринов эноксапарина и надропарина в сравнении с НФГ для профилактики ВТЭО у хирургических больных групп риска в условиях реальной клинической практики.

Методы

Ретроспективному анализу были подвергнуты протоколы наблюдения за 10 336 больными с умеренным и высоким риском развития ВТЭО, прооперированных в лечебных учреждениях Москвы, Санкт-Петербурга, Волгоградской, Калининградской, Кемеровской, Мурманской, Московской, Новосибирской, Ростовской, Самарской, Свердловской, Томской, Ульяновской, Челябинской, Ярославской

областей, Пермского, Приморского, Хабаровского краев, Республики Татарстан за период январь 2009 — апрель 2010 гг.. Из них 6 113 больных получали для профилактики ВТЭО эноксапарин (Клексан, Санофи-авентис, Франция), 1 279 чел. надропарин (Фраксипарин, Глаксо Вэллком Продакшен, Франция), 2 944 больных получали нефракционированный гепарин (НФГ) различных производителей.

Критерии риска ВТЭО определяли в соответствии с критериями национальных рекомендаций [2]

Под умеренным риском ВТЭО понимали:

— Малые операции у пациентов 40—60 лет
— Малые операции у пациентов с факторами риска
— Большие операции более 45 минут у пациентов до 40 лет без факторов риска

Под высоким риском ВТЭО понимали:

— Малые операции у пациентов старше 60 лет
— Большие операции более 45 минут у пациентов старше 40 лет
— Большие операции более 45 минут у пациентов с факторами риска

Использована методика расчетов для клинико-экономического анализа [7, 8]. Определены прямые затраты (ПЗ), включавшие в себя стоимость госпитализации из расчета стоимости койко-дня по программе государственных гарантий **[9]**, стоимости лекарственных средств для профилактики ВТЭО [10], стоимости лечения ВТЭО [11].

Был использован анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis) с определением коэффициента CER (cost-effectiveness ratio). Формула CER = ПЗ/ЭФ, где CER — коэффициент стоимость-эффективность; ПЗ — прямые затраты на лечение (руб.); ЭФ — эффективность лечения (%). В качестве критерия эффективности выбрана частота ВТЭО в группах пациентов с различными режимами профилактики. Анализировали частоту развития следующих вариантов ВТЭО — тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоза подкожных вен (ТПВ) в группах умеренного, высокого риска возникновения ВТЭО и объединенной (умеренный + высокий риск) группах больных. Затраты на хирургическое вмешательство, методы обследования не включены в анализ.

Основными вычислительными методами значимости различий были [12, 13]: отношения шансов (odds ratio — OR); снижение абсолютного риска (absolute risk reduction — ARR); снижение относительного риска (relative risk reduction — RRR); доверительный интервал 95—99 % (ДИ); критерий р. Материал обработан методом математической статистики в среде MS Windows (пакет программы MS Excel, MS Access) и с помощью специальных калькуляторов [14].

Результаты

Статистически значимых различий по половозрастному составу, демографическим параметрам, характеру оперативного вмешательства, риску развития ВТЭО между группами не получено, что позволило провести корректные сравнительные анализы по группам эноксапарина и НФГ (табл. 1).

Таблица 1

Демографические характеристики и профиль оперативного лечения

Характеристика	Эноксапарин n=6113	Надропарин n=1279	НФГ n=2944
Возраст пациенов (n)			
Более 60 лет	2336	447	1090
40—60 лет	3188	702	1506
Менее 40 лет	589	130	348
Пол (n)			
Мужчины	2410	576	1110
Женщины	3703	703	1834
Индекс массы тела (% от числа больных в группе)			
< 20 (недостаточный вес)	4,0	2,2	3,8
20—25 (нормальный вес)	33,2	35,1	32,7
25—30 (избыточный вес)	39,1	40,0	36,1
>30 (ожирение)	23,7	22,7	27,4
Профиль операции (% от числа больных в группе)			
Общая хирургия	45,0	47,5	48,2
Ортопедия/травматология	15,8	16,2	16,5
Ортопедия/травматология с протезированием суставов	10,5	11,4	9,9
Гинекология	14,3	12,6	13,4
Сосудистая хирургия	5,1	5,0	4,7
Урология	4,0	3,4	4,4
Кардиохирургия/торакальная хирургия	3,0	2,0	1,1
Нейрохирургия	2,3	1,9	1,8
Риск развития ВТЭО (n)			
Высокий	5004	909	2298
Умеренный	1109	370	646

