

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№2
2012 г.



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Белоусов Ю.Б.

Зам. главного редактора
Леонова М.В.

Редакционная коллегия:

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

Издательская группа:

Научный редактор: Белоусов Д.Ю.
Дизайн, верстка: Смоленцев А.И.
Подписано в печать: 12.12.2012 г.
Отпечатано: ООО «Код-полиграф»
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 несет ответственности
за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах.

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

Сайты
PharmacoKinetics.ru
ClinVest.ru
Clinical-Pharmacy.ru

Журналы
Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Клиническая фармация

HealthEconomics.ru
Market-Access-Solutions.ru
Izdat-Oki.ru

WEB-порталы
Центр фармакоэкономических исследований
Market Access Solutions
Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Сравнительный экономический анализ клопидогрела
и тикагрелора при остром коронарном синдроме
(Колбин А.С., Курылев А.А., Балыкина Ю.Е.,
Проскурин М.А.) 2-12

Фармакоэкономика инсулина гларгин при оптимизации
инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа
(Аметов А.С., Белоусов Д.Ю.) 13-21

Клинико-экономический анализ базальных аналогов
инсулина при сахарном диабете 2 типа в условиях
реальной практики
(Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К.) 22-32

Фармакоэпидемиология острого коронарного синдрома.
Отечественный анализ реальной практики назначений
(Пчелинцев М.В., Белоусов Д.Ю.) 33-44

Сравнительный фармакоэкономический анализ
применения анастрозола, летрозолола и экземестана
при адъювантной терапии рака молочной железы
(Белоусов Д.Ю., Афanasьева Е.В., Зырянов С.К.) 45-55

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Анализ потребления статинов в России в 2010–2011 году
(Пугач И.М.) 56-62

Анализ закупок нестероидных противовоспалительных
препаратов лечебными учреждениями Московской области
(Малаев М.Г.) 63-65

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Возможные осложнения беременности и причины
снижения эффективности назначения гестагенов
у больных с угрозой выкидышем в первом триместре
(Скрябина В.В.) 66-69

Сравнительный экономический анализ клопидогрела и тикагрелора при остром коронарном синдроме

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

Санкт-Петербургский государственный университет

Сердечно-сосудистые заболевания в течение нескольких десятилетий занимают ведущее место в структуре заболеваемости населения. Год от года число больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), стенокардией, острым инфарктом миокарда (ОИМ) и другими формами острой ИБС в нашей стране растет [1]. Вопреки устоявшемуся мнению, согласно которому ИБС — болезнь урбанизации, анализ заболеваемости по федеральным округам показывает явное превалирование соответствующих показателей в менее индустриальных районах над средними параметрами по стране (табл. 1). Соответственно, эти заболевания являются одной из ведущих причин смерти в Российской Федерации, где от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно умирают почти 1,2 млн человек, что составляет 55% общей смертности, причем этот показатель у нас в 2–4 раза выше, чем в западноевропейских странах, США, Канаде, Австралии [2]. Официальной статистики острого коронарного синдрома (ОКС) нет, тем не менее, понятен интерес к совершенствованию методов его выявления и лечения, поскольку он объединяет ОИМ и нестабильную стенокардию — заболевания с высокой распространенностью и риском неблагоприятного исхода [3].

При ОКС может наблюдаться подъем сегмента ST на ЭКГ (состояние, наблюдающееся при значительной окклюзии коронарной артерии и приводящее к развитию ОИМ с подъемом сегмента ST) [4]. Элевация сегмента ST на ЭКГ может отсутствовать или носить транзиторный характер, что по результатам биохимических тестов может быть определено как ОИМ без подъема сегмента ST или нестабильная стенокардия. Пациентам с ОКС в зависимости от тяжести ишемии миокарда с целью восстановления кровотока в бассейне пораженных артерий может быть показано оперативное лечение (коронарное

шунтирование, транслюминальная баллонная ангиопластика, стентирование), а также консервативное лечение (тромболитическая, дезагрегантная и другая фармакотерапия) [5].

В рекомендации Европейского кардиологического общества по лечению ОИМ с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST применение дезагрегантов рекомендуется как направление дальнейшей профилактики ИБС и её осложнений. Показано также, что применение дезагрегантов снижает риск повторного ОИМ и приступов нестабильной стенокардии, а также число тромботических осложнений ИБС (инсульт, артериальные тромбозы и др.). Особое внимание должно быть уделено больным сахарным диабетом 2 типа, поскольку у них риск ОКС значительно выше, чем у пациентов без диабета [6]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, средствами дезагрегантной терапии, применяемыми у больных с ОКС, являются ацетилсалициловая кислота, антагонисты P2Y₁₂ (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел, не зарегистрированный в нашей стране) и GpIIb/IIIa-рецепторов [4, 7]. Рекомендации по дезагрегантной терапии содержат прямое указание на назначение ацетилсалициловой кислоты в комбинации с ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов (табл. 2).

Применение ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов не только эффективно, но и экономически приемлемо. Так, клопидогрел экономически оправдан для вторичной профилактики окклюзий коронарных артерий [8], для уменьшения вероятности ОКС после оперативного вмешательства на сосудах сердца [9, 10], для профилактики инсульта у больных с нарушениями ритма сердца, которым противопоказан варфарин из-за опасности кровотечений [11], для комплексной точки — профилактика ОИМ, ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак [12].

Тикагрелор также был проанализирован с точки

Таблица 1

Ишемия миокарда. Показатели заболеваемости в Российской Федерации в 2009–2010 гг.

Федеральные округа	Зарегистрировано больных: взрослые (с диагнозом, установленным впервые в жизни)							
	Ишемическая болезнь сердца		Стенокардия		Острый инфаркт миокарда		Другие формы острой ишемической болезни сердца	
	на 100 000 взр. населения		на 100 000 взр. населения		на 100 000 взр. населения		на 100 000 взр. населения	
	2009	2010	2009	2010	2009	2010	2009	2010
Российская Федерация в целом	569,9	610,0	192,5	212,7	140,2	134,0	12,3	14,5
Центральный	507,6	568,0	148,1	165,2	143,6	136,8	7,2	7,3
Северо-Западный	581,8	585,6	151,0	160,5	149,4	144,6	11,9	12,2
Южный	501,7	562,4	152,2	162,6	135,3	130,2	17,9	18,5
Северо-Кавказский	757,8	855,5	308,0	376,5	85,0	77,9	24,4	14,6
Приволжский	592,8	627,0	203,0	236,9	158,6	149,2	15,0	22,4
Уральский	461,3	501,3	157,3	170,8	137,3	132,3	15,6	13,2
Сибирский	678,3	707,1	293,5	312,0	131,4	128,6	8,9	18,1
Дальневосточный	539,2	494,9	189,4	161,6	124,5	119,3	5,7	7,4

Таблица 2

Рекомендации по дезагрегантной терапии у больных с ИБС и ОКС [4]

Рекомендации	Уровень доказательности
Ацетилсалициловая кислота показана всем пациентам, у которых нет противопоказаний, в начальной дозе 150–300 мг/сут, с последующим приемом в поддерживающей дозе 75–100 мг/сут.	IA
Ингибиторы P2Y12-рецепторов (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел) назначают в комбинации с ацетилсалициловой кислотой как можно раньше, если нет противопоказаний, таких как высокий риск кровотечения. Ингибиторы P2Y12-рецепторов принимают как минимум в течение 12 месяцев.	IA
Клопидогрел (300 мг/сут — нагрузочная доза, 75 мг/сут — поддерживающая доза) рекомендован пациентам, которым не назначаются тикагрелор или прасугрел.	IA
Тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг/сут, поддерживающая доза 90 мг 2 раза в сутки) рекомендован всем пациентам группы риска ишемических осложнений (повышенный уровень тропонина), несмотря на предшествующую стратегию фармакотерапии, в том числе предшествующую терапию клопидогрелом.	IB
Не рекомендованы продолжительные или частые перерывы в приеме ингибиторов P2Y12-рецепторов в течение первых 12 месяцев.	IC

зрения экономии ресурсов здравоохранения в различных странах при оказании помощи при ОКС в сравнении с клопидогрелом (моделировании и экстраполяции результатов исследования PLATO) [13]. Общие затраты на использование ресурсов здравоохранения в группах клопидогрела и тикагрелора были представлены отдельно по ключевым госпитализациям, а также по периодам в 1, 6, 9 и 12 месяцев. Анализ ключевых параметров использования ресурсов здравоохранения показал, что применение

тикагрелора в течение 12 месяцев привело к снижению количества койко-дней (среднее различие на пациента — 0,21, по отделению интенсивной терапии — на 0,037 на пациента, а уже после госпитализаций по поводу ключевых событий — к снижению аортокоронарного шунтирования (на 0,01 на пациента) по сравнению с получавшими клопидогрел [14]. В экономических моделях, выполненных по результатам PLATO в ряде стран Европы и Латинской Америки, при сравнении экономической эффектив-

ности предпочтение отдавалось тикагрелору [15–17]. Дополнительные затраты, связанные с терапией тикагрелором, не превысили в этих исследованиях порог готовности платить, установленные для медицинской технологии в каждой стране.

Однако результаты этих хорошо спланированных и выполненных анализов нельзя полностью перенести на нашу систему здравоохранения. В PLATO инвазивное вмешательство при ОКС было проведено 13 408 больным, а консервативное — 5 216 (т.е. 28% от всей группы в этом исследовании) [18]. Основная проблема экстраполяции результатов заключается в том, что в нашей стране пропорция инвазивных — неинвазивных вмешательств при ОКС иная. Преобладающей же пока российской тактикой ведения больных ОКС без подъема ST является консервативная. По результатам фармакоэпидемиологического исследования, более 78% больных, поступающих с этим диагнозом в лечебные учреждения, лечатся консервативно [19]. Кроме того, все дезагреганты имеют нежелательные побочные реакции (НПР), наиболее частыми и опасными из которых считаются кровотечения [20]. Обращает на себя внимание, что частота кровотечений в исследовании PLATO была различной в зависимости от рассматриваемой группы — с оперативным вмешательством или без такового. В первом случае величина тяжелых кровотечений между группами не различалась, во втором она была достоверно выше в группе тикагрелора [21]. Собственно, поэтому клинико-экономический анализ, основанный на моделировании процессов по сценарию PLATO применительно к нашей действительности, учитывающий НПР (частоту, тяжесть, диагностику, медикаментозное лечение, длительность пребывания в стационаре и пр.), представляется важным для принятия решения о целесообразности использования той или иной медицинской технологии.

Целью исследования был клинико-экономический сравнительный анализ консервативной тактики ведения больных с ОКС с использованием клопидогрела или тикагрелора на основании данных об эффективности и переносимости этих препаратов в исследовании PLATO [22]. Это исследование в части, относящейся к консервативной тактике ведения больных, практически полностью соответствует тактике ведения больных с ОКС в отечественных условиях.

При расчётах использован анализ эффективности затрат (cost effectiveness analysis — CEA) с расчётом коэффициента «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio — CER) [23]. Формула: $CER =$

DC/Ef , где DC — прямые затраты, делённые на эффективность (Ef). Данные по затратам и эффективности были получены в результате применения метода моделирования по Маркову. Под эффективностью понимали количество летальных исходов в течение 12 месяцев после эпизода ОКС [24].

В исследование PLATO были включены 18 624 пациента, у 13 408 (72%) из них при поступлении в стационар планировали оперативное лечение на сосудах. У остальных 5 216 пациентов осуществлена консервативная тактика лечения (2 615 получали клопидогрел, остальные 2 601 — тикагрелор).

В расчёт прямых затрат были включены:

- стоимость дезагрегантной терапии;
- стоимость лекарственной терапии основного заболевания (ИБС);
- стоимость терапии осложнений ИБС: повторный ОИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК);
- стоимость терапии НПР при применении дезагрегантов (кровотечения);
- стоимость госпитализаций, амбулаторных визитов, оказания скорой помощи.

Затраты на лекарственные препараты оценены на основании средневзвешенных цен [25], затраты на госпитализацию, амбулаторные визиты и оказание скорой помощи — на основании Программы Государственных гарантий [26].

Группы больных, выбранные для анализа из исследования PLATO, не различались по основным характеристикам, что позволило провести адекватный анализ (табл. 3).

Фармакоэкономическая модель анализа решений была построена таким образом, что в каждой из ветвей модели проанализированы затраты и эффективность в группе из 100 пациентов. Модель начинали с выбора дезагреганта. Средствами терапии были: клопидогрел — 300 мг нагрузочная доза однократно внутрь, затем по 75 мг/сут + ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут внутрь в течение 12 месяцев, либо тикагрелор — нагрузочная доза 180 мг/сут однократно внутрь, затем по 90 мг 2 раза в сутки + ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут внутрь максимально в течение 12 месяцев. Фармакотерапию в цикле Маркова продолжали либо до 12 месяцев, либо до момента наступления НПР (кровотечения) или летального исхода. В случае кровотечения считалось, что дезагреганты отменяются, в случае смерти — цикл обрывается (рис. 1). Конечным состоянием цикла Маркова считали летальный исход. Длительность одного цикла — 60 дней, горизонт моделирования — 360 дней в соответствии с име-

Таблица 3

Базовые характеристики пациентов, включенных в анализ

Характеристика	Клопидогрел (n = 2615)	Тикагрелор (n = 2601)	Достоверность различий
Возраст, лет (min-max)	65 (57–73)	66 (57–73)	Не достоверны
Женщины, n (%)	945 (36,1)	961 (36,9)	Не достоверны
Мужчины, n (%)	1672 (63,9)	1640 (63,1)	
Масса тела, кг (min-max)	78 (69–88)	78 (69–88)	Не достоверны
Курение, %	25,8	25,5	Не достоверны
Гипертензия, %	72,4	71,8	Не достоверны
Дислипидемия, %	45,5	47	Не достоверны
Сахарный диабет 2 типа, %	28,9	30,6	Не достоверны

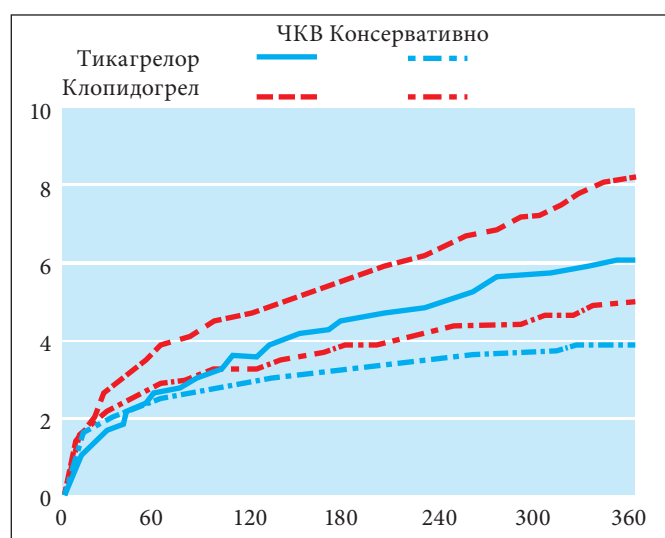


Рис. 1. Показатели общей смертности (по оси ординат в %) в исследовании PLATO в зависимости от времени (в днях наблюдения по оси абсцисс)

ющимися клиническими результатами (рис. 2–3).

Динамика количества пациентов по состояниям в цикле Маркова приведена в табл. 4, основанной на данных исследования PLATO.

В результате моделирования установлено, что по окончании всех Марковских циклов не было достоверной разницы в числе летальных исходов (OR 1,37 [0,46–4,03]), ОИМ (OR 1,07 [0,08–14,39]), ОНМК (OR 0,84 [0,01–143,0]) и гастроинтестинальных кровотечений (OR 0,85 [0,39–1,88]) между группами клопидогрела и тикагрелора. В качестве стоимости клопидогрела рассмотрена средневзвешенная цена Плавикса (Санофи Винтроп Индустрия, Франция), для тикагрелора — Брилинты (АстраЗенека, Великобритания),

для ацетилсалициловой кислоты — генерических препаратов (табл. 5) [25].

Стоимость месяца амбулаторного лечения, рассчитанная нами, включавшая в себя стоимость лекарственных препаратов и одно посещение врача в поликлинике, составила 1 221,0 руб./больной [27] (табл. 6). Стоимость 1 дня лекарственной терапии ИБС в амбулаторных условиях в соответствии с действующим стандартом оказания медицинской помощи, за исключением дезагрегантной терапии, составляет 33,43 руб. Стоимость одного амбулаторного посещения в соответствии с программой государственных гарантий составляет 218,10 руб. [26].

Частота и стоимость осложнений ИБС и дезагрегантной терапии приведены в табл. 7 и рис. 4. Исходя из частоты событий, стоимость ОИМ на применении клопидогрела на 100 больных ОКС будет меньше, чем

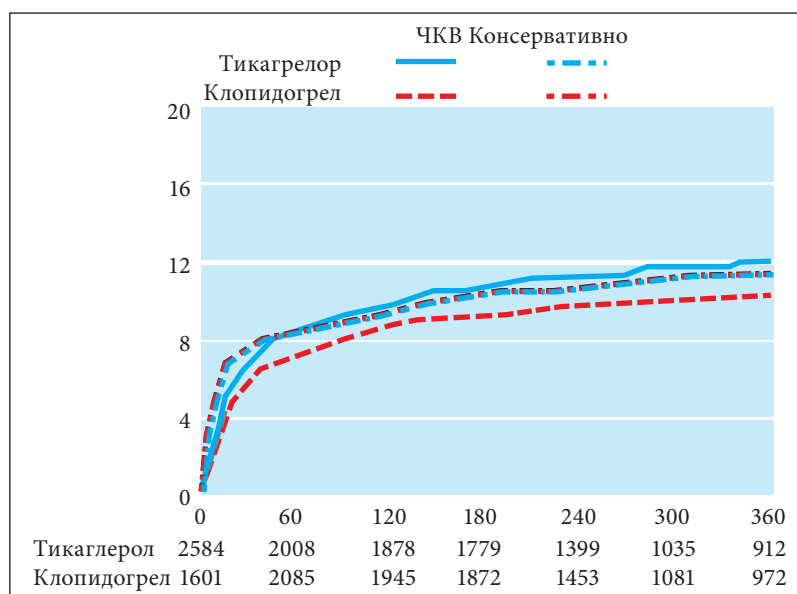


Рис. 2. Показатели частоты больших кровотечений (по оси ординат в %) в исследовании PLATO в зависимости от времени (в днях наблюдения по оси абсцисс)

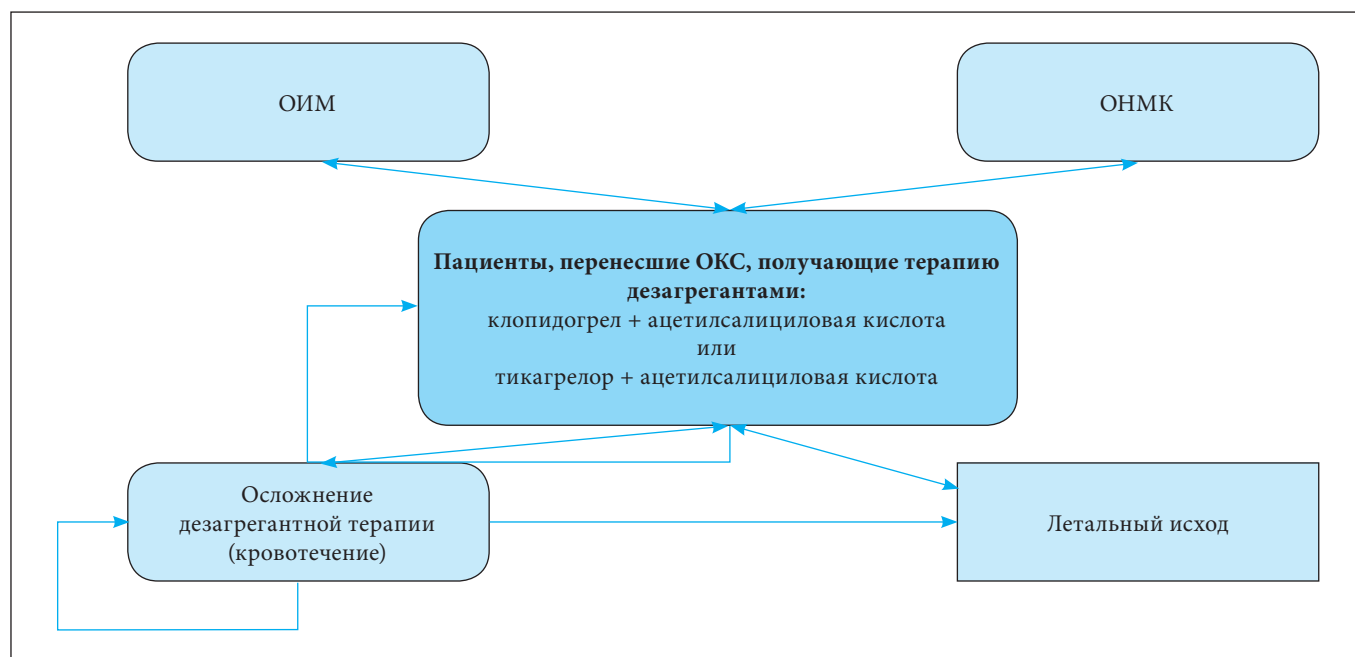


Рис. 3. Схематическое представление последовательностей переходов в цикле Маркова

Таблица 4

Динамика количества пациентов в цикле Маркова

Дни Марков-ского цикла	Клопидогрел					Тикагрелор				
	Больные	Смерть	НПР	ОИМ	ОНМК	Больные	Смерть	НПР	ОИМ	ОНМК
0	100,0	0,00	0,00	0,00	0,00	100,0	0,00	0,00	0,00	0,00
60	82,66	5,50	9,95	1,55	0,34	84,36	3,00	10,76	1,46	0,42
120	82,67	5,69	10,08	1,28	0,28	81,96	3,49	12,97	1,23	0,35
180	80,94	5,96	11,54	1,28	0,28	80,43	4,04	14,06	1,13	0,34
240	79,25	6,78	12,46	1,23	0,28	78,10	5,30	15,14	1,12	0,34
300	78,17	7,49	12,85	1,22	0,27	77,11	5,75	15,67	1,14	0,33
360	75,84	8,29	14,40	1,20	0,27	75,97	6,19	16,40	1,12	0,32

Таблица 5

Стоимость дезагрегантной терапии

Препарат, упаковка	Стоимость упаковки (руб.)	Стоимость нагрузочной дозы (руб.)	Стоимость поддерживающей дозы (руб./сут)	Общая стоимость на 12 мес. (руб./больной)
Клопидогрел (Плавикс), тб 75 мг № 28	2851,0	367,71*	93,57*	34 427,19*
Тикагрелор (Брилинта), тб 90 мг № 56	2574,0	103,46*	103,46*	37 762,90*
Ацетилсалициловая кислота 50 мг № 30	32,83	–	–	–

Примечание. * — вместе с ацетилсалициловой кислотой 75 мг/сут.

тикагрелора, а ОНМК — наоборот [28]. Частота осложнений ИБС была признана равновероятной, независимо от времени, прошедшего после ОКС.

При анализе частоты кровотечений в исследовании PLATO мы не учитывали кровотечения, привед-

шие к летальному исходу, и внутричерепные кровотечения, т.к. эти состояния соответствуют развитию геморрагического инсульта, и затраты на их терапию относятся к затратам на лечение ОНМК. При расчете стоимости лечения кровотечений было сделано сле-

Таблица 6

Исходные параметры для амбулаторного лечения ИБС

Средства терапии	Частота назначения	Курсовая доза из расчета длительности лечения — 180 дней	Производитель	Форма выпуска	Стоимость, руб.
Нитроглицерин	1	0,18 г	ООО «Озон»	0,5 мг, 40 шт.	29,16
Изосорбид мононитрат	0,5	11,25 г	ПРУП «Минскинтеркапс»	50 мг, 30 шт.	128,00
Верапамил	0,2	72,0 г	ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское»	40 мг, 30 шт.	41,04
Дилтиазем	0,2	18,0 г	Ланнахер	90мг, 20 шт.	73,25
Амлодипин	0,3	0,9 г	Хемофарм А.Д.	10 мг, 20 шт.	115,89
Нифедипин	0,3	72,0 г	КРКА	40 мг, 20 шт.	117,42

Таблица 7

Частота и стоимость терапии осложнений в группах сравнения

Осложнение ИБС	Клопидогрел, % [22]	Тикагрелор, % [22]	Стоимость, руб. [28]
ОИМ	1,7	2,1	230 613,18
ОНМК	7,8	7,2	275 218,65
Осложнение дезагрегантной терапии: гастроинтестинальное кровотечение	14,4	16,4	54 855,56–55 291,13

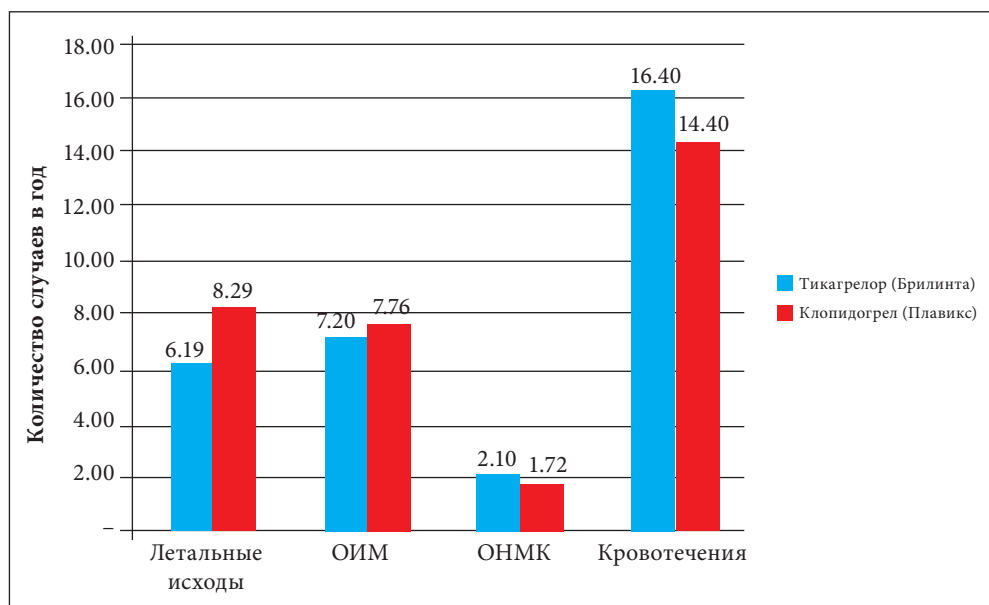


Рис. 4. Частота осложнений в исследовании PLATO (в год на 100 больных)

дующее допущение: все кровотечения, ставшие осложнениями дезагрегантной терапии, были отнесены к гастроинтестинальным, поскольку именно они являются наиболее частым осложнением при приеме дезагрегантов [29].

Стоимость терапии гастроинтестинальных кровотечений складывалась из:

- стоимости оказания скорой медицинской помощи в соответствии со стандартом медицинской помощи больным желудочно-кишечным кровотечением неуточнённым [30] (табл. 8);
- стоимости госпитализации из расчёта средней длительности — 12 дней [31];
- стоимости лекарственных препаратов (табл. 9) и компонентов крови (эритроцитарная масса, свежзамороженная плазма, тромбоцитарная масса) с учётом частоты назначения в исследовании PLATO для разных групп больных [13];
- стоимости наблюдения за гемотрансфузией [32];
- расходов на эзомепразол — единственный ингибитор протонной помпы, имеющий в России показания в виде желудочно-кишечных кровотечений, назначаемый согласно Международным рекомендациям по профилактике и лечению гастроинтестинальных кровотечений [33].

Таблица 8

Стоимость лекарственных препаратов при оказании скорой медицинской помощи при гастроинтестинальном кровотечении [30]

Лекарственные препараты	Частота назначения	Доза	Форма выпуска	Цена, руб.	Стоимость с учётом частоты назначения, руб.
Натрия хлорид	1,0	400 мл	Р-р 0,9%, 400 мл, № 15	457,93	30,53
Декстроза	0,3	800 мл	Р-р 10%, 400 мл, № 1	22,81	13,69
Гидроксиэтилкрахмал	0,7	400 мл	Р-р 10%, 500 мл, № 1	538,70	377,09
Эпсилонаминокапроновая кислота	1,0	5000 мг	Р-р 50 мг/мл, 100 мл	47,74	47,74
Допамин	0,25	10 мг	Р-р 5 мг/мл, 5 мл, № 10	155,93	7,80
Норэпинефрин	0,25	4 мг	Концентрат 2 мг/мл, 4 мл, № 10	1157,86	28,95
Эпинефрин	0,25	0,25 мг	Р-р 1 мг/мл, 1 мл, № 5	47,01	2,35
Добутамин	0,25	250 мг	Р-р 250 мг/50 мл, 50 мл, № 1	146,64	36,66
ИТОГО:					544,80

Таблица 9

Стоимость купирования гастроинтестинального кровотечения

Компоненты экономического анализа	Упаковка	Стоимость (руб.)	Дозировка на 1 случай кровотечения	Частота назначения в группе клопидогрела, %	Частота назначения в группе тикагрелора, %
Эритроцитарная масса	450 мл	6345,0 [34]	3 x 450 мл	45,5	46,0
Свежезамороженная плазма	500 мл	5000,0 [35]	5 x 500 мл	7,1	7,9
Тромбоцитарная масса	1	10 800,0 [35]	1	13,2	14,5
Вызов скорой помощи, руб./пациент				1710,1	
Оказание скорой помощи, руб./пациент				2254,9	
Стационарное лечение 1 случая, руб.				23 692,0	
Препараты при кровотечении, руб.				544,8	
Расходы на процедуру, руб./больной				4496,45	
Эзомерпазол (Нексиум) внутривенно 80 мг однократно, затем по 8 мг/ч в течение 72 часов (656 мг — 9350 руб.), затем по 40 мг/сут внутрь в течение 4 недель (1120 мг — 3200 руб.) — всего 1776 мг				12 550	
Стоимость купирования кровотечения, руб.				54 855,56	55 291,13

При расчётах стоимости терапии кровотечения учитывали стоимость процедуры переливания компонентов крови. Стоимость организации гемотрансфузии (врачебный осмотр, определение группы крови, резус-фактора и проведения пробы на совместимость, наблюдение после гемотрансфузии и др.) без учёта стоимости кровезаменителя (-ей) составляет 4496,45 руб. на 1 процедуру [32]. Стоимость купирования кровотечения в группе клопидогрела была несколько меньше, чем в группе тикагрелора (табл. 9), к тому же частота этих кровотечений при применении клопидогре-

ла меньше, что в совокупности характеризуется меньшими затратами на лечение НПР в группе Плавикса.

Суммарные прямые затраты при использовании рассматриваемых дезагрегантов для лечения ОКС в расчёте на одного пациента (горизонт моделирования — 360 дней) включали в себя:

- стоимость дезагрегантной терапии;
- стоимость лекарственной терапии основного заболевания (ИБС);
- стоимость терапии осложнений ИБС (повторный ОИМ, ОНМК);

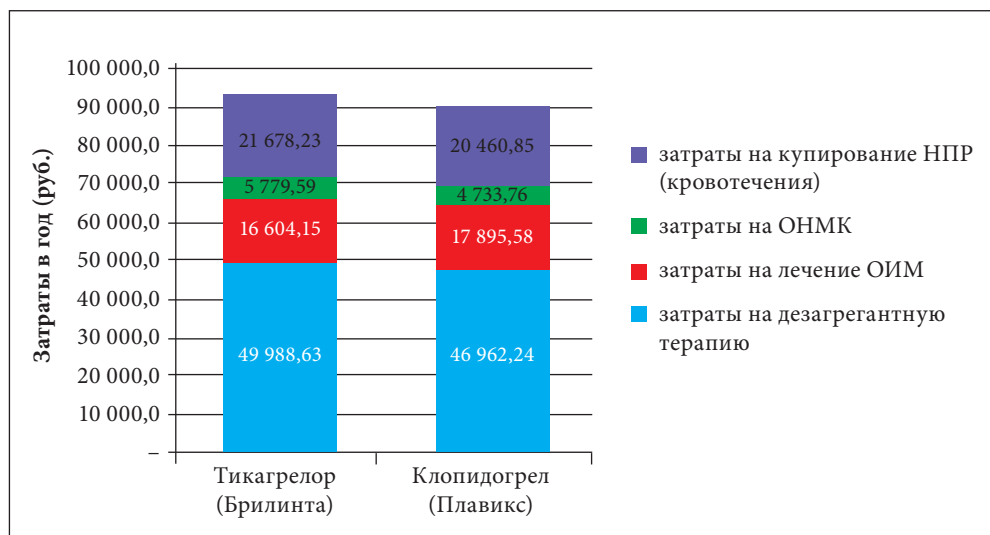


Рис. 5. Структура затрат при лечении ОКС (консервативная тактика) в расчёте на одного пациента

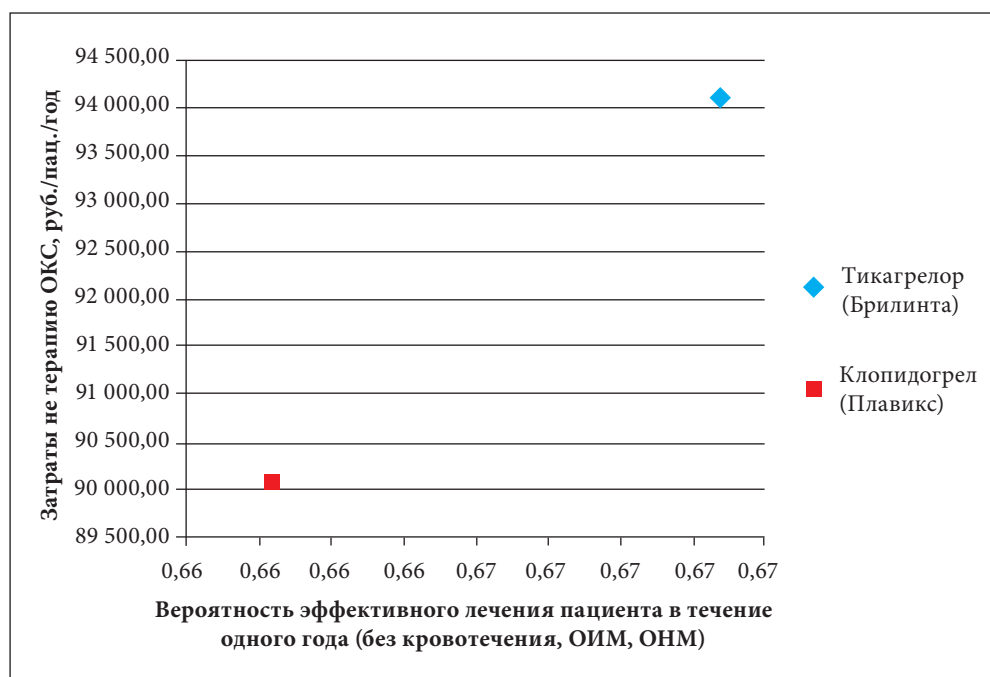


Рис. 6. Соотношение затрат и показателя эффективности при применении клопидогрела и тикагрелора у больных с ОКС, которым показана консервативная тактика ведения

- стоимость терапии НПР при применении дезагрегантов (кровотечения) с учётом их частоты (рис. 5).

Суммарные прямые затраты на одного пациента после 12 месяцев лечения при использовании клопидогрела составили 90 052,43 руб., что сопоставимо с общей стоимостью применения тикагрелора — 94 050,61 руб. При одинаковой эффективности (лечение в течение года без смертельного исхода, ОИМ, инсульта или НПР в виде гастроинтестинального кровотечения) клопидогрел имеет несколько лучший

параметр стоимость — эффективность у больных с ОКС, которым не показано оперативное вмешательство (табл. 10, рис. 6).

Для определения наиболее предпочтительной стратегии терапии был проведен анализ эффективности затрат. В качестве показателя эффективности использовали количество пациентов (из 100), которым был проведен курс дезагрегантной терапии в течение года (6 циклов) и у которых за это время не наблюдалось кровотечений, ОНМК и ОИМ.

Как видно из табл. 10, стоимость лечения одного пациента в течение года без осложнений (кровотечения, ОИМ, ОНМК) при использовании тикагрелора выше по сравнению с клопидогрелом (141 068,86 руб./пациент/год и 135 702,87 руб./пациент/год), что может свидетельствовать о несколько большей экономической целесообразности применения клопидогрела у больных, подлежащих консервативной тактике ведения в российских условиях.

Вместе с тем, учитывая нижеприведённые ограничения нашего анализа, бо-

лее корректным будет следующее заключение.

Результаты зарубежных фармакоэкономических исследований, выполненных на основании исследования PLATO и показавших экономию ресурсов здравоохранения в случае применения тикагрелора по сравнению с клопидогрелом, не могут использоваться в российских условиях для принятия решения о выборе дезагреганта при консервативной технологии ведения ОКС. Основанием для такого вывода является разница в клинических результатах, в том числе НПР дезагрегантной терапии,

Таблица 10

Результаты анализа эффективности затрат

Группа	Прямые затраты на 100 пациентов в год, руб.	Пациенты без кровотечений, ОНМК, ОИМ (в год)	Показатель «затраты-эффективность», руб.	Различия в показателе «затраты-эффективность», руб.
Клопидогрел	9 005 243	66	135 702,87	–
Тикагрелор	9 405 061	67	141 068,86	+ 5 366

между группами больных, подвергшихся оперативному вмешательству или консервативной фармако-терапии. В связи с преобладанием консервативной медицинской технологии лечения ОКС в России, адаптация клинических и пересчёт экономических последствий по исследованию PLATO исключительно важен для принятия решения о выборе дезагрегантной терапии.

Моделирование результатов PLATO в отечественных условиях показало тенденцию к меньшему количеству смертельных исходов и инсультов при консервативном лечении больных ОКС тикагрелором по сравнению с клопидогрелом. Вместе с тем она недостоверна и не приводит к лучшим фармакоэкономическим результатам, прежде всего потому что возрастает частота гастроинтестинальных кровотечений, требующих фармакологической и иной коррекции, что увеличивает затраты.

В наших условиях при отсутствии противопоказаний при консервативной тактике ведения ОКС стратегия с применением клопидогрела является целесообразной с клинико-экономической точки зрения:

- при использовании клопидогрела снижение абсолютного риска гастроинтестинальных кровотечений по сравнению с тикагрелором составляет 12%;
- прямые затраты при использовании клопидогрела у одного пациента с ОКС в течение года сопоставимы с таковыми при использовании тикагрелора;

- анализ эффективности затрат показал некоторые преимущества применения клопидогрела перед тикагрелором при лечении в течение 12 месяцев после ОКС при отсутствии ОИМ, ОНМК и гастроинтестинального кровотечения.

Ограничения исследования

Клинико-экономический анализ выполнен на основании одного рандомизированного мультицентрового контролируемого исследования, в той его части, которая характеризует консервативную тактику ведения больных ОКС.

Расчёт стоимости терапии кровотечений сделан на основании:

- а) допущения, что все кровотечения, за исключением летальных и геморрагического инсульта, являются гастроинтестинальными;
- б) в качестве ингибитора протонной помпы был выбран эзомепразол, поскольку только он из зарегистрированных в нашей стране препаратов этого класса имеет соответствующие показания.

Устойчивость модели с помощью анализа чувствительности не проверялась.

Поскольку фактически проводился анализ совместного применения клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты, возможна экстраполяция результатов, полученных в данной экспертизе, на комбинированный препарат Коплавикс (клопидогрел + ацетилсалициловая кислота), имеющий одинаковые ценовые характеристики с Плавиксом.