В группе с умеренным риском ВТЭО, у больных, получивших эноксапарин и надропарин, частота развития ВТЭО была статистически значимо ниже, чем в группе пациентов получивших НФГ (OR — 0,16, ДИ 0,04—0,56; ARR — 1,5 %; RRR — 84,3 % и OR — 0,48, ДИ 0,13—0,99, ARR — 0,7 %; RRR — 42,6 % соответственно) (табл. 2). Также частота развития ТГВ при применении эноксапарина и надропарина была ниже, чем у больных, получивших НФГ (OR — 0,06, ДИ 0,01—0,45; ARR — 1,5 %; RRR — 94,3 % и OR — 0,17, ДИ 0,03—0,97; ARR — 1,3 %; RRR — 82,5 % соответственно). Не было выявлено значимых различий в частоте развития ТЭЛА и ТПВ между группами сравнения. Также не обнаружено различий в частоте развития геморрагических осложнений профилактики между группами, поэтому в дальнейшем экономическом анализе расходы на НПР не учитывались. Длительность профилактики была одинаковой в группах, также одинаковой была продолжительность госпитализаций у больных без ВТЭО и с ТПВ. Вместе с тем, больше чем в 2,5 раза длительность госпитализации у больных с развившимся ТГВ в группе НФГ была выше, чем у тех, кто получал профилактику эноксапарином или надропарином.

У больных с высоким риском развития ВТЭО наблюдалась примерно такая же картина: в группах больных, получивших эноксапарин, общая частота развития ВТЭО в целом и ТГВ и ТЭЛА в частности, была ниже, чем в группе пациентов получивших НФГ (для ВТЭО OR — 0,55, ДИ 0,39—0,76; ARR — 2,0 %; RRR — 54,9 %; для ТГВ OR — 0,56, ДИ 0,39—0,81; ARR — 1,5 %; RRR — 54,1 % и для ТЭЛА OR — 0,41, ДИ 0,13-,93; ARR — 0,2 %; RRR — 67,3 %). В группе больных, получавших надропарин, частота ВТЭО и ТГВ также была ниже, чем в группе НФГ (OR — 0,60, ДИ 0,36—0,99; ARR — 1,3 %; RRR — 37,9 % и OR — 0,42, ДИ 0,18—0,9; ARR — 1,6 %; RRR — 56,5 % соответственно). Вместе с тем, развитие ВТЭО имело тенденцию к более частому возникновению, чем в группе эноксапарина и НФГ, однако статистически достоверной разницы между группами не получено. Длительность госпитализации при развитии ВТЭО по группам не различалась, хотя и имелась тенденция к несколько бóльшим срокам при ТГВ и ТПВ в группе НФГ, а при ТЭЛА — в группе эноксапарина. Частота геморрагических НПР была одинакова в группах, поэтому не учитывалась в дальнейших расчетах.

В объединенной когорте риска у пациентов, получивших эноксапарин, общая частота ВТЭО и ТГВ были ниже, чем в группе НФГ (OR 0,43 ДИ 0,32—0,58; ARR 1,7 %; RRR 56,1 %; OR 0,42 ДИ 0,27—0,66; ARR 1,4 %; RRR 56,9 % соответственно) (табл. 3). Аналогичный подсчёт для группы надропарина показывает, что частота ВТЭО и ТГВ также значимо меньше, чем для НФГ (OR 0,56 ДИ 0,32—0,95; ARR 1,3 %; RRR 43,7 % и OR 0,37 ДИ 0,16—0,82; ARR 1,6 %; RRR 62,7 % соответственно). Вместе с тем, частота ТЭЛА была выше, чем в группе эноксапарина (OR 5,6 ДИ 1,88—16,69).