Литература

1. Заболеваемость населения России в 2010 году. Статистические материалы // Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Департамент развития медицинской помощи и курортного дела. ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Росздрав. Часть 3.— 152с. <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/stat/118> по состоянию на 16 июля 2012.
2. Бочкарев И. Н., Аксенова М. Б., Хлевчук Т. В. Острый коронарный синдром и его лечение. 2-е изд., испр. и доп. М.: Практическая медицина, 2009. 172 с.
3. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Рекомендации ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. Т. 8, № 5. С. 32.
4. Hamm C. W., Bassand J. P., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur Heart J. 2011. Vol. 32, № 23. P. 2999–3054.
5. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. ESC guidelines on management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation // Rev. Esp. Cardiol. 2009. Vol. 62, № 3. P. 293, e1–47.
6. Roffi M., Eberli F. R. Diabetes and acute coronary syndromes // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009. Vol. 23, № 3. P. 305–316.
7. Armstrong P. C., Peter K. GPIIb/IIIa inhibitors: from bench to bedside and back to bench again // Thromb. Haemost. 2012. Vol. 107, № 5. P. 808–814.
8. Jones L., Griffin S., Palmer S. et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of clopidogrel and modified-release dipyridamole in the secondary prevention of occlusive vascular events: a systematic review and economic evaluation // Health Technol. Assess. 2004. Vol. 8, № 38. P. 1–196.
9. Дронова Е. П., Лопатин Ю. М. Клинико-экономический анализ оригинальной и генерической форм клопидогрела при ишемической болезни сердца после различных эндоваскулярных вмешательств // Качественная клиническая практика. 2010. № 1. С. 61–67.
10. Johnston S. S., Bell K., Gdovin J. et al. Coronary artery bypass graft surgery in acute coronary syndrome: incidence, cost impact, and acute clopidogrel interruption // Hosp. Pract. (Minneapolis). 2012. Vol. 40, № 1. P. 15–23.
11. Coleman C. I., Straznitskas A. D., Sobieraj D. M. et al. Cost-effectiveness of clopidogrel plus aspirin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in whom warfarin is unsuitable // Am. J. Cardiol. 2012. Vol. 109, № 7. P. 1020–1025.
12. Greenhalgh J., Bagust A., Boland A. et al. Clopidogrel and modified-release dipyridamole for the prevention of occlusive vascular events (review of Technology Appraisal No. 90): a systematic review and economic analysis // Health Technol. Assess. 2011. Vol. 15, № 31. P. 1–178.
13. James S., Akerblom A., Cannon C. P. et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the PLATOlet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial // Am. Heart J. 2009. № 157. P. 599–605.
14. Nikolic E., Janzon M., Hauch O. et al. Cost-effectiveness of treating acute coronary syndrome patients with ticagrelor for 12 months: results from the PLATO study // Eur. Heart J. 2012 Jun 19. [Epub ahead of print] <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2012/06/19/uehrtj.ehsl49.full.pdf+html>.
15. Thurston S., Heeg B., Hofste C. Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndrome (ACS): a dutch analysis based on PLATO trial // Value in Health. 2011. Vol. 14, № 7. A380, PCV87.
16. Maciosh T., Niewada M., Perkowski P. et al. Long-term cost-effectiveness analysis of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome from a polish healthcare perspective // Value in Health. 2011. Vol. 14, № 7. A377, PCV72.
17. Garsia-Castillo A., De-los-Rios M., Polanco A. C. et al. Long-term cost-effectiveness analysis of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome (ACS) from a mexican public and private healthcare perspective based on data from PLATO trial // Value in Health. 2011. Vol. 14, № 7. A379, PCV86.
18. Held C. Lessons from platelet inhibition and patient outcomes // Curr. Opin. Cardiol. 2012. Vol. 27, № 4. P. 355–360.
19. Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур // Кардиология. 2010. № 7. С. 8–14.
20. Eikelboom J. W., Hirsh J., Spencer F. A. et al. Antiplatelet drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012. № 141 (2 Suppl.). 89S–119S.
21. Richard C., Becker R. C., Bassand J.-P., Andrzej Budaj A. et al. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATOlet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial // European Heart Journal. 2011. № 32. P. 2933–2944.
22. James S. K., Roe M. T., Cannon C. P. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATOlet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial // BMJ. 2011. № 342. d3527.
23. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. Ред. В. Б. Герасимов, А. Л. Хохлов, О. И. Карпов. М.: Медицина, 2005. 352с.
24. Wallentin L., Becker R. C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 36, № 11. P. 1045–1057.
25. www.medlux.ru по состоянию на 29 июня 2012 г.
26. О программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2012 г. Постановление Правительства РФ от 21 октября 2011 г., № 856.
27. Стандарт медицинской помощи больным стенокардией: приказ № 229 Министерства Здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 02.11.2004.

28. Колбин А. С., Татарский Б. А., Бисерова И. Н., Белоусов Д. Ю. и др. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации // Клиническая фармакология и терапия. 2010. Т. 19, № 4. С. 17–22.
29. Varenhorst C., James S. Which antiplatelet agent for whom? Which patient populations benefit most from novel antiplatelet agents (ticagrelor, prasugrel)? // Curr. Cardiol. Rep. 2012. Т. 14, № 4. Р. 486–492.
30. Стандарт медицинской помощи больным с желудочно-кишечным кровотечением неуточненным. Приказ № 647 Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 05.09.2006.
31. Генеральное тарифное соглашение ОМС на 2012 г. Приложение 4. http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338.
32. Жибурт Е. Б., Белоусов Д. Ю., Шестаков Е. А., Белоусов Ю. Б. Фармакоэкономический анализ применения Гемопюра в условиях плановых ортопедических операций // Качественная клиническая практика. 2012. № 1. С. 44–55.
33. Barkun A. N., Bardou M., Kuipers E. J. et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding // Ann. Intern. Med. 2010. Vol. 152, № 2. Р. 101–113.
34. Белоусов Ю. Б., Омеляновский В. В., Белоусов Д. Ю. Четыре стратегии лечения анемий у онкологических больных в России // Качественная клиническая практика. 2008. № 2. С. 71–78.
35. <http://www.medorginfo.ru/clinic/opk/haemtrans?page=2> (дата обращения 12.02.2012)

Фармакоэкономика инсулина гларгин при оптимизации инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа

Аметов А.С.¹, Белоусов Д.Ю.²

¹ — ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Минздравоохранения России», Москва

² — Центр фармакоэкономических исследований, Москва, www.HealthEconomics.ru

Нет никаких сомнений, что адекватный контроль сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) играет большую роль в профилактике осложнений заболевания и снижении риска смертельного исхода [1, 2]. Доказано, что самоконтроль уровня глюкозы крови и выстраиваемая с его помощью программа образа жизни, включающая диету, дозированные физические нагрузки, пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) или инсулин, способны не только дать возможность ничем не отличаться от «небольных», но и снизить расходы, связанные с болезнью, как общественного здравоохранения, так и личные [3]. Трудно поверить, но при современном многообразии лекарственных препаратов и технологий лечения, распространённости школ по обучению больных СД 2 типа его контроль всё ещё остаётся трудно разрешимой проблемой. Как иначе расценить то, что по различным данным, в том числе полученным в рандомизированных клинических исследованиях, в странах с развитой системой здравоохранения чуть более чем у половины больных, получающих лечение, СД 2 типа компенсирован [4, 5]. Достоверные сведения о степени компенсации СД 2 типа в нашей стране отсутствуют, мы ещё далеки от эффективного контроля заболевания, о чем говорят серьёзные экономические затраты на СД 2 типа [6].

Вместе с тем обширная отечественная и международная практика показывает, что неадекватный контроль СД 2 типа во многом связан с неадекватной фармакотерапией [7]. Как известно, при неудовлетворительном гликемическом контроле при выполнении рекомендаций по изменению образа жизни и приёму ПССП следующей ступенью рекомендуется назначение инсулина [8, 9]. Существуют предпосылки, что чем раньше по отношению к сроку от начала заболевания она начинается, тем у большего количества больных можно добиться стойкого хорошего результата [9]. Напротив, чем

позже начинается инсулинотерапия у таких пациентов, тем хуже приверженность к терапии [10]. В США процесс перевода больных на инсулин при неэффективности ПССП коррелирует с уровнем декомпенсации СД 2 типа. Так, он составляет 17,0, 13,9 и 11,3 мес. для больных с уровнем HbA_{1c} <8 %, 8 — 9 % и 9 % соответственно [11]. У больных в Германии, обученных в «Школах диабета», получающих эффективную терапию для контроля СД 2 типа, в том числе и инсулины, время от постановки диагноза до появления осложнений заболевания составляет в среднем 14,82 года (анализ более 161 тыс. больных за 25-летний период наблюдения) [11]. Эти желаемые показатели остаются целевым индикатором для многих других стран, в т.ч. и для России. Они указывают на то, что вложение средств в инсулинотерапию сохранит ресурсы из-за меньшего числа дорогостоящих осложнений.

Инсулинотерапия при СД 2 типа может осуществляться различными препаратами инсулина [12]. Среди наиболее востребованных препаратов базальные инсулины: инсулин НПХ, инсулин гларгин и инсулин детемир. Вместе с тем применяются препараты смешанного действия, где основой также выступает базальный инсулин, к которому добавляется прандиальный инсулин (инсулин короткого действия). Основной мотивацией к применению таких комбинированных препаратов со стороны специалистов является улучшение гликемического контроля без повышения риска развития гипогликемии или массы тела [13]. К тому же инсулин короткого действия призван проводить коррекцию уровня глюкозы после еды, вследствие чего препараты смешанных инсулинов назначаются, как правило, 2 раза в день.

На сегодняшний день нет убедительных доказательств необходимости снижения уровня постпрандиальной глюкозы до конкретных значений, а основной задачей является снижение риска сер-

дечно-сосудистых осложнений СД 2 типа, поэтому роль прандиальных инсулинов как препаратов выбора в контроле заболевания не установлена [14]. Снижение уровня HbA_{1c} при применении двухфазных инсулинов всё же может сопровождаться повышенным риском гипогликемии и увеличения массы тела [15]. Исследования по систематическому титрованию дозы показали, что одна инъекция базального инсулина в день приводит к целевому уровню HbA_{1c} даже у больных с плохо контролируемым двухфазными инсулинами СД 2 типа [16]. Вместе с тем, есть и иные научные мнения — инициация инсулинотерапии смешанным инсулином аспарт 30/70 так же эффективна, как и базальным аналогом инсулина [17]. Также имеются отдельные сведения об эффективности другого смешанного аналога — инсулина лизпро 25/75 для начала инсулинотерапии при наблюдении за больными СД 2 типа в течение 24 недель, а также при моделировании клинических результатов и стоимости на перспективу [18, 19].

Назначение базальных инсулинов, в том числе аналогов, при СД 2 типа всё же изучено более подробно, чем смешанных, и именно с первыми связывают высокую эффективность, лёгкую управляемость заболеванием без тяжёлых гипогликемий и приверженность больных к лечению с одновременной оптимизацией расходов общественного здравоохранения [20–22]. Базальных аналогов инсулина, эффективно в течение многих лет применяющихся, в том числе, и в нашей стране, два — инсулин гларгин и инсулин детемир. Инсулин гларгин применяется один раз в сутки, что обеспечивает базальный уровень инсулина в течение 24 часов [23]. Плавный беспииковый 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 [24]. Инсулин детемир (большей частью при двукратных инъекциях в сутки) эффективно контролирует углеводный обмен аналогично инсулину гларгин, но дозы его для компенсации СД 2 типа (по результатам рандомизированных клинических исследований), выше, чем инсулина гларгин [25].

Вопросы сравнительного анализа контроля СД 2 типа смешанными инсулинами и инсулином гларгин, основанные на отечественном опыте, в научно-практической литературе до настоящего времени не освещались. Тем не менее, подобный анализ представляется важным с клинической и экономической точки зрения, поскольку утилитарная стоимость

(стоимость упаковки) смешанных инсулинов меньше, чем инсулина гларгин.

Целью экспертизы было изучить эффективность перевода со смешанных инсулинов при их неэффективности на инсулин гларгин в реальной клинической практике на основе проспективных данных (наблюдательная программа), а также определить экономическую целесообразность подобного перехода у больных СД 2 типа.

В анализ были включены 2478 больных СД 2 типа, которые, согласно критериям ADA/EASD [8], не достигли компенсации ($HbA_{1c} > 7\%$) заболевания на терапии смешанными инсулинами (за период январь 2009 — февраль 2010 г.).

Критерии включения:

- пациенты с СД 2 типа, не достигшие компенсации заболевания на терапии смешанными инсулинами (монотерапия или комбинация с ПССП), в течение 1 года или менее, что оценивалось как:
 - $10\% \geq HbA_{1c} > 7\%$ в день включения в программу или в течение максимум 2 недель до этого момента;
 - глюкоза крови натощак (ГКН) $> 5,5$ ммоль/л в день включения в программу или в течение максимум 1 недели до этого момента;
- необходимость перевода пациента со смешанных инсулинов на инсулин гларгин по мнению лечащего врача;
- мужчины и женщины старше 18 лет;
- подписанное информированное согласие.

Эффективность перевода на инсулин гларгин оценивалась через 3 месяца по уровню HbA_{1c} . Оценка компенсации велась как по существовавшим в момент проведения программы критериям ADA/EASD 2010 г. [8]. Дополнительный анализ осуществлён позднее в соответствии с Консенсусом РАЭ [12]. Также определялись средние дозы смешанных инсулинов на момент включения в программу и доза инсулина гларгин через 3 месяца после перевода на него. Параметры переносимости оценивались по количеству гипогликемических состояний в течение 3 месяцев лечения инсулином гларгин.

Расчёты экономических параметров проводились в соответствии с общепринятыми параметрами фармакоэкономики [26]. При оценке фармакоэкономических показателей учитывали стоимость смешанных инсулинов и инсулина гларгин в соответствии с максимально возможной ценой в канале дистрибуции с учётом максимальных торговых надбавок по Москве с использованием Государственного

реестра цен и калькулятора [27, 28]. Расчёты прямых затрат для смешанных инсулинов были сделаны за последние 3 месяца перед переводом на инсулин гларгин. Стоимость ПССП не учитывалась, поскольку изменений в их номенклатуре и дозировках за 3 месяца до и через 3 месяца после перевода на инсулин гларгин не было.

Определялись стоимость среднесуточных доз, применения в течение 90 дней, коэффициент «затраты-эффективность» — [cost-effectiveness ratio / CER] (для блока анализа эффективности по критериям РАЭ) по следующей формуле:

CER = прямые затраты / эффективность, где

CER — коэффициент стоимость/эффективность;
Прямые затраты — затраты на инсулин в течение 90 дней для 100 больных;
Эффективность — количество больных (в процентах), достигших компенсации.

Интерпретация этого параметра (при достоверном уровне различий в эффективности компенсации при применении) — чем он меньше, тем более экономичной является стратегия.

Также определялся инкрементальный показатель затраты/эффективность [incremental cost-effectiveness ratio / ICER] по следующей формуле:

ICER = Прямые затраты₁ — Прямые затраты₂ / Эффективность₁ — Эффективность₂, где

ICER — инкрементальный показатель затраты/эффективность;
Прямые затраты₁ — затраты на использование более дорогой технологии;
Прямые затраты₂ — затраты на использование менее дорогой технологии;
Эффективность₁ — количество больных (в %), достигших компенсации в случае использования более дорогой, но более эффективной технологии;
Эффективность₂ — количество больных (в %), достигших компенсации в случае использования менее дорогой, но менее эффективной технологии.

Интерпретация показателя ICER: если полученный результат менее «порога готовности общества платить» (3 × валовый внутренний продукт на душу населения), составляющий в настоящее время, по некоторым оценкам, 1062 тыс. руб., то технология считается приемлемой для государственного (страхового) возмещения [29].

В необходимых случаях определён параметр NNT (Number Needed to Treat) — количество больных, которое требуется пролечить для получения одного результата, например, одной компенсации. NNT определяется как отношение 1 к разнице абсолютного риска получения результата [30].

Все статистические тесты были проведены как двусторонние с уровнем статистической значимости не менее $p < 0,05$. Для сравнения использовался критерий Вилкоксона и определение отношения шансов (odds ratio, OR) и его доверительного интервала.

Полученные результаты. Общее количество больных, переведённых на терапию инсулином гларгин (Лантус, Санофи-авентис), составило 2478 человек в 545 центрах в Российской Федерации. Из них 959 (38,7 % общего количества) человек до перевода получали инсулин человеческий двухфазный (Хумулин М3, Эли Лилли), 73 (2,9 %) — инсулин лизпро двухфазный (Хумалог Микс 25, Эли Лилли) и 1446 (58,4 %) — инсулин аспарт двухфазный (НовоМикс 30, Ново Нордиск).

Мужчин было 743 (30 %), женщин — 1735 (70 %), средний возраст больных составил у мужчин — $56,6 \pm 8,7$ года, у женщин — $59,6 \pm 8,7$ года, а в среднем $58,7 \pm 8,8$ года (минимальный возраст 26 лет, максимальный — 88 лет). В среднем длительность СД 2 типа была $8,0 \pm 5,3$ года, при этом медиана длительности инсулинотерапии к моменту перевода на инсулин гларгин составила 2,4 года.

Анализ по критериям ADA/EASD. Согласно этим критериям 2010 г. все больные до перевода на инсулин гларгин находились в стадии декомпенсации СД 2 типа (табл. 1). Анализ уровня HbA_{1c} по подгруппам больных показывает незначительные вариации этого исходного показателя в сравнении со средним по всем подгруппам. Дозы смешанных инсулинов до перевода на инсулин гларгин были выше, чем средняя доза инсулина гларгин к моменту окончания наблюдения — в среднем на 48–49 %. При пересчёте доза базального компонента смеси инсулина при применении человеческого двухфазного инсулина составила 33,7 ЕД/сут, для лизпро — 33,4 ЕД/сут, для аспарта — 32,8 ЕД/сут. Подавляющее большинство больных получали смешанные инсулины дважды в день, при этом средние суточные дозы препаратов были близки к средним значениям по подгруппам. Отмечено закономерное повышение дозы с увеличением кратности назначения (за исключением лизпро, что может объясняться меньшим количеством больных в этой подгруппе в сравнении с двумя другими).

Перевод на инсулин гларгин привёл к компен-

Таблица 1

Показатели углеводного обмена у больных, включённых в наблюдательную программу, по критериям ADA/EASD 2010 г.

Параметр	Инсулин человеческий двухфазный (n=959)	Инсулин лизпро двухфазный (n=73)	Инсулин аспарт двухфазный 30/70 (n=1446)	Инсулин гларгин (n=2478)
Средняя суточная доза (M±m) (ЕД)	48,1±10,3	44,5±9,2	46,9±12,5	30,1±11,7
Кратность назначения и количество больных (% к количеству больных в подгруппе)	1 – 88 (9,2 %) 2 – 836 (87,2 %) 3 – 34 (3,5 %) 4 – 1 (0,1 %)	1 – 6 (8,2 %) 2 – 64 (87,7 %) 3 – 3 (4,1 %)	1 – 156 (10,8 %) 2 – 1158 (80,1 %) 3 – 131 (9,0 %) 4 – 1 (0,1 %)	1 – 2478 (100 %)
Медиана дозировок (ЕД/сут) в зависимости от кратности назначения [max – min]	1 – 28 [16-60] 2 – 48 [20-104] 3 – 61 [28-120] 4 – 100	1 – 35 [30-58] 2 – 46 [24-88] 3 – 29 [24-38]	1 – 44 [14-80] 2 – 46 [14-110] 3 – 58 [30-120] 4 – 44	1 – 30 [2-126]
Исходный уровень HbA _{1c} (%)	8,9±1,0	9,2±1,2	9,0±1,3	9,0±1,2*
Уровень HbA _{1c} через 3 месяца после перевода на инсулин гларгин (%)	7,6±1,1	7,3±1,4	7,2±1,3	7,4±1,0
Динамика HbA _{1c} через 3 месяца после перевода на инсулин гларгин (%)**	–1,3 (p<0,001)	–1,9 (p<0,001)	–1,8 (p<0,001)	–1,6 (p<0,001)
Компенсация СД 2 типа через 3 месяца после перевода на инсулин гларгин (больные, n, % от числа в подгруппе)	226 (23,5 %)	28 (38 %)	521 (36 %)	775 (31,3 %)
Исходный уровень HbA _{1c} у тех, кто через 3 месяца после перевода на инсулин гларгин достиг компенсации СД 2 типа (%)	8,8±0,9	8,9±1,3	8,9±0,8	8,9±1,1
Уровень HbA _{1c} через 3 месяца после перевода на инсулин гларгин у больных, достигших компенсации СД 2 типа (%)	6,6±0,2	6,4±0,5	6,6±0,2	6,6±0,2
Динамика HbA _{1c} через 3 месяца после перевода на инсулин гларгин у больных, достигших компенсации СД 2 типа (%)***	–2,2 (p<0,001)	–2,5 (p<0,001)	–2,3 (p<0,001)	–2,3 (p<0,001)
Больные, достигшие компенсации СД 2 типа через 3 месяца после перевода на инсулин гларгин (n)****	2 – 194 (85 %) 3 – 32 (15 %)	2 – 28 (100 %)	1 – 43 (8 %) 2 – 347 (67 %) 3 – 131 (25 %)	Общее количество больных, переведённых с 2 инъекций инсулинов на 1 инъекцию инсулина гларгин, – 569 (73 % всех компенсированных); с 3 инъекций – 163 (22 %)

Примечания:

- * — исходный средний уровень HbA_{1c} по всем подгруппам больных;
- ** — достоверность по сравнению с исходным уровнем по подгруппам;
- *** — достоверность по сравнению с исходным уровнем по подгруппам больных, у которых через 3 месяца после назначения инсулина гларгин произошла компенсация СД 2 типа;
- **** — первая цифра — количество инъекций в день соответствующего инсулина до перевода на инсулин гларгин, вторая — число больных, получавших соответствующее количество инъекций в сутки, до перевода на инсулин гларгин, третья — % больных по подгруппе, получавших до перевода на инсулин гларгин соответствующее количество инъекций в сутки и компенсировавших СД 2 типа на 1 инъекции инсулина гларгин в сутки через 3 месяца.

сации СД 2 типа у 775 человек (31,3%), при этом 226 человек были из тех, кто получал человеческий инсулин, 28 — лизпро, 521 — аспарт. Больше в процентном отношении среди тех, кто нормализовал углеводный обмен при переводе на инсулин гларгин, было больных, переведённых с лизпро и аспарта. Динамика HbA_{1c} после перевода в целом по подгруппе составила 17,8%, что было статистически достоверно (по подгруппам перевода она составила от 14,6% до 20%) (табл. 1). Если оценивать средний уровень HbA_{1c} у тех, кто после перевода на инсулин гларгин достиг компенсации СД 2 типа, то он составил 6,6%, что соответствует динамике снижения через 3 месяца в 25,8%. Примерно такой же уровень HbA_{1c} и динамика отмечены при анализе по подгруппам больных из тех, у кого после перевода на инсулин гларгин нормализовался углеводный обмен.

Немаловажным показателем, отражающим дополнительные преимущества перевода на инсулин гларгин, является однократное его введение в сутки. С 2 инъекций в сутки из числа тех, кто достиг компенсации, на 1 инъекцию инсулина гларгин было переведено 73% пациентов, а с 3 — 27% (рис. 1).

До включения в программу было зарегистрировано 49 тяжёлых гипогликемических состояний у 38 больных, получавших смешанные инсулины. После перевода на инсулин гларгин зафиксирован только один такой эпизод (OR 0,02; 0,01-0,325, $p < 0,01$). Симптоматические гипогликемии при применении инсулина гларгин к концу наблюдения были у 292 человек (11,8% всех больных), причём подавляющее

большинство имели только 1 эпизод за период наблюдения, а ночные гипогликемии — у 76 больных (3,1%) также с превалированием 1 эпизода за всё время анализа.

Таким образом, на основании проведенного фармакоэпидемиологического анализа можно заключить следующее:

- перевод больных СД 2 типа, некомпенсированных на терапии смешанными инсулинами, на инсулин гларгин приводит к компенсации заболевания через 3 месяца у 31,3% больных;
- позитивная динамика HbA_{1c} после перевода на инсулин гларгин отмечается во всех подгруппах больных, независимо от вида применявшегося до того смешанного инсулина;
- доза инсулина гларгин в реальной практике меньше в сравнении с человеческими и аналогowymi смешанными инсулинами при лечении СД 2 типа при большей эффективности, оцененной за период анализа;
- после перевода на инсулин гларгин существенно уменьшается количество необходимых инъекций при хорошей переносимости препарата.

Анализ по критериям РАЭ. Если следовать критериям РАЭ (с учётом возраста, тяжёлых осложнений СД 2 и риска тяжёлой гипогликемии) по компенсации СД 2 типа, то следует отметить, что часть больных в подгруппах, получавших до перевода на инсулин гларгин смешанные инсулины, уже были компенсированы: в подгруппе человеческого инсулина таких больных было 5,5% от числа получавших этот вид инсулина, в подгруппе инсулина лизпро — 6,8%,

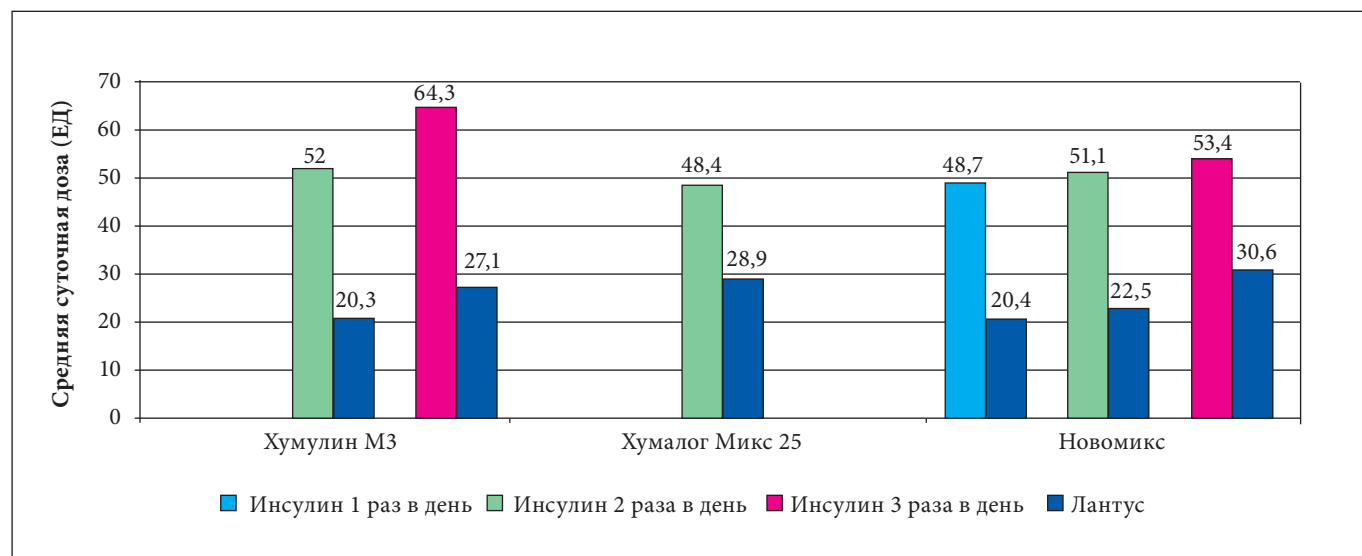


Рис. 1. Сравнение суточных доз смешанных инсулинов в зависимости от кратности их введения и инсулина гларгин (Лантус® СолоСтар®) у больных, достигших компенсации после его назначения

в подгруппе инсулина аспарт — 8,4 %. Через 3 месяца от начала применения инсулина гларгин количество компенсированных больных возросло до 41,9 % (прирост компенсации в среднем 34,7 %, что несколько выше, чем при следовании критериям ADA/EASD 2010 г.). Отмечался достоверный прирост эффективности после перевода и по подгруппам — наибольший он был у тех, кто ранее получал человеческий инсулин, наименьший — где ранее применялся аспарт.

Для расчёта экономических показателей взяты цены на Хумулин М3 (МНН: инсулин человеческий двухфазный), Хумалог 25/75 (инсулин лизпро двухфазный), НовоМикс 30 Флекспен (инсулин аспарт двухфазный), Лантус СолоСтар (инсулин гларгин). Расчётная утилитарная стоимость Лантуса СолоСтар (за упаковку в 1500 ЕД без учёта стоимости шприц-ручек для Хумулина М3 и Хумалога 25/75) выше, чем для смешанных инсулинов на 60–66 %. Даже при условии более высоких применявшихся в сравнении инсулином гларгин суточных доз утилитарная стоимость Лантуса СолоСтар была выше, как для дневной, так и 3-месячной дозы на 38–46 %. Вместе с тем, утилитарная стоимость не может служить ориентиром в оценке экономичности препарата, поскольку она оторвана от результата лечения.

Расчёт коэффициента CER показывает его наименьшее значение для инсулина гларгин — он меньше, чем для человеческого в 3,4 раза, чем для лизпро — в 3 раза, чем для аспарта — 2,5 раза (табл. 2). Дополнительные вложения в перевод на инсулин гларгин со смешанных инсулинов (показатель ICER) полностью соответствуют критерию возможности государственного возмещения, поскольку они более чем в 90 раз меньше максимального уровня, оценённого по «порогу готовности общества платить» [29].

При расчёте параметра NNT было принято во внимание снижение абсолютного риска не компенсировать больных при использовании инсулина гларгин в 0,347 (34,7 % больных были компенсированы). Параметр NNT, подсчитанный как $1 / 0,347$, для инсулина гларгин составил 2,8, что в прогнозном отношении означает необходимость рассчитывать в затратах на 21 тыс. руб. за 3 месяца (3-месячная стоимость инсулина гларгин $\times$ NNT), если мы хотим достичь компенсации у 1 больного за 3 месяца, используя инсулин гларгин в суточной дозе 30 ЕД. Он был наименьшим при подсчёте согласно этой методике среди аналогичных параметров для смешанных инсулинов — в случае применения человеческого инсулина число NNT будет в 6,5 раза выше ($1 / 0,055$), а планируемые расходы — в 3,5 раза выше (3-месяч-

ная стоимость человеческого инсулина $\times$ NNT), чем для инсулина гларгин, для инсулина лизпро и инсулина аспарт — в 5,3 ($1 / 0,068$); 3,1 и в 4,3 ($1 / 0,084$); 2,6 раза соответственно (табл. 2).

Параметр «эффективность вложений», оценённый как отношение прямых расходов у тех, кто достиг компенсации СД 2 типа за 3 месяца, к таковым у тех, у кого компенсация не наступила, наилучший у инсулина гларгин — он на порядок выше, чем у остальных сравниваемых с ним двухфазных инсулинов. Он определён следующим образом — $(7\,504,2 \text{ руб.} \times 0,347) / (7\,504,2 \text{ руб.} \times 0,653)$, где 0,347 — частота компенсации через 3 месяца, а 0,653 — частота некомпенсации за 3 месяца. Аналогично рассчитаны параметры для смешанных инсулинов с использованием соответствующих показателей стоимости и компенсации (табл. 2).

Таким образом, на основании анализа полученных фармакоэпидемиологических данных и рассчитанных на их основании фармакоэкономических параметров можно заключить следующее:

- эффективность инсулина гларгин по компенсации СД 2 типа через 3 месяца от начала терапии была выше, чем двухфазных — человеческого, лизпро и аспарт за предшествующий переводу 3-месячный период;
- экономическая эффективность инсулина гларгин в сравнении с анализируемыми двухфазными инсулинами подтверждена лучшими значениями коэффициентов «затраты-эффективность», NNT и эффективности вложений (в диапазоне изученных средних дозировок и определённого 3-месячного отрезка времени).

Общее заключение

Смешанные инсулины, безусловно, имеют право на назначение для компенсации СД 2 типа, однако их дозы, вероятно, должны быть выше, чем установленные нами в фармакоэпидемиологическом анализе реальной практики врачебных назначений. Об этом говорит, то что ни один больной не имел $HbA_{1c} < 7,0 \%$ к моменту перевода на инсулин гларгин. Это обстоятельство может негативно сказаться на приверженности больных к терапии, поскольку, безусловно, потребует либо большего числа инъекций в течение дня, либо, возможно, приведёт к повышенному риску гипогликемий [22]. Аналоговые смешанные инсулины, в частности, инсулин аспарт 30/70, применяются уже более 10 лет при СД 2 типа и по различным данным эффективно осуществляют контроль СД 2 типа [31]. Интересно, что в одном из последних обсервацион-

Таблица 2

Показатели углеводного обмена у больных, включенных в наблюдательную программу, по критериям РАЭ

Параметр	Инсулин человеческий двухфазный (n=959)	Инсулин лизпро двухфазный (n=73)	Инсулин аспарт двухфазный 30/70 (n=1446)	Инсулин гларгин (n=2478)
Средняя суточная доза (M±m) (ЕД)	48,1±10,3	44,5±9,2	46,9±12,5	30,1±11,7
Кратность назначения и количество больных (% к количеству больных в подгруппе)	1–88 (9,2 %) 2–836 (87,2 %) 3–34 (3,5 %) 4–1 (0,1 %)	1–6 (8,2 %) 2–64 (87,7 %) 3–3 (4,1 %)	1–156 (10,8 %) 2–1158 (80,1 %) 3–131 (9,0 %) 4–1 (0,1 %)	1–2478 100 %)
Медиана дозировок (ЕД/сут) в зависимости от кратности назначения [max – min]	1–28 [16–60] 2–48 [20–104] 3–61 [28–120] 4–100	1–35 [30–58] 2–46 [24–88] 3–29 [24–38]	1–44 [14–80] 2–46 [14–110] 3–58 [30–120] 4–44	1–30 [2–126]
Исходный уровень HbA1c (%)	8,9±1,0	9,2±1,2	9,0±1,3	9,0±1,2*
Уровень HbA1c через 3 месяца после перевода на инсулин гларгин (%)	7,6±1,1	7,3±1,4	7,2±1,3	7,4±1,0
Динамика HbA1c через 3 месяца после перевода на инсулин гларгин (%)**	–1,3 (p<0.001)	–1,9 (p<0.001)	–1,8 (p<0.001)	–1,6 (p<0.001)
Компенсация СД 2 типа до перевода на инсулин гларгин (больные, n, % в подгруппе)	53 (5,5 %)	5 (6,8 %)	121 (8,4 %)	—
Компенсация СД 2 типа через 3 месяца после перевода на инсулин гларгин (больные, n, % в подгруппе)	438 (45,6 %)	30 (41,1 %)	572 (39,5 %)	1040 (41,9 %) Из них вновь компенсированных – 861 (34,7 %)
Прирост эффективности после перевода на инсулин гларгин (%)	+40,1 % (OR 14,37; 9,62–21,45; p<0,001)	+34,3 % (OR 9,48; 2,48–36,29; p<0,001)	+31,1 % (OR 7,16; 5,41–9,49; p<0,001)	
Стоимость упаковки в 1500 ЕД (руб.)	1 391,5	1 674,64	1 635,34	4 155,62
Средняя суточная доза (M±m) (ЕД)	48,1±10,3	44,5±9,2	46,9±12,5	30,1±11,7
Стоимость средней суточной дозы (руб.)	44,6	49,68	51,13	83,38
Средняя стоимость лечения в течение 3 мес. (руб./больной)	4 014	4 471,2	4 601,7	7 504,2
Коэффициент CER (руб.)	72 981,8	65 752,9	54 782,1	21 625,9
Показатель ICER (руб.)	11 952,7	10 870,9	11 036,1	
Параметр NNT	18,2	14,7	11,9	2,8
Прогнозная стоимость 1 компенсации в течение 3 мес. (руб.)	73 054,8	65 726,6	54 760,2	21 011,76
Эффективность вложений (коэффициент)	0,06	0,07	0,09	0,53

Примечания:

 * — исходный средний уровень HbA_{1c} по всем подгруппам больных

** — достоверность по сравнению с исходным уровнем по подгруппам

ных исследований доза 2-х фазного инсулина аспарт при переходе со смеси человеческого инсулина по окончании исследований составила 54,3 ЕД, а в на-

шем анализе, при старте исследования она составила 44 ЕД/сутки, что потенциально может быть объяснено сложностями титрации данного препарата, кото-

рые потенциально могут возникать у пациентов, или же какими-либо другими причинами. При этом, в отличие от инсулина гларгин, для 2 фазного инсулина аспарт требуется 2–3 инъекции в день [32]. Нам не удалось подтвердить результаты большей экономической эффективности инсулина аспарт 30/70 в сравнении с инсулином гларгин, полученных в зарубежных исследованиях, что, по-видимому, объясняется различиями в оценке результатов или локальными фармакоэкономическими особенностями тех стран (Швеция, КНР), в которых эти исследования были проведены [33, 34]. Равно как и не нашли подтверждения смоделированные за рубежом экономические прогнозные результаты по инсулину лизпро 25/75, призывавшие заменять базальные аналоги инсулина, в частности, гларгин, на данный смешанный инсулин вследствие его расчётной большей экономичности [35]. Более того, обработка данных наблюдательной программы привела к прямо противоположному выводу: при неэффективности смешанных аналоговых инсулинов при СД 2 типа замена на инсулин гларгин уже в течение 3 месяцев приводит к ощутимому улучшению компенсации заболевания, что сопровождается хорошими экономическими результатами, лучшими для инсулина гларгин, чем для инсулинов, сравнивавшихся в этом исследовании.

Выводы

Данные фармакоэпидемиологического анализа реальной практики назначений свидетельствуют о недостаточном эффекте смешанных инсулинов в применявшихся дозах для компенсации СД 2 типа.

Перевод больных со смешанных инсулинов на инсулин гларгин значительно улучшает контроль СД 2 типа.

Экономические результаты лечения улучшаются после перевода на инсулин гларгин со смешанных инсулинов, как человеческих, так и аналоговых, в условиях реальной клинической практики — количество больных, достигших индивидуального целевого уровня HbA_{1c} увеличивается на 34,7 %.

Инсулин гларгин сохраняет свое значение как базовый препарат для инсулинотерапии больных СД 2 типа, обладая не только спектром позитивных клинических эффектов, хорошей переносимостью, но и приемлемыми экономическими характеристиками.

Ограничения исследования

Анализ реальной практики назначений сделан только по одному базальному аналогу инсулина. Необходимы дальнейшие исследования для получения клинических и экономических результатов по другим препаратам этого класса.

Литература

1. UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet* 1998; 352: 837–853.
2. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. // *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl. 1): S28–S32.
3. Clar C., Barnard K., Cummins E. et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review // *Health Technol Assess.* 2010;14(12):1-140.
4. Fernandez A., Seligman H., Quan J. et al. Associations between aspects of culturally competent care and clinical outcomes among patients with diabetes // *Med Care.* 2012; 50(Suppl. 2):S74-79.
5. Tricco A.C., Ivers N.M., Grimshaw J.M. et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* 2012; 379(9833):2252-2261.
6. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Арипина Е.Е. Фармакоэкономика сахарного диабета. — М.: МИА. — 2011. — 352с.
7. McIntosh B., Cameron C., Singh S.R. et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis // *Open Med.* 2011;5(1):35-48.
8. Inzucchi S.E. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* (2012) 55:1577–1596.
9. Guisasaola A.F., Mavros P., Nocce G. et al. Glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in seven European countries: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) study // *Diabetes Obes Metab.* — 2008;10 (Suppl. 1):8-15.
10. Qiu Y., Fu A.Z., Radican L. Time to add-on medication use for patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) who failed metformin monotherapy // *Value in Health.* 2010; 13(7):A299.
11. 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.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской Ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа // *Сахарный диабет.* 2011;4:6-17.
13. Шестакова М.В., Балан А. Терапия двухфазным инсулином аспарт 30/70 (НовоМикс® 30) улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: данные российской когорты пациентов наблюдательной программы IMPROVE™ — программы по изучению безопасности и эффективности двухфазного инсулина аспарт 30 в рутинной клинической практике // *Сахарный диабет.* 2010; 1: 92-100.
14. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. — М.:ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 704с.