Прямые расходы на профилактику (утилитарная стоимость) ВТЭО подсчитаны по формуле:

Стоимость профилактики = стоимость профилактики в группе высокого риска х процент больных группы высокого риска + стоимость профилактики в группе умеренного риска х процент больных группы умеренного риска.

Для эноксапарина стоимость профилактики высчитана следующим образом: 2 035,8 руб. х 0,818 + 1 058,54 руб. х 0,182 = 1 665,3 руб. + 192,7 руб. = 1 858 руб. (табл. 2). Для НФГ: 517,7 руб. х 0,78 + 271 руб. х 0,22 = 403,8 руб. + 59,6 руб. = 463,4 руб. Для надропарина подсчёты стоимости несколько более сложные — вначале определили среднюю стоимость в группе высокого риска из расчета, что 11,2 % больных получили препарат в дозе 0,4 мл/день, а 88,8 % — в дозе 0,6 мл/день — 173,5 руб. х 0,112 + 249 руб. х 0,888 = 240,5 руб./день. Подсчет для объединенной группы риска по надропарину произведен следующим образом — 947,9 руб. х 0,289 + 1 972,1 руб. х 0,711 = 1 675,5 руб.

Таким образом, утилитарные затраты (стоимость препарата) на профилактику НФГ ниже, чем на профилактику с помощью эноксапарина или надропарина.

Стоимость госпитализации для больных с ВТЭО на 100 человек в группе объединенного риска рассчитана по каждому осложнению отдельно. Средняя стоимость госпитализации при конкретном осложнении = стоимость госпитализации при данном осложнении в группе высокого риска х частоту осложнения в группе высокого риска + стоимость госпитализации при данном осложнении в группе умеренного риска х частоту осложнения в группе умеренного риска. При подобном подходе стоимости ТГВ и ТЭЛА в группах сравнения были практически одинаковыми, в то же время стоимость ТПВ в группе НФГ была существенно выше (табл. 3). Средняя стоимость госпитализации при всех ВТЭО была найдена как сумма стоимостей госпитализации при каждом варианте ВТЭО, умноженной на частоту этого события среди всех ВТЭО в группе. Для группы надропарина эта стоимость была почти на 5 000 руб., а для эноксапарина на 2 000 руб. меньше, чем для НФГ (табл. 3). Стоимость госпитализации больных с ВТЭО на каждую сотню больных для пациентов, у которых осуществлялась профилактика эноксапарином, составила 61 067,32 руб. [средняя стоимость госпитализации х количество больных с ВТЭО на каждую сотню в группе], для группы надропарина она была на 18,5 % больше, а для группы НФГ этот параметр оказался в 2,35 раза выше (табл. 3).

Таким образом, стоимость госпитализаций для больных с ВТЭО при осуществлении профилактики НФГ, выше, чем при использовании для этих же целей эноксапарина или надропарина.

Стоимость госпитализаций для больных без ВТЭО на 100 человек, получивших профилактику, была практически равной в группах при определении ее как стоимость одной госпитализации без ВТЭО х количество больных, не имевших ВТЭО в группе на каждую сотню пациентов (табл. 3).

Средняя стоимость лечения ВТЭО складывается из суммы стоимостей лечения каждого ВТЭО, умноженного на его частоту в группе. Закономерно, что в связи с более высокой частотой ВТЭО в группе НФГ затраты

на такое лечение были выше, чем в группе эноксапарина, в 2,31 раза, а по сравнению с группой надропарина — в 1,9 раза, и составили 167 698,57 руб. (табл. 3)

Суммарные стоимости в группах, включавшие стоимость гепаринов, госпитализаций и лечения ВТЭО на 100 пациентов объединенного риска, оказались практически одинаковыми (табл. 3, рис. 1). Разница между режимами профилактики составляет: эноксапарин — НФГ –227 руб./пациент; надропарин — НФГ –765 руб./пациент, эноксапарин — надропарин +538 руб./пациент. Этот пока-