15. Qayyum R., Bolen S., Maruthur N. *et al.* Systematic review: comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes // *Ann Intern Med.* 2008;149(8):549-559.
16. Freeman J.S. Insulin analog therapy: improving the match with physiologic insulin secretion // *J Am Osteopath Assoc.* 2009;109(1):26-36.
17. Strojek K., Bebakar W.M.W. Once-daily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT // *Cur. Med. Research & Opinion.* 2009;25(12):2887-2894.
18. Fernández Landó L., Massari F., Oviedo A., Jiang H. Starting an insulin regimen with insulin lispro mix 25 versus glargine insulin for type 2 diabetes // *Medicina (B Aires).* 2012;72(3):235-242.
19. Pollock R.F., Curtis B.H., Valentine W.J. A long-term analysis evaluating the cost-effectiveness of biphasic insulin lispro mix 75/25 and mix 50/50 versus long-acting basal insulin analogs in the United States // *J Med Econ.* 2012;15(4):766-775.
20. Bell D.S. Insulin therapy in diabetes mellitus: how can the currently available injectable insulins be most prudently and efficaciously utilised? // *Drugs.* 2007;67(13):1813-1827.
21. Колбин А.С. Клинико-экономическое сравнение инсулина гларгин и инсулина премикс аспарт при сахарном диабете типа 2 // *Качественная клиническая практика.* 2009; (2):82-86.
22. Tibaldi J.M. Evolution of insulin development: focus on key parameters // *Adv Ther.* 2012;29(7):590-619.
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. 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.
25. 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-naïve people with type 2 diabetes // *Diabetologia.* 2008;51(3):408-416.
26. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. Ред. В.Б.Герасимов, А.Л.Хохлов, О.И.Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352 с.
27. <http://grls.rosminzdrav.ru> по состоянию на 1 сентября 2012 г.
28. <http://www.pharmvestnik.ru/calcs/drugs/> по состоянию на 1 сентября 2012 г.
29. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ // *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология* — 2011; 4(1):7-13.
30. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. — М.: Медицина. 1998. — 352 с.
31. Liebl A., Prusty V., Valensi P. *et al.* Ten years of experience with biphasic insulin aspart 30: from drug development to the latest clinical findings // *Drugs.* 2012;72(11):1495-1520.
32. Nobels F., D'Hooge D., Crenier L. Switching to biphasic insulin aspart 30/50/70 from biphasic human insulin 30/50 in patients with type 2 diabetes in normal clinical practice: observational study results // *Curr Med Res Opin.* 2012;28(6):1017-1026.
33. Goodall G., Jendle J.H., Valentine W.J., *et al.* Biphasic insulin aspart 70/30 vs. insulin glargine in insulin naïve type 2 diabetes patients: modelling the long-term health economic implications in a Swedish setting // *Int J Clin Pract* 2008; 62: 869-876.
34. Palmer J.L., Beaudet A., White J. *et al.* Cost-effectiveness of biphasic insulin aspart versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes in China // *Adv Ther* 2010; 27: 814-827.
35. Pollock R.F., Curtis B.H., Valentine W.J. A long-term analysis evaluating the cost-effectiveness of biphasic insulin lispro mix 75/25 and mix 50/50 versus long-acting basal insulin analogs in the United States // *J Med Econ.* 2012;15(4):766-775.

Клинико-экономический анализ базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа в условиях реальной практики

Белоусов Д.Ю.¹, Зырянов С.К.²

¹ – Центр фармакоэкономических исследований, Москва

² – Кафедра клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

Введение

Сахарный диабет (СД) остаётся актуальной проблемой здравоохранения во всём мире. По данным Международной Федерации по диабету (IDF), в настоящее время этим заболеванием в мире страдает 366 млн человек, а к 2030 г. эта цифра возрастёт до 552 млн, при этом 85–90% пациентов составляют больные СД 2 типа [1]. СД 2 типа является пятой среди ведущих причин смерти в мире [2], причём 80% пациентов умирают от сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Актуальна эта проблема и для нашей страны, в которой по данным Российского регистра на 1 января 2012 г. было зарегистрировано более 3,5 млн больных СД 2 типа [4].

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 гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) всего на 1% было получено снижение риска развития инфаркта миокарда на 14%, поражения периферических сосудов на 43%, риска микрососудистых осложнений на 37%, смертности от СД на 21% [5]. Российская ассоциация эндокринологов разработала Консенсус сахароснижающей терапии СД 2 типа, предусматривающий индивидуальный подбор препаратов в зависимости от исходных уровней HbA_{1c} [6]. При этом даются рекомендации по началу инсулинотерапии у пациентов, имеющих $HbA_{1c} > 9,0\%$, при уровне HbA_{1c} 7,6–9,0% также показано назначение инсулина в составе комбинаций. Обновлённый со-

вместный Консенсус по ведению пациентов с СД 2 типа Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) с момента диагностики заболевания рекомендует снижение уровня HbA_{1c} как можно ближе к целевым значениям при отсутствии гипогликемических состояний [7]. В дальнейшем по необходимости проводится интенсификация инсулинотерапии путём адекватного увеличения дозы и/или добавления прандиального инсулина (базально-болюсная терапия). Значение инсулинотерапии дополняется её позитивным влиянием на психоэмоциональное состояние больных, что в конечном итоге способствует достижению цели лечения — компенсации СД 2 типа [8].

К началу инсулинотерапии с аналогов инсулина отношение у различных клиницистов и тех, кто отвечает за возмещение стоимости этих препаратов, разное. Зачастую оно определяется экономическими параметрами, поскольку утилитарная стоимость (единица за единицу активности) у аналогов инсулина выше, чем у генно-инженерных инсулинов, во всех странах. В обзоре, посвящённом экономике применения аналогов инсулина, отмечается, что в Германии, Нидерландах и ряде других европейских стран имеются чёткие обоснования для использования этих препаратов, отвечающих показателю «затраты/эффективность» за счёт быстрой нормализации углеводного обмена и поддержания уровня HbA_{1c} на целевых значениях [9]. Исследования, проведённые в нашей стране, также продемонстрировали экономические преимущества компенсации СД 2 типа инсулином гларгин в сравнении

с генно-инженерным человеческим изофан-инсулином [10].

Выбор того или иного базального аналога инсулина для контроля СД 2 типа лежит на специалисте, который должен учесть не только клинические особенности конкретного больного, но и различия в фармакокинетике препаратов, их дозировки и ценовые характеристики. В настоящее время в нашей стране активно применяются два базальных аналога инсулина — инсулин гларгин и инсулин детемир. Фармакодинамика у них одинаковая, но они различаются по фармакокинетике, что в конечном итоге может сказываться на дозе препарата и стоимости получаемого результата по компенсации заболевания [11]. В рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что для одинаковой компенсации СД 2 типа необходимы большие суточные дозы инсулина детемир в сравнении с инсулином гларгин, поэтому фармакоэкономических преимуществ первого даже при условии его более низкой утилитарной стоимости по сравнению со вторым нет.

Вместе с тем существенный интерес представляет анализ реальной практики назначений базальных аналогов инсулина с определением стоимостных характеристик достижения эффекта, что, с учётом опыта применения инсулина гларгин и инсулина детемир в нашей стране, стало возможным осуществить в настоящее время.

Цель исследования

Целью исследования было ретроспективное фармакоэпидемиологическое изучение назначений инсулина гларгин и инсулина детемир при СД 2 типа в условиях реальной практики в течение года и клинико-экономическая экспертиза полученных данных.

Материалы и методы

В анализ были включены карты наблюдения в течение года от момента назначения базального аналога инсулина за 601 больным в 60 произвольно выбранных эндокринологических центрах (районных эндокринологических службах) в 37 городах Российской Федерации в 2010–2011 гг. Программа носила ретроспективный характер и была одобрена этическим комитетом. Конфиденциальность информации обеспечивалась отсутствием сведений о фамилии, имени, отчестве пациента, таким образом, данные невозможно было отождествить с конкретным лицом.

Критериями включения в анализ были:

- пациенты с СД 2 типа, не компенсированные на текущей пероральной сахароснижающей терапии;
- пациенты, которым за 12 месяцев (± 1 месяц) до включения в программу впервые была инициирована инсулинотерапия базальными аналогами инсулина.

Первичная эффективность оценивалась по динамике уровня HbA_{1c} через 12 месяцев (± 1 месяц) после перевода пациентов с терапии ПСП (пероральные сахароснижающие препараты) на комбинированную инсулинотерапию (инсулин гларгин/инсулин детемир в комбинации с ПСП), по сравнению с исходным уровнем HbA_{1c} .

Вторичная эффективность определялась:

- долей пациентов, через 12 месяцев после инициации инсулинотерапии, получающих инсулин гларгин или инсулин детемир;
- средней суточной дозой инсулина гларгин или инсулина детемир;
- динамикой уровня глюкозы крови натощак (ГКН) через 12 месяцев после перевода пациентов с терапии ПСП на комбинированную инсулинотерапию;
- количеством гипогликемий, ночных и тяжёлых, на 1 пациента в месяц в обеих группах;
- динамикой массы тела пациентов в течение 12 месяцев после инициации инсулинотерапии;
- фармакоэкономической эффективностью.

Критериями компенсации (эффективности) СД 2 типа были выбраны: достижение уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$, а также цифры HbA_{1c} для индивидуального уровня согласно критериям Консенсуса РАЭ (на основании возраста и риска гипогликемии) [6].

Экономические аспекты анализа были стандартными [12] и включали в себя:

- оценку прямых затрат:
 - стоимость аналогов инсулина в течение 12 месяцев (стоимости упаковок инсулина гларгин — Лантус СолоСтар (Санофи-Авентис Восток, Россия) и инсулина детемир — Левемир ФлексПен (Ново Нордиск, Дания) была определена с учётом зарегистрированной цены производителя, надбавки в оптовом звене и НДС) [13];
 - затраты на госпитализации — на основании стоимости койко-дня в стационаре [14];
 - затраты на амбулаторные визиты [14];
 - затраты на купирование тяжёлых гипогликемических состояний [10];

- показатель эффективности затрат (CER — cost-effectiveness ratio) по формуле:

$$CER = DC / Ef, \text{ где}$$

DC — прямые затраты (direct costs);

Ef — эффективность (effectiveness) — количество больных в %, достигших к концу 12 месяца лечения соответствующим аналогом инсулина компенсации СД 2 типа, оценённой по HbA_{1c}.

- инкрементальный (добавочный) показатель эффективности затрат (ICER — incremental cost-effectiveness ratio) определялся в случае, если одна из стратегий была более эффективной, но в то же время и более затратной, по следующей формуле:

$$ICER = (DC_1 - DC_2) / (Ef_1 - Ef_2), \text{ где}$$

DC₁ — прямые затраты на более дорогую стратегию;
DC₂ — прямые затраты на менее дорогую стратегию;

Ef₁ — большая эффективность более дорогой стратегии;

Ef₂ — меньшая эффективность более дешёвой стратегии.

Также определялись показатели снижения абсолютного (AR) и относительного риска (RR) (ARR и RRR соответственно), отношение шансов (OR) и NNT (Number Needed to Treat — количество больных, которых нужно пролечить для достижения одного результата, например, компенсации СД 2 типа) по следующей формуле:

$$NNT = 1 / ARR$$

Все статистические тесты были проведены как двусторонние с уровнем статистической значимости $\alpha = 0,05$.

Демографические и другие исходные характеристики представлены описательной статистикой по группам и для всех пациентов. Непрерывные данные сравнивались с использованием методов дисперсионного анализа, категории — с использованием точного критерия Фишера или χ^2 -квадрат, упорядоченные категории — с использованием статистики Мантель-Хенцеля.

Результаты

В анализ был включён 601 пациент, из них 298 (49,6%) получали инсулин гларгин один раз в сутки

и 303 (50,4%) — инсулин детемир один (36,3%) или два раза (63,7%) в сутки по состоянию на момент окончания анализа. Группы не различались по половозрастному составу, длительности заболевания и количеству диагностированных к моменту начала анализа осложнений СД 2 типа (табл. 1), что позволило провести корректный сравнительный анализ. Дозы инсулинов как на старте инсулинотерапии, так и по истечении 12 месяцев лечения существенно не различались.

Анализ на основании критерия эффективности HbA_{1c} < 7,0%

Компенсация СД 2 типа была достоверно лучше при применении инсулина гларгин — через 12 мес. почти 35% против почти 20% больных соответственно (OR 2,17; ДИ 1,33–3,52; $p < 0,01$, ARR –15,1%, RRR –76,2%) достигли уровня HbA_{1c} < 7,0%. У 9 больных в группе инсулина гларгин и 11 больных в группе инсулина детемир добиться снижения HbA_{1c} до целевых значений по сравнению с исходным уровнем не удалось. Объяснение этому кроется, по-видимому, в том, что дозы инсулинов у этих больных были ниже, чем в среднем по группам — для инсулина гларгин 20,8±9,5 МЕ/сут, для инсулина детемир — 16,6±7,2 ЕД/сут. Также лучшая динамика отмечалась в группе инсулина гларгин и по показателю уровня глюкозы крови натощак (табл. 1). Динамика массы тела не различалась при использовании этих двух стратегий базальной инсулинотерапии.

Полученные данные свидетельствуют прежде всего об эффективности инсулинотерапии у больных, которые в среднем более 8 лет страдали СД 2 типа, и у которых в течение столь длительного срока не было компенсации при приёме пероральных сахароснижающих препаратов. Во-вторых, инсулинотерапия, начатая с аналогов инсулина, была действенна у большинства больных, при этом эффективность инсулина гларгин была достоверно выше, что во многом объясняется, возможно, не вполне достаточной дозой инсулина детемир для компенсации СД 2 типа в сравнении с данными по дозам, полученными в рандомизированных исследованиях. В частности, в рандомизированном контролируемом исследовании адекватными средними суточными дозировками, нормализующими углеводный обмен при СД 2 типа, были 43 МЕ для инсулина гларгин и 76,3 ЕД для инсулина детемир [15]. Исследование отечественной реальной практики назначений свидетельствует о том, что в большинстве случаев врачи назначают дозы базальных аналогов инсулина ниже требуемых для компенсации.

Таблица 1

Характеристики групп пациентов, включённых в анализ

Параметр	Инсулин гларгин (n=298)	Инсулин детемир (n=303)
Мужчины, %	26,2	21,1
Женщины, %	73,8	78,9
Средний возраст, лет (минимальный-максимальный)	59,4±7,5 (43-69)	60,8±7,2 (42-73)
Средняя длительность заболевания к началу наблюдения, лет	8,5±4,3	8,3±4,3
Инвалидность, n (%)		
II группы	46 (15,4)	57 (18,8)
III группы	17 (5,7)	16 (5,3)
Артериальная гипертензия, n (%)	237 (79,5)	259 (85,5)
Инсульт, n (%)	3 (1,0)	12 (4,0)
Инфаркт миокарда, n (%)	18 (6,0)	22 (7,3)
Сердечная недостаточность, n (%)	32 (10,7)	42 (13,9)
Диабетическая стопа, n (%)	30 (10,1)	37 (12,2)
Микроальбуминурия, n (%)	53 (17,8)	51 (16,8)
Доза инсулина начальная, ЕД/сут	16,0±13,0	11,0±4,1
Доза инсулина финальная, ЕД/сут (минимально-максимально)	31,3±12,8 16-64	34,4±15,8 16-58
Средний уровень HbA _{1c} до начала инсулинотерапии, %	9,0±1,4	9,0±1,2
Средний уровень HbA _{1c} к концу наблюдения, %	7,2±0,8*	7,4±0,9*
Динамика среднего уровня HbA _{1c} за 12 мес., %	-1,8±1,3**	-1,5±1,1
Компенсация СД 2 типа через 12 мес. по критерию HbA _{1c} <7,0%, n (%)	104 (34,9)**	60 (19,8)
Компенсация СД 2 типа через 12 мес. по критериям индивидуальной компенсации РАЭ, n (%)	184 (61,7)**	129 (42,5)
Исходный средний уровень глюкозы крови натощак, ммоль/л	10,2±2,5	10,1±2,2
Конечный средний уровень глюкозы крови натощак, ммоль/л	6,8±1,4*	7,5±1,6*
Динамика среднего уровня глюкозы крови натощак за 12 мес., ммоль/л	-3,4±2,6**	-2,6±2,3
Динамика массы тела за 12 мес., кг	0,3±3,0	-0,42±2,9
Тяжёлые гипогликемии, потребовавшие медицинской помощи (n)	1**	56

Примечания: * — достоверность различий внутри групп между конечными и исходными показателями $p<0,001$; ** — достоверность различий между группами $p<0,01$.

За 12 месяцев терапии у пациентов в группе инсулина гларгин у 241 больного (80,9%) не было ночных гипогликемических эпизодов, 17 (5,7%) пациентов имели один ночной эпизод, 18 (6,0%) пациентов — два, 22 (7,4%) пациента — три и более эпизодов ночной гипогликемии. В группе инсулина детемир 202 (66,7%) пациента не имели ночных гипогликемических эпизодов, что достоверно меньше, чем в группе инсулина гларгин (OR 0,47; ДИ 0,28–0,77, $p<0,01$). Риск получить ночную гипогликемию, используя инсулин детемир, выше в сравнении с инсулином гларгин (увеличение AR +14,2%, увеличение RR +42,6%). У 12 больных зафиксирован 1 ночной эпизод (4,0%), у 55 (18,2%) пациентов — два эпизода гипогликемии, 34 (11,1%) пациен-

та имели три и более эпизодов ночной гипогликемии за время анализа. Группы терапии статистически различались по количеству ночных гипогликемических эпизодов — их было существенно меньше в группе инсулина гларгин ($p<0,001$).

При использовании инсулина гларгин практически не было тяжёлых гипогликемических эпизодов за 12 месяцев терапии (1 эпизод у одного пациента). В группе инсулина детемир 13 (4,3%) пациентов имели одну тяжёлую гипогликемию, 15 (5,0%) пациентов — два эпизода, 3 (1,0%) пациента — три эпизода и 1 (0,3%) пациент — 4 эпизода за 12 месяцев терапии. Таким образом, общее количество тяжёлых гипогликемий в этой группе составило 56, что достоверно

больше, чем в группе инсулина гларгин (OR 67,3; $p < 0,01$).

Чаще всего из пероральных сахароснижающих препаратов применялись бигуаниды (68,5% пациентов в группе инсулина гларгин и 64,4% пациентов в группе инсулина детемир) и препараты сульфонилмочевины (73,2 и 72,6% соответственно).

За 12 месяцев терапии 264/298 (88,6%) пациентов группы инсулина гларгин и 261/303 (86,1%) пациентов группы инсулина детемир амбулаторно посетили эндокринолога. Медианы числа по-

сещений составили 3 и 4 соответственно (табл. 2). За 12 месяцев было по 10 вызовов скорой и неотложной медицинской помощи (СМП) для купирования тяжёлых гипогликемических эпизодов в каждой группе. Госпитализации в связи с ухудшением течения СД 2 типа были в обеих группах: 67 (22,5%) пациентов группы инсулина гларгин и 89 (29,4%) пациентов группы инсулина детемир были госпитализированы по 1 разу, при этом медианы длительности госпитализаций были 10 и 11 дней, соответственно. Тем не менее, общее количество

Таблица 2

Клинико-экономические результаты применения базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа

№ п/п	Параметр	Инсулин гларгин	Инсулин детемир
1	Стоимость упаковки, 1500 ЕД, руб. [13]	4 155,62	2 074,81
2	Стоимость 1 ЕД, руб.	2,77	1,38
3	Средняя суточная доза, ЕД	31,3	34,4
4	Стоимость средней суточной дозы, руб.	86,7	47,47
5	Стоимость инсулинотерапии, руб./пациент/год	31 645,5	17 362,55
6	Стоимость тяжёлой гипогликемии, руб. [10]	12 000	
7	Количество тяжёлых гипогликемий на 1 больного в год	0,003	0,18
8	Стоимость тяжёлых гипогликемий, руб. на 1 больного в год	36	2 160
9	Медиана амбулаторных посещений, на 1 больного в год	3	4
10	Стоимость амбулаторного посещения, руб. [14]	218,1	
11	Стоимость всех амбулаторных посещений врача, руб., на 1 больного в год	654,3	872,4
12	Стоимость вызова СМП, руб. [14]	1 710,1	
13	Количество вызовов СМП, на 1 больного в год	0,03	0,03
14	Стоимость вызова СМП, руб., на 1 больного в год	51,3	51,3
15	Стоимость госпитализации, руб. за койко-день [14]	1 380,6	
16	Количество дней госпитализации за год	670	979
17	Стоимость госпитализаций, руб.	925 002	1 351 607,4
18	Стоимость госпитализаций, руб., на 1 больного в год	3 104	4 460
19	Прямые затраты (п.5 + п.8 + п.10 + п.14 + п.18), руб. за пациента	35 491,1	24 906,25
По критерию компенсации $HbA_{1c} < 7,0\%$			
20	Эффективность, %	34,9*	19,8
21	Показатель эффективности затрат (CER), руб.	101 693,7	125 787,9
22	Разница в стоимости достижения 1 % эффективности, руб.	—	+24 094,2
23	Параметр оправданности вложений (на 100 больных)	0,54	0,25
По критериям компенсации Консенсуса РАЭ			
24	Эффективность, %	61,7*	42,5
25	Показатель эффективности затрат (CER), руб.	57 522,04	58 602,94
26	Разница в стоимости достижения 1 % эффективности, руб.	—	+1 080,9
27	Параметр оправданности вложений (на 100 больных)	1,61	0,74

Примечание. * — достоверность различий между группами $p < 0,01$, СМП — скорая медицинская помощь.