Таблица 2

Результаты профилактики ВТЭО и данные для клинико-экономического анализа в группах умеренного и высокого риска

Показатель	Умеренный риск ВТЭО			Высокий риск ВТЭО		
	Эноксапарин	Надропарин	НФГ	Эноксапарин	Надропарин	НФГ
Количество пациентов	1 109	370	646	5 004	909	2 298
Доза препарата	20 мг 1 р/д	0,3 мл 1 р/д	5000 ЕД 3 р/д	40 мг 1 р/д	0,4 мл 1 р/д — 102 чел 0,6 мл 1 р/д — 807 чел	7500 ЕД 3 р/д
Стоимость препарата (руб.)	20 мг № 2 319,8	0,3 мл № 10 1 419	25 000 ЕД № 5 610,0	40 мг № 10 2 513,0	0,4 мл № 10 1 735 0,6 мл № 10 2 490	25 000 ЕД № 5 610,0
Средняя длительность профилактики (дни)	6,62 (±2,9)	6,68 (±2,1)	7,42 (±2,5)	8,1 (±3,5)	8,2 (±3,2)	9,43 (±3,9)
Стоимость профилактики (руб./пациент) — в сутки — за курс	159,9 1 058,54	141,9 947,9	36,6 271,6	251,3 2 035,8	240,5 1 972,1	54,9 517,7
Медиана длительности госпитализации (дни/пациент) Без ВТЭО С ВТЭО — ТГВ — ТЭЛА — ТПВ	12,13 12 12 12	12,14 12 12 12	12,28 31,9 — 17	17,29 24,67 26,20 21,78	17,2 23,20 25,70 22,50	17,58 26,27 25,71 27,28
Стоимость одного дня госпитализации (койко-день) (руб.)	1 901					
Медиана стоимости госпитализации (руб./пациент) — без ВТЭО — ТГВ — ТЭЛА — ТПВ	23 058,04 22 810,92 22 810,92 22 810,92	23 078,0 22 810,92 22 810,92 22 810,92	23 343,17 60 639,03 — 32 315,47	32 866,73 46 895,45 49 803,84 41 401,82	32 887,3 44 103,2 48 855,7 42 772,5	33 419,58 49 936,91 48 874,71 51 856,82
ВТЭО — всего, n (% к общему числу больных в группе) — ТГВ — ТЭЛА — ТПВ	3 (0,27 %) [1] 1 (0,09 %) [1] 1 (0,09 %) 1 (0,09 %)	3 (0,81 %) [2] 1 (0,27 %) [2] 1 (0,27 %) 1 (0,27 %)	11 (1,7 %) 10 (1,55 %) 0 1 (0,15 %)	79 (1,58 %) [1] 65 (1,3 %) [1] 5 (0,1 %) [2] 9 (0,18 %)	19 (2,09 %) [2] 11 (1,21 %) [1] 6 (0,66 %) 2 (0,22 %)	79 (3,43 %) 64 (2,78 %) 7 (0,3 %) 8 (0,35 %)
Стоимость лечения ВТЭО, стандарт (руб./пациент) — ТГВ — ТЭЛА — ТПВ	57 579,06 62 798,46 26 140,82					
Геморрагические осложнения профилактики, частота (%)	2 (0,18 %)	1 (0,27 %)	1 (0,15 %)	17 (0,34 %)	2 (0,22 %)	13 (0,56 %)

Примечание: [1] — p<0.001 по сравнению с НФГ
[2] — p<0.05 по сравнению с НФГ

Таблица 3

Результаты клинико-экономического анализа в объединенной когорте (умеренного и высокого) риска ВТЭО

Показатель	Эноксапарин	Надропарин	НФГ
Количество пациентов (n, %) Высокий риск Умеренный риск	6 113 (100 %) 5 044 (81,8 %) 1 109 (18,2 %)	1 279 (100 %) 909 (71,1 %) 370 (28,9 %)	2 944 (100 %) 2 298 (78,0 %) 646 (22,0 %)
Стоимость профилактики (руб./пациент)	1 858	1 675,5	463,4
Стоимость профилактики (руб./100 пациентов)	185 800	167 550	46 340
ВТЭО — суммарно, n (% по отношению ко всем больным в группе) — ТГВ, n и % — ТЭЛА, n и % — ТПВ, n и %	 82 (1,34 %) [1] 66 (1,08 %) [1] 6 (0,1 %) 10 (0,16 %)	 22 (1,72 %) [2] 12 (0,93 %) [1] 7 (0,55 %) [3] 3 (0,24 %)	 90 (3,06 %) 74 (2,51 %) 7 (0,24 %) 9 (0,31 %)
Всего ТГВ, n Высокий риск, n (% ко всем ТГВ в группе) Умеренный риск, n (% ко всем ТГВ в группе) Всего ТЭЛА, n Высокий риск, n (% ко всем ТЭЛА в группе) Умеренный риск, n (% ко всем ТЭЛА в группе) Всего ТПВ, n Высокий риск, n (% ко всем ТПВ в группе) Умеренный риск, n (% ко всем ТПВ в группе)	66 65 (98,4 %) 1 (1,6 %) 6 5 (83,3 %) 1 (16,7 %) 10 9 (90 %) 1 (10 %)	12 11 (91,7 %) 1 (8,3 %) 7 6 (85,7 %) 1 (14,3 %) 3 2 (66,7 %) 1 (23,3 %)	74 64 (86,5 %) 10 (13,5 %) 7 7 (100 %) — 9 8 (88,9 %) 1 (11,1 %)
Распределение ВТЭО (%) ТГВ ТЭЛА ТПВ	100 80,5 7,3 12,2	100 54,5 31,8 13,7	100 82,2 7,8 10,0
Средняя стоимость госпитализации при ВТЭО, (руб./пациент) — ТГВ — ТЭЛА — ТПВ	 46 511,72 45 296,0 39 542,1	 42 335,9 45 131,2 33 844,2	 46 579,8 48 874,71 49 687,7
Средняя стоимость госпитализации с учетом всех ВТЭО (руб./пациент с ВТЭО)	45 572,63	42 061,5	47 069,6
Стоимость госпитализации больных с ВТЭО (руб./100 пациентов)	61 067,32	72 345,8	144 032,98
Средняя стоимость госпитализации при отсутствии ВТЭО (руб./пациент)	31 079,9	29 973,3	31 468,7
Стоимость госпитализаций для всех пациентов без ВТЭО на каждую сотню (руб.)	3 066 342,93	2 945 775,92	3 050 575,78
Стоимость госпитализаций для всех пациентов (руб./100 пациентов)	3 127 410,25	3 070 210,71	3 194 608,76
Стоимость лечения ВТЭО, стандарт (руб./пациент) — ТГВ — ТЭЛА — ТПВ	 	 57 579,06 26 140,82 62 798,46	
Средняя стоимость лечения ВТЭО (руб./100 пациентов)	72 647,7	94 361,51	167 698,57
Суммарная стоимость профилактики на 100 больных (руб.) Стоимость препарата Стоимость госпитализаций Стоимость лечения ВТЭО	3 385 857,95 185 800 3 127 410,25 72 647,7	3 332 122,22 167 550 3 070 210,71 94 361,51	3 408 647,33 46 340 3 194 608,76 167 698,57
Разница в суммарной стоимости профилактики на 1 больного в сравнении с применением эноксапарином (руб.)	0	-537,35	+227,89
Коэффициент неэффективных затрат (на 100 пациентов)	0,014	0,018	0,032
Геморрагические осложнения профилактики, (n частота) (%)	19 (0,31 %)	3 (0,23 %)	14 (0,48 %)

Примечание: [1] — p<0.01 по сравнению с НФГ
[2] — p<0.02 по сравнению с НФГ
[3] — p<0.02 по сравнению с эноксапарином

Рис. 1. Затраты на профилактику ВТЭО (на 100 пациентов)

затель свидетельствует о том, что утилитарная стоимость (стоимость препарата) НФГ хотя и меньше, чем эноксапарина и надропарина, тем не менее суммарные затраты на большее число ВТЭО приводят практически к нивелировке стоимостных параметров режимов профилактики. Разница в стоимости результата профилактики ВТЭО между эноксапарином и надропарином несущественная и составляет всего 1,6 %.