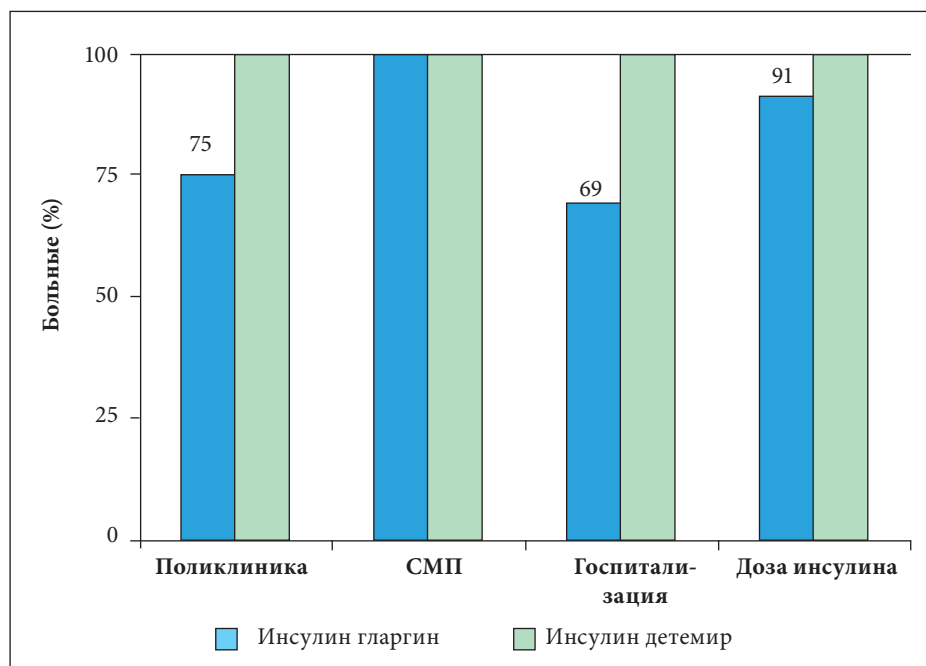


Рис. 1. Количественные характеристики для групп больных сахарным диабетом 2 типа, получавших терапию аналогами инсулина (за 100% приняты показатели в группе инсулина детемир)

Условные обозначения: Поликлиника — количество амбулаторных визитов (медиана); СМП — количество вызовов скорой медицинской помощи на 1 больного; Госпитализация — количество дней госпитализации/больной; Доза инсулина — суточная доза инсулина через 12 мес. от начала инсулинотерапии.

дней госпитализации было больше в группе инсулина детемир (табл. 2, рис. 1).

Инкрементальный показатель эффективности затрат (ICER) для стратегии с применением инсулина гларгин составил (35 491,1 руб. – 24 906,25 руб. (0,349–0,198) = 70 098,34 руб.

Для сравнения экономической эффективности сравниваемых стратегий лечения СД 2 типа был использован установленный «порог готовности общества платить» (wtR — willingness to pay ratio), рассчитанный как размер трёхкратного ВВП на душу населения РФ, который в 2011 г. составлял: 54 585,6 млрд руб. ÷ 141,9 млн человек = 384 676 руб./чел./год × 3 = 1,154 млн руб. [16, 32, 33]. Стратегия применения инсулина гларгин приемлема для государственного возмещения расходов на неё, поскольку её стоимость в 16 раз ниже установленного порога.

Параметр оправданности вложений на 100 больных определён как отношение прямых затрат у больных, у которых достигнут эффект (компенсация СД 2 типа), к прямым затратам у пациентов, у которых эффект не достигнут (на 100 больных). В случае стратегии с применением инсулина гларгин этот показатель составляет 0,54, для стратегии инсулина детемир он значительно меньше — 0,25, что свидетельствует о большей оправданности вложений в стратегию

с инсулином гларгин по результатам этого анализа (с использованием таких дозировок инсулинов).

При определении количества больных, которых следует пролечить в течение 12 мес. для достижения одной компенсации заболевания (NNT — number needed-to-treat), установлено, что для инсулина гларгин он равен 2,9 (1 : 0,349), а для инсулина детемир — 5,1 (1 : 0,198). Интерпретация этого показателя следующая — для достижения одной компенсации в этом исследовании для инсулина гларгин необходимо пролечить в 1,75 раза больных больше инсулином детемир, что может указывать на большую прогнозируемую фармакоэкономическую целесообразность стратегии с инсулином гларгин (109 924,2 руб./год для получения одной компенсации при применении инсулина гларгин

[35 491,1 руб./больной × 2,9] и 127 021,88 руб./год [24 906,25 руб./больной × 5,1] — для инсулина детемир) при условии использования инсулинов в дозах, полученных в результате анализа).

Что получится, если рассмотреть альтернативный сценарий, при котором эффективность обоих аналогов инсулина была бы искусственно уравнена и составила бы 34,9% (как при применении инсулина гларгин)? Тогда для инсулина гларгин потенциальные расходы на компенсацию СД 2 типа при данном показателе эффективности составили бы 3 549 110,13 руб. (101 693,7 руб. × 34,9) и больше — для инсулина детемир — 4 389 997,71 руб. (125 787,9 руб. × 34,9). Это также может указывать на прогнозируемую фармакоэкономическую привлекательность стратегии с инсулином гларгин.

Таким образом, при рассмотрении фармакоэкономических параметров применения базальных аналогов инсулина для компенсации СД 2 типа в реальной амбулаторной практике, основанных на критерии компенсации $HbA_{1c} < 7,0\%$, установлено:

- суточные дозы инсулина гларгин и инсулина детемир не различаются и они меньше, чем установленные для эффективной компенсации в рандомизированных клинических исследованиях для обоих препаратов;

- количество больных, достигших целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ в течение года применения, было больше при назначении инсулина гларгин в сравнении с инсулином детемир;
- количество гипогликемических состояний было больше в группе инсулина детемир в сравнении с группой инсулина гларгин;
- количество амбулаторных посещений и общее число дней госпитализации в течение 12 мес. было меньше в группе больных, получавших инсулин гларгин;
- утилитарная стоимость инсулина детемир и прямые затраты при его применении меньше, чем для инсулина гларгин, в то же время для инсулина гларгин выявлена меньшая стоимость 1% эффективности и прогнозная несколько большая оправданность расходов при лечении СД 2 типа.

Анализ на основании критериев компенсации по Консенсусу РАЭ

Иная группировка по конечным параметрам степени компенсации СД 2 типа была выполнена в соответствии с критериями РАЭ (по возрасту и риску гипогликемических состояний). Оказалось, что различия между группами лечения по степени эффективности сохранились и в этом случае.

Так в группе инсулина гларгин больных, у которых целевой уровень HbA_{1c} должен быть $7,0\%$, было 35 чел., а тех, у кого он должен был быть в диапазоне от $7,1$ до $7,5\%$ включительно, — 30 чел., к тому же 15 чел. имели HbA_{1c} в диапазоне $7,6–8,0\%$, что соответствовало их прогнозной целевой норме. Таким образом, общее количество больных, достигших компенсации, на инсулине гларгин составило 184 чел. ($61,7\%$ больных в группе).

Результаты по компенсации в группе инсулина детемир были у 18 чел., 13 чел. и 38 чел. соответственно. Бóльшее количество больных в группе инсулина детемир в сравнении с группой

инсулина гларгин, для которых целевым уровнем HbA_{1c} был $\leq 8\%$, объясняется, по-видимому, бóльшим анамнестическим риском гипогликемий. Общее число больных, получавших инсулин детемир и достигших целевых значений HbA_{1c} в соответствии с критериями компенсации РАЭ, составило 129 чел. ($42,5\%$ больных), что больше, чем тот же показатель, определённый по критерию $HbA_{1c} < 7,0\%$ (рис. 2). Различия в эффективности между группами инсулина гларгин и инсулина детемир были достоверны ($OR\ 2,18$; $ДИ\ 1,41–3,34$; $p < 0,01$).

Расчёт фармакоэкономических показателей, выполненный по общим принципам анализа эффективности затрат (CEA — cost effectiveness analysis), свидетельствует об отсутствии монетарных преимуществ у менее дорогого инсулина детемир перед инсулином гларгин при СД 2 типа (рис. 3). Разница в стоимости 1% достижения эффективности, казалось бы, незначительная, но в то же время оправданность расходов при использовании инсулина гларгин больше. Кроме того, количество пациентов, которых необходимо пролечить для достижения одной компенсации (NNT), для инсулина гларгин ниже, чем для инсулина детемир ($1,64$ и $2,38$ соответственно). Разница в расходах на одну потенциальную компенсацию небольшая, что не говорит о ценовых преимуществах инсулина детемир перед инсули-

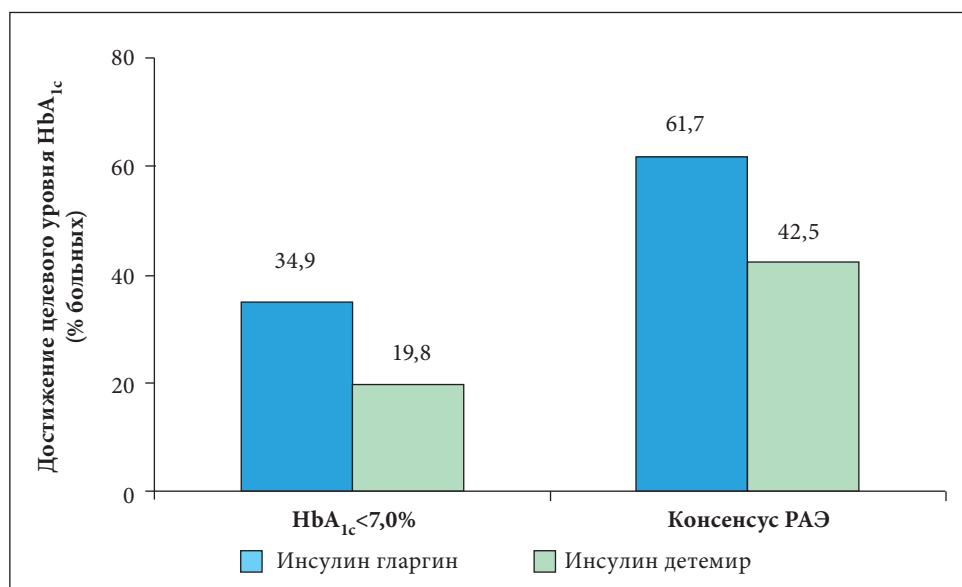


Рис. 2. Компенсация сахарного диабета 2 типа через 12 месяцев от начала инсулинотерапии

Условные обозначения: $HbA_{1c} < 7,0\%$ — количество больных, достигших компенсации в соответствии с этим критерием; Консенсус РАЭ — количество больных, достигших компенсации в соответствии с критериями Консенсуса Российской Ассоциации Эндокринологов по индивидуализации значения HbA_{1c} как критерия компенсации СД 2 типа.

ном гларгин, которые можно было бы ожидать вследствие более низкой стоимости упаковки первого. Прогнозная стоимость одной компенсации в данных дозировках для инсулина гларгин составила: 58 208,4 руб./год [35 491,1 руб./больной $\times$ 1,64], а для инсулина детемир — 59 276,88 руб./год [24 906,25 руб./больной $\times$ 2,38].

Особое внимание было уделено «группе риска» — пациентам пожилого возраста (65–74 года) и с риском гипогликемии (табл. 3), у которых была достигнута компенсация по итогам анализа за 12 мес, и поэтому нами было проведено экономическое сравнение по минимальному показателю CER, стандартизованное на 1 больного (поскольку количество больных в каждой из подгрупп было различным).

Дозы аналогов инсулина для «группы риска» были закономерно меньше, чем в целом по наблюдению, причём тенденция к меньшим дозировкам инсулина гларгин в сравнении с таковыми для инсулина детемир сохранялась. Стоимость года лечения инсулином детемир была меньше, чем инсулином гларгин на 30% (утилитарная стоимость). Но суммарно в подгруппе инсулина гларгин прямых затрат на одного больного было меньше за счёт меньшего количества тяжёлых гипогликемий, амбулаторных посещений и дней госпитализации (табл. 3). Разница в прямых затратах между инсулином гларгин и инсулином детемир в этом анализе составила 654 руб. за каждый месяц лечения одного больного, что указывает на определённые экономические преимущества инсулина гларгин для компенсации СД 2 типа в «группе риска» в сравнении с инсулином детемир.

Таким образом, при рассмотрении клинико-экономических параметров применения базальных аналогов инсулина для компенсации СД 2 типа в реальной амбулаторной практике, основанных на индивидуализированных критериях компенсации, установлено:

- количество больных, достигших компенсации в течение 12 месяцев от начала инсулинотера-

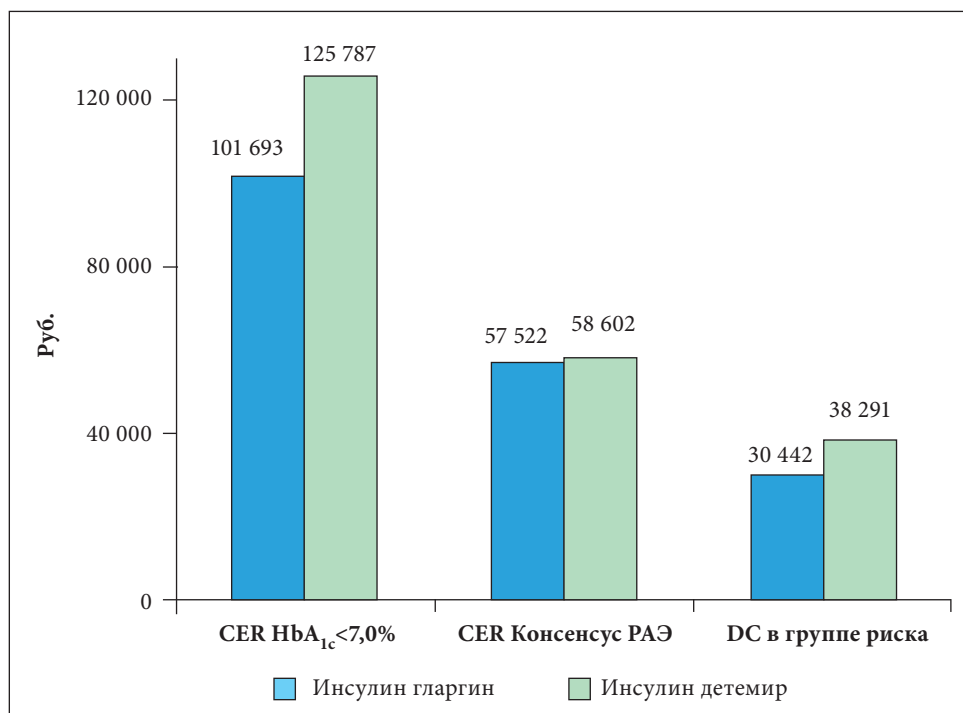


Рис. 3. Экономическое сравнение базальных аналогов инсулина для компенсации сахарного диабета 2 типа

Условные обозначения: CER HbA_{1c} < 7,0% — показатель «затраты/эффективность» в соответствии с критерием компенсации HbA_{1c} < 7,0%; CER Консенсус РАЭ — показатель «затраты/эффективность» в соответствии с критериями индивидуальной компенсации Российской Ассоциации Эндокринологов; DC — прямые затраты.

пии, было больше при применении инсулина гларгин в сравнении с инсулином детемир;

- экономических преимуществ инсулина детемир, которые можно было бы ожидать вследствие несколько меньшей стоимости упаковки в сравнении со стоимостью таковой инсулина гларгин, не выявлено;
- в «группе риска» (пожилой возраст и риск гипогликемии) у больных в группе инсулина гларгин компенсация была достигнута при использовании меньших доз, чем при применении инсулина детемир;
- прямые затраты при лечении инсулином гларгин в «группе риска» меньше, чем при использовании инсулина детемир, за счёт меньшего количества тяжёлых гипогликемических событий, амбулаторных посещений и дней госпитализации.

Общее заключение

Как показал анализ, базальные аналоги инсулина в реальной клинической практике лечения СД 2 типа назначаются в дозах, не обеспечивающих адекватный контроль заболевания у всех

Таблица 3

Экономические результаты применения базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа в «группе риска»

№ п/п	Параметр	Инсулин гларгин (n=15)	Инсулин детемир (n=38)
1	Стоимость упаковки, 1500 ЕД, руб. [13]	4 155,62	2 074,81
2	Стоимость 1 ЕД, руб.	2,77	1,38
3	Средняя суточная доза, ЕД	20,0	28,0
4	Стоимость средней суточной дозы, руб.	55,4	38,64
5	Стоимость инсулинотерапии, руб. на 1 пациента в год	20 221,0	14 103,6
6	Стоимость тяжёлой гипогликемии, руб. [10]	12 000	
7	Количество тяжёлых гипогликемий, на 1 больного в год	0,003	1,1
8	Стоимость тяжёлых гипогликемий, руб., на 1 больного в год	36	13 200
9	Медиана амбулаторных посещений, в год на 1 больного	3	4
10	Стоимость амбулаторного посещения, руб. [14]	218,1	
11	Стоимость всех амбулаторных посещений врача, руб., на 1 больного в год	654,3	872,4
12	Стоимость вызова СМП, руб. [14]	1 710,1	
13	Количество вызовов СМП, на 1 больного в год	0,03	0,03
14	Стоимость вызова СМП, руб., на 1 больного в год	51,3	51,3
15	Стоимость госпитализации, руб. за койко-день [14]	1 380,6	
16	Количество дней госпитализации за год	103	277
17	Стоимость госпитализаций, руб.	142 201,8	382 426,2
18	Стоимость госпитализаций, руб. на 1 больного в год	9 480,12	10 063,85
19	Прямые расходы (п.5 + п.8 + п.10 + п.14 + п.18), руб. на 1 больного	30 442,72	38 291,15
20	Разница в прямых затратах, руб. на 1 больного в год	—	+7 848,43

больных. Подобные различия между дозами, рекомендуемыми по результатам контролируемых исследований и изучения реальной клинической практики, встречаются постоянно [17]. Собственно, поэтому достичь компенсации у всех больных не удаётся, более трети пациентов имеют высокие уровни HbA_{1c} в течение 3 лет инсулинотерапии, а следовательно, повышенный риск осложнений заболевания [18]. Во многом низкодозовые режимы обусловлены нежеланием / невозможностью больного совместить свой режим дня, питания или нагрузки с дозированием препарата, в чём играет роль определённая насторожённость в отношении возможных гипогликемий, а в ряде случаев — недостаточное финансирование инсулиновых программ [19–21]. Всё же риск гипогликемии при терапии аналогами инсулина намного ниже, чем если бы применялись инсулины двухфазного действия, коротко-действующие или базальные человеческие инсулины [22].