Суммарная стоимость профилактики ВТЭО у хирургических больных с факторами риска при использовании низкомолекулярных гепаринов эноксапарина и надропарина и НФГ практически одинакова при том условии, что в порядке убывания утилитарной стоимости препараты могут быть расположены в следующем порядке эноксапарин > надропарин >НФГ.

Параметры «стоимость-эффективность» для эноксапарина и надропарина практически одинаковы 34 318 руб. и 33 904 руб., что несколько ниже (лучше), чем для НФГ (35 162 руб. на 1 % эффективности). Этот результат свидетельствует о том, что эти низкомолекулярные гепарины по экономичности не уступают НФГ, несмотря на то, что его утилитарная стоимость ниже. Действительно, расходы на НФГ занимают в структуре общих расходов не более 1 % (рис. 2). Вместе с тем, в сравнении, например, с эноксапарином, затраты на госпитализации и лечение ВТЭО в процентном отношении выше. Соотношение затрат и эффективности у эноксапарина и надропарина лучше, чем при применении НФГ (рис. 3). Сделать вывод об экономических различиях между низкомолекулярными гепаринами не представляется возможным, поскольку разница между ними в окончательных стоимостных показателях лежит в пределах погрешности подсчётов (±3 %).

При расчете объема неэффективных затрат использован коэффициент, определенный как отношение стоимости профилактики у больных с ВТЭО к таковой у больных без ВТЭО (на 100 человек, получивших профилактику). Коэффициент неэффективных затрат, характеризующий объем потраченных ресурсов на неэффективную программу, в 2,29 раза выше для НФГ в сравнении с эноксапарином (0,032 и 0,014 соответственно) и надропарином (0,018) (табл. 3).

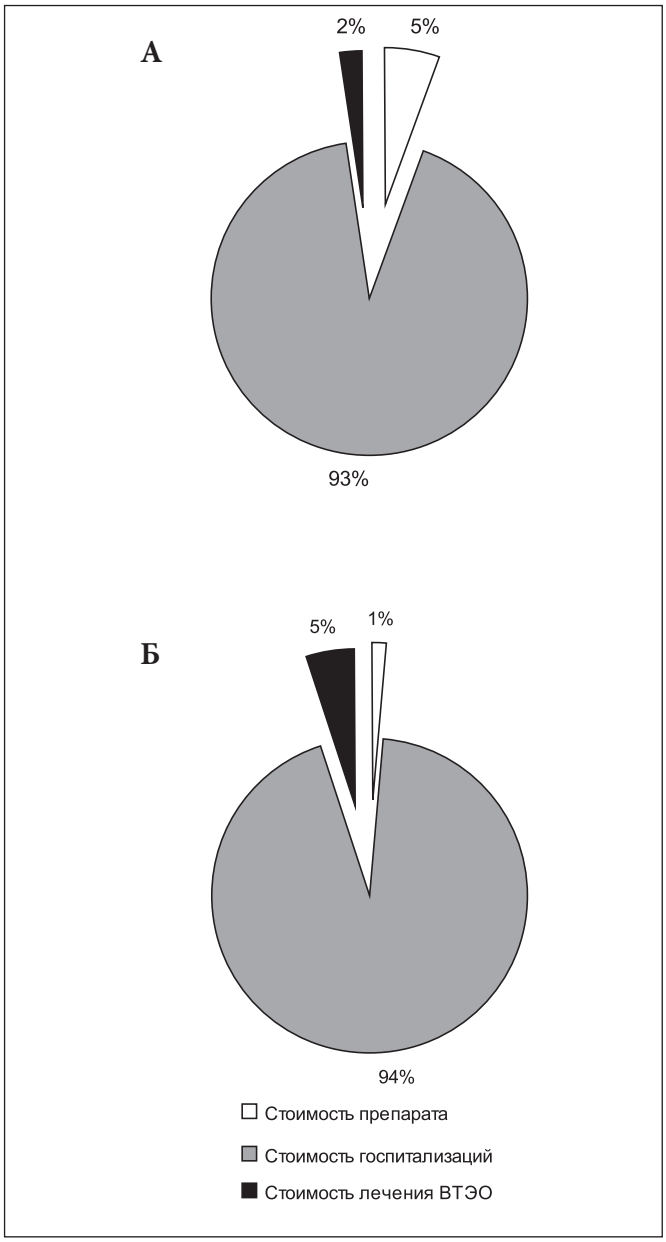


Рис. 2. Структура затрат при профилактике ВТЭО эноксапарином (А) и НФГ (Б)

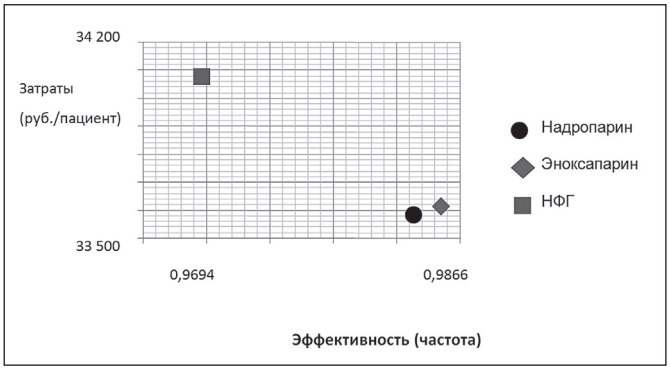


Рис. 3. Соотношение прямых затрат и эффективности в группе объединенного риска

Выводы

1. Совокупность полученных в результате клинико-экономической экспертизы результатов профилактики ВТЭО в реальной отечественной хирургической практике свидетельствует о том, что совокупные затраты на эноксапарин, надропарин и НФГ практически не различаются. Вместе с тем, эноксапарин и надропарин имеют определенные преимущества по сравнению с НФГ, поскольку:

эффективность НФГ по профилактике ВТЭО ниже;

затраты на госпитализацию и коррекцию ВТЭО при применении НФГ выше;

затраты на неэффективную профилактику выше при стратегии с применением НФГ.

2. Экономических различий между проанализированными низкомолекулярными гепаринами по стоимости получения эффективной профилактики ВТЭО у хирургических больных не выявлено, несмотря на то, что утилитарная стоимость надропарина ниже, чем эноксапарина.

3. Низкомолекулярные гепарины оправданы по экономическим параметрам для системы общественного здравоохранения для применения в профилактике ВТЭО у хирургических больных групп риска.

Ограничения исследования

Клинико-экономическая экспертиза проведена ретроспективно на основании анализа специально разработанных карт пациента без учета стоимостей хирургического вмешательства, дифференцированной стоимости койкодня в зависимости от профиля отделения и региональных особенностей.