По зарубежным данным примерно 5% больных СД 2 типа получают каждый год рекомендации по инсулинотерапии или приёму пероральных препаратов, а ещё 10% ежегодно переводятся на инсулин после неэффективности таблетированных секретagogов [23, 24]. И хотя большинство больных поначалу демонстрируют готовность к инсулинотерапии, понимают её важность и значимость, в реальности же это не означает надлежащего самоконтроля и соблюдения предписанного режима лечения в будущем [25]. Врач может недооценивать значимость инсулинотерапии для конкретного больного, сомневаться в том, что пациент будет досконально выполнять рекомендации, что может привести к гипогликемии, медработник не обладает достаточным временем для обучения пациента правильному дозированию или не может принять решение об интенсификации режима и др. [26].

Полученные нами фармакоэкономические данные не совпадают с недавно опубликованными

за рубежом результатами сравнительной экономической эффективности базальных аналогов инсулина [27]. На основании компьютеризованного регистра на 536 амбулаторных больных СД 2 типа в Дании были сделаны выводы о том, что:

- средние дневные дозы инсулина гларгин и инсулина детемир не различаются (0,416 МЕ/кг и 0,414 ЕД/кг, соответственно);
- нет различий в медицинских затратах, если стоимость этих препаратов и лечебные алгоритмы, в которых они прописаны, совпадают.

Это заключение сделано без учёта клинических результатов (какое количество больных было компенсировано на этих дозах инсулинов, неизвестно), а следовательно, оно не является клинико-экономическим аргументом для принятия решения о выборе медицинской технологии. Недоучёт клинических данных, механистический подход к сравнению только цен на упаковки препаратов также приводит к искажённым результатам, которые нельзя использовать на практике [28]. Инсулиноterapia СД 2 типа базальными аналогами инсулина должна быть адекватной по дозировкам, что обеспечит лучшую компенсацию и оправдывает расходы.

Нам не удалось подтвердить и экономических преимуществ инсулина детемир перед инсулином гларгин при лечении СД 2 типа в режиме базально-болюсной терапии, полученных экстраполяцией зарубежных данных на российские цены [29]. При эквивалентной эффективности, действительно, стоимость режима инсулин гларгин + инсулин аспарт на основании исследования *Hollander P. и соавт.* [30], на основании которого сделан подсчёт, будет выше, чем режима инсулин детемир + инсулин аспарт. Однако полученные нами данные реальной отечественной практики разнятся по эффективности монотерапии базальными аналогами инсулина,

к тому же в исследовании *Hollander P. и соавт.* пациенты до рандомизации уже в 80,4% для когорты инсулин детемир + инсулин аспарт и в 83,8% случаев для когорты инсулин гларгин + инсулин аспарт получали инсулиноtherapy, так что речь может идти об интенсификации лечения. В нашем случае больные до включения в анализ инсулинов ранее не получали.

Вывод же авторов фармакоэкономического анализа о том, что и у впервые получающих инсулиноtherapy больных СД 2 типа монотерапия инсулином детемир дешевле, чем инсулином гларгин, базирующееся на выводах исследования *Borah B. J. и соавт.* [31], не учитывает некоторые важные детали, ставящие под сомнение адекватность выдвинутых положений. Например, при оценке эффективности группой *Borah B. J.* в когорте больных, получавших инсулин детемир, было достоверно больше случаев применения эксенатида, чем в группе инсулина гларгин, что не могло не сказаться на результатах контроля СД 2 типа. Поэтому нельзя полностью утверждать на основании исследования этой группы, что эффективности изученных аналогов инсулина равны. А следовательно, невозможно сделать корректное экономическое моделирование для системы российского здравоохранения.

Ограничения исследования

Приведённый нами экономический анализ базируется на усреднённых ценах на препараты и медицинские услуги, вместе с тем учёт местных особенностей (аукционные цены, местные тарифы и прочее) поможет уточнить фармакоэкономические результаты в системе государственного (страхового) возмещения в регионах Российской Федерации.

Литература

1. IDF (International Diabetes Federation). Diabetes Atlas 5th Edition. 2011.
2. Unwin N., Whiting D., Roglic G. Social determinants of diabetes and challenges of prevention. *Lancet*. 2010;375 (9733):2204–2205.
3. Mercer B.N., Morais S., Cubbon R.M., Kearney M.T. Diabetes mellitus and the heart. *Int J Clin Pract*. 2012;66 (7):640–647.
4. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». Ред. И. И. Дедов, М. В. Шестакова, М.: ЭНЦ, 2012. — 52с.
5. Stratton 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. Дедов И. И., Шестакова М. В., Аметов А. С. и др. Консенсус совета экспертов Российской Ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2011;4:6–17.
7. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35 (6):1364–1379.
8. Соплевиенко А. А., Аметов А. С. Особенности психоэмоционального состояния больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию и другие сахароснижающие препараты. *Клин фармакол терапия*. 2012;21 (2):74–78.
9. Колбин А. С. Экономика инсулинотерапии при сахарном диабете типа 2. *Клин фармакол терапия*. 2009;18 (5):88–91.
10. 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 фармакол терапия*. 2009;18 (2):92–96.
11. Колбин А. С. Фармакоэкономическое сравнение базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа. *Качественная клиническая практика*. 2011;1:92–96.
12. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. Ред. В. Б. Герасимов, А. Л. Хохлов, О. И. Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352с.
13. <http://www.pharmvestnik.ru/calcs/drugs/> по состоянию на 19 октября 2012 г.
14. О программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2012 г. Постановление Правительства РФ от 21 октября 2011 г., № 856.
15. 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.
16. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2011; 4 (1):7–13.
17. Vaag A., Lund S. S. Insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus: treatment guidelines, clinical evidence and patterns of use of basal vs premixed insulin analogues. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166 (2):159–170.
18. Dale J., Martin S., Gadsby R. Insulin initiation in primary care for patients with type 2 diabetes: 3-year follow-up study. *Primary Care. Diabetes* 2010; 4: 85–89.
19. Peyrot M., Rubin R. R., Kruger D. F., Travis L. B. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care*. 2010; 33 (2):240–245.
20. Cohen D., Carter P. How small changes led to big profits for insulin manufacturers. *BMJ* 2010; 341: 7139c.
21. Larkin M. E., Capasso V. A., Chen C. L. et al. Measuring psychological insulin resistance: barriers to insulin use. *Diabetes Educ* 2008;34:511–517.
22. Holman R. R., Farmer A. J., Davies M. J. et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361 (18):1736–1747.
23. Ringborg A., Lindgren P., Yin D. D. et al. Time to insulin treatment and factors associated with insulin prescription in Swedish patients with type 2 diabetes. *Diabetes and Metabolism* 2010; 36:198–203.
24. Rubino A., McQuay L. J., Gough S. C. et al. Delayed initiation of subcutaneous insulin therapy after failure of oral glucose-lowering agents in patients with type 2 diabetes: a population-based analysis in the UK. *Diabetic Medicine* 2007; 24: 1412–1418.
25. Serrano-Gil M., Jacob S. Engaging and empowering patients to manage their type 2 diabetes. Part I: a knowledge, attitude, and practice gap? *Advances in Therapy* 2010; 27: 321–333.
26. Rakel R. E. Improving patient acceptance and adherence in diabetes management: a focus on insulin therapy. *Adv Ther* 2009;26:838–846.
27. Jakobsen M., Dalsgaard M., Hørmann M., Møller D. V. Insulin analogues dosing and costs — comparing real-life daily doses of insulin detemir and insulin glargine in type 2 diabetes patients. *BMC Endocrine Disorders* 2012, 12:21 doi:10.1186/1472–6823–12–21.
28. Куликов А. Ю., Аринина Е. Е. Фармакоэкономический анализ терапии сахарного диабета аналогами инсулина длительного действия. *Фармакоэкономика*. 2010; 1:26–30.
29. Недогода С. В., Сабанов А. В., Барыкина И. Н. Сравнительная оценка применения аналогов инсулина у больных сахарным диабетом в Российской Федерации // Альманах работ на соискание социальной премии «Da.Signa» — М.: Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. 2012: 66–72.
30. Hollander P., Cooper J., Bregnhøj J., Pedersen C. B. 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 (11):1976–1987.
31. Borah B. J., Darkow T., Bouchard J. et al. A comparison of insulin use, glycemic control, and health care costs with insulin detemir and insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes // *Clin Ther*. 2009;31 (3):623–631.
32. О производстве и использовании валового внутреннего продукта (ВВП) за 2011 год. Федеральная служба государственной статистики, 2012 г. http://www.gks.ru/bgd/free/b04_03/Isswww.exe/Stg/d03/68.htm.
33. 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.

Фармакоэпидемиология острого коронарного синдрома. Отечественный анализ реальной практики назначений

Пчелинцев М.В.¹, Белоусов Д.Ю.²

¹ — Лаборатория фармакоэпидемиологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана
Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

² — Центр фармакоэкономических исследований, Москва; www.HealthEconomics.ru

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания вот уже в течение нескольких десятилетий занимают ведущее место в структуре заболеваемости населения. Год от года число больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), стенокардией, острым инфарктом миокарда (ОИМ) и другими формами острой ИБС в нашей стране растет [1]. Соответственно, эти заболевания и являются одной из ведущих причин смерти в Российской Федерации, где от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно умирают почти 1,2 млн человек, что составляет 55 % общей смертности, причём этот показатель у нас в 2–4 раза выше, чем в западноевропейских странах, США, Канаде, Австралии [2]. Официальной статистики острого коронарного синдрома (ОКС) нет, тем не менее, понятен интерес к совершенствованию методов его выявления и лечения, поскольку он объединяет ОИМ, нестабильную стенокардию — заболевания, как уже было сказано выше, с высокой распространённостью и риском неблагоприятного исхода [3].

При ОКС может быть подъём сегмента ST на ЭКГ (состояние, наблюдающееся при значительной окклюзии коронарной артерии и приводящее к развитию ОИМ с подъёмом сегмента ST) [4]. Элевация сегмента ST на ЭКГ может отсутствовать или носить транзиторный характер, что по результатам биохимических тестов может быть определено как ОИМ без подъёма сегмента ST или нестабильная стенокардия. Пациентам с ОКС в зависимости от тяжести ишемии миокарда в целях восстановления кровотока в бассейне поражённых артерий может быть показано оперативное лечение (коронарное шунтирование, транслюминальная баллонная ангиопластика

и стентирование), а также консервативное лечение (тромболитическая, дезагрегантная и другая фармакотерапия) [5].

В лечении ОКС первостепенное значение имеют препараты, препятствующие агрегации тромбоцитов. В рекомендации Европейского кардиологического общества по лечению ОИМ с подъёмом сегмента ST и ОКС без подъёма сегмента ST применение дезагрегантов рекомендуется как направление дальнейшей профилактики ИБС и её осложнений. Согласно этим рекомендациям, средствами дезагрегантной терапии, применяемыми у больных с ОКС, являются: ацетилсалициловая кислота (АСК), антагонисты P2Y₁₂ (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел) и GpIIb/IIIa-рецепторов [6]. Рекомендации по дезагрегантной терапии содержат прямое указание на назначение ацетилсалициловой кислоты в комбинации с ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов (табл. 1).

Применение ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов, в первую очередь клопидогрела, не только эффективно, но и экономически приемлемо [9]. Важно, чтобы приём клопидогрела и других антиагрегантов был бы постоянным, поскольку именно при регулярном приёме возможно получение наиболее надёжных результатов по профилактике сердечно-сосудистых катастроф и экономии ресурсов здравоохранения [10, 11].

Тем не менее, проблемы с приверженностью лечению после ОКС есть практически в любой системе здравоохранения. Известно, что более половины больных, которым назначена двойная антитромбоцитарная терапия, прекращают её использовать в течение года [12]. Так, длительное, в течение 5 лет, наблюдение за больными после ИМ в Германии (30 028 пациентов) демонстрирует драматическое снижение

Таблица 1

Рекомендации по дезагрегантной терапии у больных с ИБС и ОКС [4, 7, 8]

Рекомендации	Уровень доказательности
Ацетилсалициловая кислота показана всем пациентам, у которых нет противопоказаний, в начальной дозе 150-300 мг/сут, с последующим приёмом в поддерживающей дозе 75-100 мг.	IA
Ингибиторы P2Y ₁₂ -рецепторов (клопидогрел, тикагрелор, прасутрел) назначают в комбинации с ацетилсалициловой кислотой как можно раньше, если нет противопоказаний, таких как высокий риск кровотечения. Ингибиторы P2Y ₁₂ -рецепторов принимают как минимум в течение 12 месяцев.	IA
Первичное ЧКВ	
Клопидогрел (300 мг/сут нагрузочная доза, 75 мг/сут — поддерживающая доза) рекомендован пациентам, которым не назначаются тикагрелор или прасутрел.	IC
Тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг/сут, поддерживающая доза 90 мг 2 раза в сутки) рекомендован всем пациентам группы риска ишемических осложнений (повышенный уровень тропонина), несмотря на предшествующую стратегию фармакотерапии, в том числе предшествующую терапию клопидогрелом.	IB
Плановое ЧКВ	
Аспирин	IB
Клопидогрел	IA
Клопидогрел — нагрузочная доза 300 мг, если >6 ч до ЧКВ (или 600 мг, если >2 ч)	IC
Фибринолитическая терапия (тромболизис)	
Аспирин (нагрузочная доза 150-500 мг)	IB
Клопидогрел показан в сочетании с аспирином (нагрузочная доза 300 мг у пациентов ≤75 лет, поддерживающая доза 75 мг/сутки)	IA
Без реперфузии	
Аспирин, (нагрузочная доза 150-500 мг)	IB
Клопидогрел 75 мг/сутки	IA
Не рекомендованы продолжительные или частые перерывы в приёме ингибиторов P2Y ₁₂ в течение первых 12 месяцев.	IC

приёма рекомендованных препаратов уже в течение первого года после их назначения (рис. 1, 2) [13]. Анализ продолжительности приёма статинов, выполненный в США (анализ 31 602 больных старшего возраста), показывает снижение приверженности к лечению более чем на 50 % в течение двух лет [14]. Имеется прямая связь между степенью выполнения больными рекомендаций по приёму клопидогрела и статинов и риском смертельного исхода. Как показал анализ по европейским странам (4 650 больных), значительное ухудшение в дисциплине приёма этих препаратов отмечено уже в течение года от момента их назначения, причём больше — в группе больных, не подвергшихся ЧКВ [15]. При этом риск смертельного исхода в группе, прекратившей приём клопидогрела и статинов, был достоверно выше в сравнении с теми, кто выполнял врачебные рекомендации по приёму обоих препаратов. Также важно, что риск фатального повторного инфаркта был в 2,6 раза выше в группе тех, кто прекратил приём клопидогрела в сравнении с теми, кто продолжал

его применять. Более того, задержка в приёме клопидогрела даже в 3 дня после ОКС и проведенного ЧКВ чревата увеличением частоты смертельного исхода или инфаркта миокарда на 6,3 % ($p<0,001$) [16], что свидетельствует о несомненной ценности этого антиагреганта в лечебном процессе и его жизненно важных свойствах.

Кроме антиагрегантов в схеме эффективного лечения должны быть предусмотрены β-адреноблокаторы, гиполипидемические средства, главным образом статины, и блокаторы рецепторов к ангиотензину II или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в случае наличия артериальной гипертензии или миокардиальной недостаточности. Эти рекомендации базируются на результатах многочисленных исследований, в том числе исследований реальной практики назначений, доказывающих необходимость их применения [17–19]. В назначении этих препаратов также есть определённые трудности, связанные с нерегулярностью их приёма больными. Было доказано,

что если больной ИБС не соблюдает рекомендации по приёму β -блокаторов, это равносильно тому, как если бы он вообще не принимал их — результаты по смертности от сердечно-сосудистых катастроф в этом случае идентичны и достоверно хуже в сравнении с группой больных, регулярно принимающих эти препараты [20]. Аналогичные результаты получены и в исследовании реальной практики назначений по статинам (90 832 пациента были включены в анализ) [21]. Оказалось, что нерегулярный приём или отказ от назначенных статинов увеличивает риск смертельного исхода у больных ИБС (наблюдение в течение 2 лет).

Таким образом, проблема выполнения больными ИБС, в том числе после ОКС, врачебных назначений существует. Изучению приверженности к фармакотерапии при этих состояниях в нашей стране в последнее время также уделяется определённое внимание, о чём свидетельствуют публикации в научно-медицинской литературе [22, 23]. Тем не менее, длительность комплексного применения препаратов различных групп, необходимых для лечения после ОКС, согласно первоначально полученным от врача рекомендациям, не вполне ясна. Поэтому данный вопрос явился предметом нашего исследования.

Цель фармакоэпидемиологической экспертизы — определить в условиях реальной клинической практики назначений медикаментозную тактику ведения больных после верифицированного ОКС, определить приверженность больных назначенному лечению и на репрезентативной выборке вывести усреднённые экономические параметры ведения больных в течение года (стоимость болезни, прямые затраты).

Методология исследования

Под медицинским наблюдением находились 2 415 больных обоего пола старше 18 лет, поступившие в стационары различных городов Российской Федерации по поводу ОКС (с подъёмом и без сегмента ST на ЭКГ), а затем лечившиеся в амбулаторных условиях в течение года. Всего было охвачено 242 центра в 19 городах, наблюдение осуществлялось в 2008–2011 гг. В основном это были так называемые «неинвазивные центры», поскольку только в 41 % были кардиохирургические блоки, а следовательно, принципиально существовала возможность выполнения ЧКВ. Все больные подписали информированное согласие на обработку персональных данных.

В течение наблюдения за больными врачи заполняли специально разработанную карту, в которую

заносятся данные о течении болезни, данные ЭКГ и других исследований, назначенные препараты (по фармакологическим группам) и динамика их приёма, собирались данные о нежелательных побочных реакциях. Для 200 больных, лечившихся в Москве, дополнительно в карты наблюдения заносятся данные о конкретных препаратах, их дозах, кратности назначения, длительности госпитализации по поводу ОКС, возможных повторных госпитализациях и амбулаторных визитах для использования при подсчёте усреднённой стоимости ведения больного ОКС в течение года.

Статистическая обработка проведена стандартными методами, при определении фармакоэкономических параметров также применялись общепринятые способы подсчёта [24] (в тексте).

Результаты и обсуждение

В анализ были включены 1691 (70,0 % всех больных) мужчин и 683 (28,3 %) женщины. Средний возраст пациентов составил $59,8 \pm 9,9$ года (табл. 2). В анамнезе самыми распространёнными заболеваниями были стенокардия (61,7 % пациентов) и инфаркт миокарда (31,8 % пациентов), а факторами риска ОКС — артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия и избыточная масса тела (практически у всех больных).

С первичным диагнозом ОКС были госпитализированы 99,2 % пациентов, при этом у 52,9 % пациентов отмечались признаки умеренной сердечной недостаточности. По уточненным в стационаре данным ИМ с Q-зубцом был диагностирован у 34,9 % пациентов, нестабильная стенокардия — у 27,5 % пациентов, и у остальных — ИМ без Q-зубца. При оценке по шкале TIMI пациентов, поступивших с ОКС без подъёма ST, чаще всего (в 17,5 % случаев от всех госпитализированных) оценка была в 4 балла; у 15,4 % пациентов — в 3 балла и у 12,5 % пациентов — в 5 баллов. При оценке по шкале TIMI пациентов, поступивших с ОКС с подъёмом ST, чаще всего в 8,5 % случаев пациенты имели 3 балла; 8,2 % пациентов имели 2 балла и 5,5 % пациентов имели 4 балла. Большинство больных было вначале госпитализировано в кардиоблок (интенсивная терапия) — 66,8 % больных, а затем переведено в кардиологическое или терапевтическое отделение. Смертельных исходов за период госпитализации не было.