Литература

1. *Савельев В. С., Кириенко А. И., Золотухин И. А., Андрияшкин В. В.* Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений в российских стационарах (предварительные результаты проекта «Территория безопасности»)//Флебология, 2010;3:7—12.
2. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений//Флебология, 2010;1:2—37.
3. *Amin A. N., Lin J., Lenhart G., Schulman K. L.* Clinical and economic outcomes in patients at risk of venous thromboembolism receiving appropriate enoxaparin or unfractionated heparin prophylaxis//Thromb Haemost. 2009;102 (2):321—326.
4. *Deitelzweig S. B., Becker R., Lin J., Benner J.* Comparison of the two-year outcomes and costs of prophylaxis in medical patients at risk of venous thromboembolism//Thromb Haemost. 2008;100 (5):810—820.
5. *Schädlich P. K., Kentsch M., Weber M. et al.* Cost effectiveness of enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolic complications in acutely ill medical inpatients: modelling study from the hospital perspective in Germany//Pharmacoeconomics. 2006;24 (6):571—591.
6. *Kadusevicius E., Kildonaviciute G., Varanaviciene B., Jankauskiene D.* Low-molecular-weight heparins: pharmacoeconomic decision modeling based on meta-analysis data. Int J Technol Assess Health Care. 2010;26 (3):272—279.
7. Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001—2002. МЗ СР РФ. Приказ от 27 мая 2002 г.
8. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. Ред. В. Б. Герасимов, А. Л. Хохлов, О. И. Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352 с.
9. О Программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2010 год. Постановление Правительства Российской Федерации от 2 октября 2009 г. N 811.
10. http://www.pharmindex.ru по состоянию на 11 ноября 2010 г.
11. *Варданян А. В., Мумладзе Р. Б., Белоусов Д. Ю., Ройтман Е. В.* Клинико-экономический анализ профилактики послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений//Качественная клиническая практика 2006;1:51—63.
12. *Гублер Е. В.* Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов/Е. В. Гублер. — Л.: Медицина, 1978. — 296 с.
13. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ./под ред. Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 347 с.
14. http://www.hutchon.net

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ **ПРАКТИКА**

Издательство ОКИ

clinvest@mail.ru
8(910) 449-22-73 8(926) 568-17-35

Логин:

Пароль:

напомнить пароль

войти

зарегистрироваться

Главная
О журнале
Редколлегия
Авторы статей
Архив журнала
Архив новостей
Правила для авторов
Прислать рукопись
Партнёры
Спонсорам
Контакты

Редакция журнала «Качественная клиническая практика» не несёт ответственность за содержание и достоверность рекламных материалов. Перепечатка опубликованных материалов разрешается только по письменному разрешению ООО «Издательство ОКИ» и согласованием с Редакцией журнала. Мнение Редакции может не всегда совпадать с мнением авторов. При копировании на сайт статей из журнала "Качественная клиническая практика" активная ссылка на: http://www.clinvest.ru/ обязательна! Публикации на clinvest.ru не должны использоваться для самостоятельной диагностики и лечения, не должны рассматриваться в качестве рекомендаций пациентам и не могут служить заменой консультации врача

Последний выпуск

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

10 лет нелёгкого пути...
(Белоусов Ю.Б.)

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике
(Сычев Д.А.)

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья лиц пожилого и старческого возраста (обзор литературы)
(Малыхин Ф.Т.)

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основы надлежащей практики неинтервенционных исследований лекарственных препаратов
(Вольская Е.А.)

Опыт лечения острого лимфобластного лейкоза у детей с применением интенсивной химиотерапии: клиническое использование двух модифицированных версий немецкого протокола COALL-92 (1993-2007 гг.)
(Бойченко Э.Г., Петрова Э.М., Белогурова М.Б., Гарбузова И.А., Лившиц М.С., Никитина Е.А., Макарова Т.А., Радулеску Г.Г., Викторович Т.Д., Чавпецова Э.Д., Соколова М.М., Шац Л.И., Мартынкевич И.С., Огородникова Ю.С., Зуева Е.Е., Кулакова Т.Н.)

Критерии эффективности амлодипина при артериальной гипертонии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа путем применения острых лекарственных проб
(Хохлов А.Л., Лилеева Е.Г., Прохорова Ю.В.)

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономическое сравнение базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа
(Колбин А.С.)

Новости

2011-07-22
Информационное письмо ЦЭБЛС о безопасности габапентина

2011-07-22
Создана вакцина от героиновой зависимости

2011-07-22
Рак печени связан с мужскими половыми гормонами

2011-07-22
Интервью главного специалиста-трансплантолога Минздравсоцразвития России Сергея Готье радио «Комсомольская правда» о донорстве органов

2011-07-22
Новые лекарства смогут испытывать лишь 14% российских клиник

2011-07-22
Топливные элементы на глюкозе — бесконечная энергия для медицинских имплантов

2011-07-22
Представления пациентов о персонализованной медицине нередко ошибочны