Несмотря на имевшийся анамнез ИБС в сочетании с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью до поступления в стационар по поводу ОКС рациональная фармакотерапия, направленная

Таблица 2

Характеристики больных, включённых в анализ

Параметр	Значение (%)
Пол	
Мужской	1691 (70 %)
Женский	683 (28,3 %)
Нет данных	41 (1,7 %)
Средний возраст (лет)	59,8±9,9
Факторы риска	
Артериальная гипертензия (n)	2101 (87 %)
Гиперхолестеринемия (n)	1687 (69,9 %)
Избыточная масса тела (n)	2404 (99,5 %)
Стенокардия в анамнезе (n)	1490 (61,7 %)
Инфаркт миокарда в анамнезе (n)	767 (31,8 %)
Госпитализация	
Кардиоблок + кардио- (терапевтическое) отделение (n)	1613 (66,8 %)
Кардио- (терапевтическое) отделение (n)	802 (33,2 %)
Заболевания в анамнезе	
Инфаркт миокарда	767 (31,8 %)
Стенокардия	1490 (61,7 %)
Сердечная недостаточность	436 (18,1 %)
Инсульт	164 (6,8 %)
Заболевания периферических артерий	217 (9,0 %)
Хронические заболевания лёгких	275 (11,4 %)
Коронарные стенозы (>50 % по данным коронарографии)	438 (18,1 %)

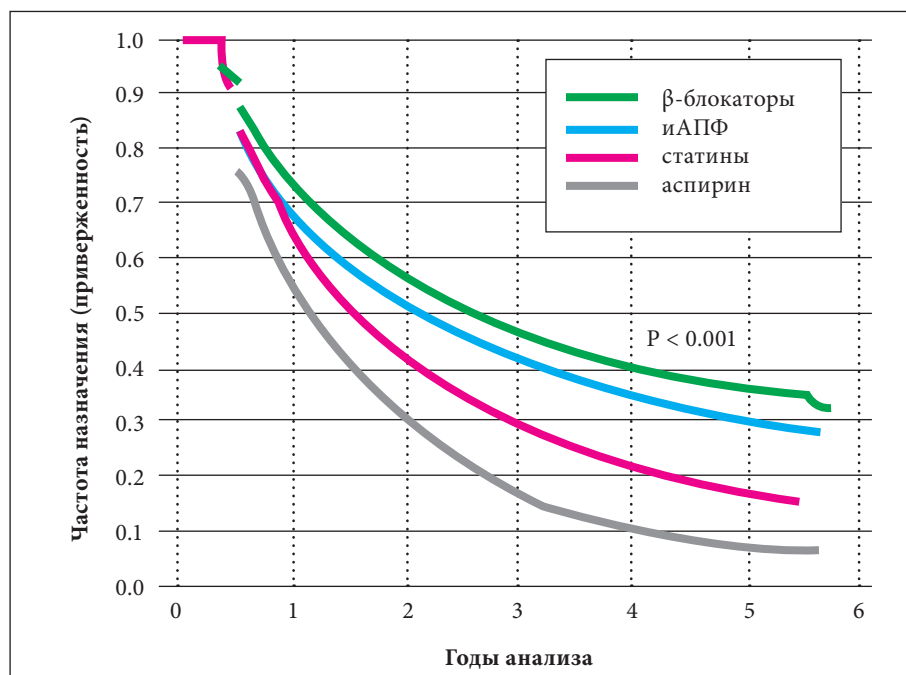


Рис. 1. Изменение приверженности больных после ОКС к назначенной фармако-терапии [13]

на профилактику сердечно-сосудистых катастроф, осуществлялась далеко не во всех случаях. Вследствие недостаточности данных невозможно выявить причины такого положения дел — недоработка ли это тактики ведения на догоспитальном этапе или же имелись проблемы с дисциплиной больных, не

выполнявших врачебные рекомендации. Тем не менее, анализ показал, что антиагреганты салицилового ряда принимали 57,8 %, клопидогрел — всего 4,3 %, β-адреноблокаторы — 51,4 %, блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА II)/иАПФ — 61,4 %, статины — 31,4 %, а нитраты — 65,3 % больных (рис. 3).

Иная картина отмечена после выписки из стационара — антиагреганты салицилаты назначены 85,6 % больных, клопидогрел — 95,7 %, β-адреноблокаторы — 91,6 %, БРА II/иАПФ — 95,8 %, статины — 95,8 %. Коррекция по назначению проведена и по подгруппе нитратов, однако в меньшую, чем до госпитализации, сторону — 57,2 % больных (абсолютные цифры см. в табл. 3).

В целом эта коррекция фармакотерапии полностью отражает современные тенденции лечения, причём 82,8 % больных получали двойную антитромбоцитарную терапию, включавшую АСК и клопидогрел. В течение периода наблюдения приверженность к назначенной фармакотерапии в целом снижалась

(рис. 3, табл. 3). Наибольший процент отказа от продолжения приёма наблюдался у тех, кто принимал нитраты. Причины его не идентифицированы, неясно, является ли это следствием возникших побочных эффектов или толерантности к действию лекарств. Наибольший уровень приверженности больных был к антиагрегантам — салицилатам и клопидогрелу (снижение числа принимавших эти лекарства через 12 мес. — всего на 4,5 % и 8,1 %) и статинам (на 10,1 %). Нежелательных реакций при приёме антиагрегантов не выявлено, что в совокупности с минимальным отказом от применения этих препаратов в течение года приёма свидетельствует об оптимальном уровне переносимости их пациентами.

Наши данные не совпадают с результатами, показывающими снижение комплаентности антитромбоцитарной терапии после ОКС, приводившимися выше. Это может объясняться тем, что наши данные получены при сроке наблюдения один год в реальной отечественной лечебной практике, а не на основании сведений страховых компаний и регистров назначений препаратов, а также более молодой по составу анализируемой группой больных. Возраст, как

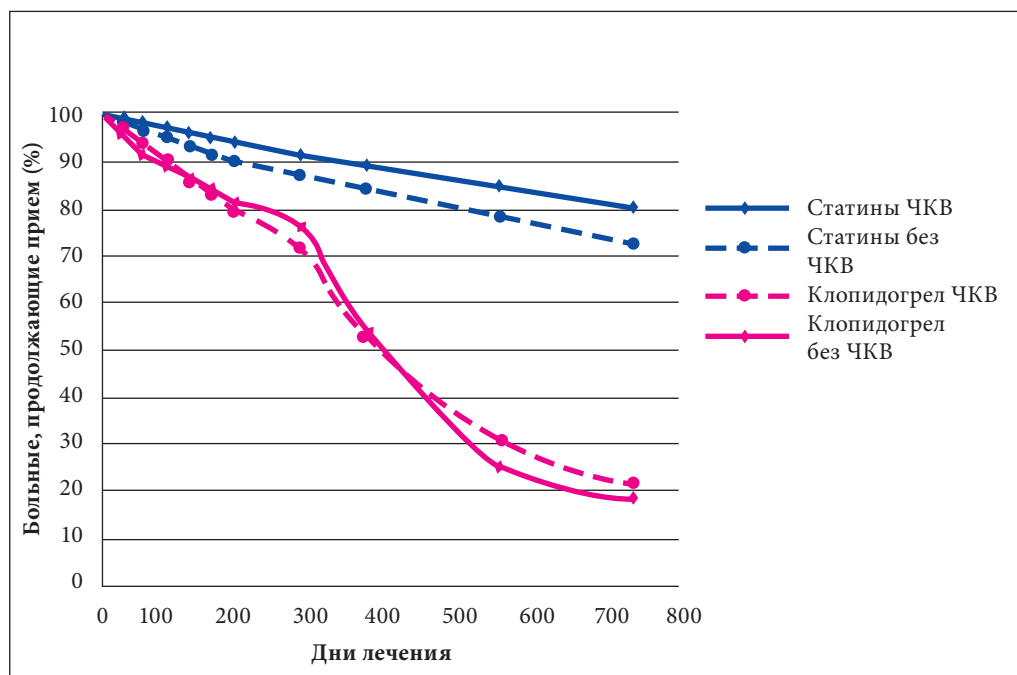


Рис. 2. Изменение приверженности больных к приёму статинов и клопидогрела с течением времени [13]

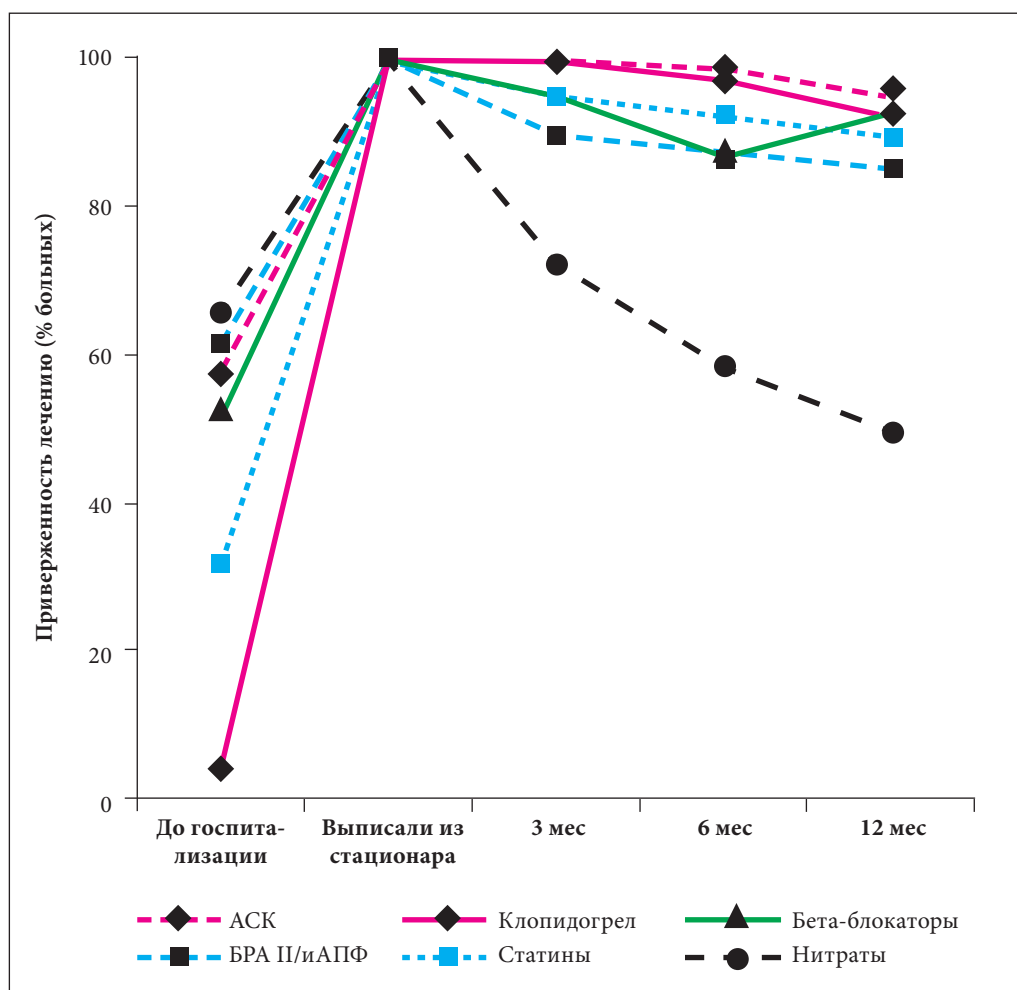


Рис. 3. Динамика приверженности к лечению после перенесённого ОКС. АСК — ацетилсалициловая кислота; БРА II/иАПФ — блокаторы рецепторов к ангиотензину II/иАПФ

Таблица 3

Динамика приверженности медикаментозному лечению после ОКС

Препарат/Группа	Количество больных, следовавших рекомендациям, из общего количества 2415 чел. (n)			
	При выписке	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
АСК	2068	2068	2030	1976 (OR 0,70; 0,46-1,09, н.д.*)
Клопидогрел/ Тиклопидин**	2346	2328	2244	2124 (OR 0,67; 0,50-1,04, н.д.*)
β-блокаторы	2211	2103	2083	2053 (OR 0,64; 0,36-1,13, н.д.*)
БРА II/иАПФ	2262	2034	1981	1921 (OR 0,85; 0,58-1,23 н.д.*)
Статины	2315	2192	2120	2068 (OR 0,16; 0,15-0,27, p<0.01*)
Нитраты	1383	1004	805	677 (OR 0,74; 0,64-0,86, p<0.05*)

Примечание. АСК — ацетилсалициловая кислота; БРА II/иАПФ — блокаторы рецепторов к ангиотензину II/иАПФ;

н.д. — статистически недостоверно;

* — по отношению к точке «6 месяцев»;

** — по данным, при выписке тиклопидин был рекомендован 1,4 % больных.

мы полагаем, является одним из важных компонентов в мотивации лечиться и исполнительности больных.

Фармакоэкономический анализ

Дополнительная экспертиза с целью определения фармакоэкономических показателей лечения («стоимости болезни») была проведена на основании 200 наблюдений из общего числа (случайная выборка). Эти пациенты лечились в Москве, поэтому за основу расчёта стоимости, как применённых лекарственных препаратов, так и медицинских вмешательств взяты расценки по столице. Так, в качестве стоимости препаратов из «Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» [25] взята максимальная расчетная цена за упаковку в аптеке с учётом всех надбавок по Москве [26], а препаратов, не входящих в «Перечень...» — медиана по предложению в аптеках [27]. Было сделано допущение, что больные получали препараты с первого дня наблюдения в не меняющейся в течение года дозе.

Поскольку внутри фармакологической группы больные получали препараты различных производителей по разной цене, была определена средневзвешенная стоимость лекарственной терапии. Вначале препараты были рассортированы по фармгруппам, затем определена частота назначения препаратов группы, соотнесённая с количеством больных, получавших её, к общему количеству больных в анализе (200 человек). Затем внутри группы была проведена такая же операция — определена частота назначения конкретного препарата по отношению к общему количеству назначений всех препаратов

в группе. Определена дневная стоимость каждого препарата, исходя из стоимости упаковки и известных дозировок, применявшихся у этих больных. Средневзвешенная стоимость дневного лечения конкретным препаратом определялась по следующей формуле:

$$СВС_{\text{пр}} = СРС \times ЧН, \text{ где}$$

СВС_{пр} — средневзвешенная стоимость препарата (руб./больной/сутки);

СРС — средняя стоимость суточной дозы препарата (руб./больной);

ЧН — частота назначения препарата по отношению к общему количеству назначений в подгруппе препаратов.

Средневзвешенная стоимость лечения каждой группой препаратов определялась по следующей формуле:

$$СВС_{\text{подгр}} = СВС_1 \times ЧН_1 + \dots + СВС_i \times ЧН_i, \text{ где}$$

СВС_{подгр} — средневзвешенная суточная стоимость подгруппы препаратов (руб./больной);

СВС₁ и СРС₁ — средневзвешенная суточная стоимость дневного лечения препаратом в подгруппе (руб./больной);

ЧН₁ и ЧН_i — частота назначения препарата по отношению к общему количеству назначений в подгруппе препаратов.

Далее была определена средневзвешенная суточная стоимость лекарственной терапии по следующей формуле:

$$СВС_{пр} = СВС_{подгр1} \times ЧН_1 + \dots + СРС_{подгр i} \times ЧН_i, \text{ где}$$

$СВС_{пр}$ — средневзвешенная суточная стоимость препаратов (руб./больной);

$СВС_{подгр1}$ и $СВС_{подгр i}$ — средневзвешенная суточная стоимость подгруппы препаратов (руб./больной);

$ЧН_1$ и $ЧН_i$ — частота назначения каждой подгруппы препаратов по отношению к общему количеству назначений среди подгрупп препаратов.

Средневзвешенная суточная стоимость лекарственной терапии была умножена на 365 дней для определения годовых прямых затрат на неё (руб./больной). Полученные результаты аппроксимированы на количество больных, включённых в анализ.

Стоимость госпитализаций высчитана на основе медианы койко-дней, проведённых в кардиоблоке отделения интенсивной терапии и кардиологическом отделении на основании данных о стоимости пребывания [28]. Стоимость ЧКВ на одного больного [29] умножена на количество вмешательств, а стоимость амбулаторного визита умножена на медиану количества таких визитов в течение года наблюдения и стоимость одного посещения [28].

Прямые затраты, включавшие в себя стоимость госпитализаций, проведения ЧКВ, амбулаторных посещений и лекарственной терапии за год наблюдения, были пересчитаны на одного больного для определения «стоимости ОКС» в течение года. При этом следует учитывать, что выборка не содержала больных, подвергшихся повторной госпитализации или опе-

ративному вмешательству, что, несомненно, должно приниматься во внимание при анализе полученных данных.

Результаты и обсуждение

Как и в целом по всей анализируемой выборке, в дополнительном анализе установлено, что наиболее часто применялись антиагреганты производных салициловой кислоты и клопидогрел, а также БРА II / иАПФ и β -адреноблокаторы (табл. 4). Эти результаты не удивительны, поскольку и β -адреноблокаторы, и антиагреганты являются одними из базовых препаратов для пациентов, перенёсших ОКС [30, 31]. Большинство больных получали двойную антитромбоцитарную терапию, включавшую в себя ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел. В целом наши данные, согласно которым не менее 80 % больных после выписки из стационара получают такую комбинацию, совпадают с другими, полученными в отечественных условиях [23]. БРА II / иАПФ также частый компонент назначений, поскольку велика частота развития дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности после перенесённого эпизода ОКС [32]. Следует отметить превалирование назначений оригинальных препаратов клопидогрела (76,1 % назначений в соответствующей подгруппе), β -адреноблокаторов (общее число 93,8 %), ингибиторов АПФ (48,6 %), генерические препараты в этой подгруппе занимали только 35 % от числа назначений. А в группе статинов, наоборот, большая часть назначений пришлась на генерики — 83,1 % (рис. 4). Нитраты назначались каждому второму больному, главным образом изосорбид мононитрат.

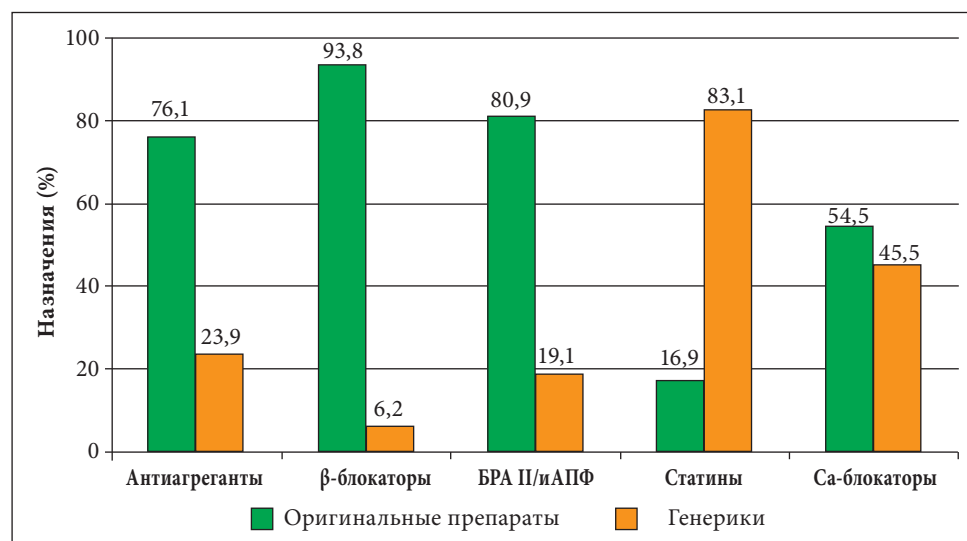


Рис. 4. Частота назначения оригинальных и генерических препаратов по группам. Антиагреганты — клопидогрел; БРА/иАПФ — блокаторы рецепторов к ангиотензину II и иАПФ

Анализ дозировок назначавшихся препаратов свидетельствует, в целом, о правильном подходе в лечении ОКС: антиагреганты, β -адреноблокаторы, нитраты и статины применялись в адекватных дозах. Что касается БРА II / иАПФ, то нами зафиксировано их применение в дозах, больше подходящих для лечения сердечной недостаточности, нежели для артериальной гипертензии, что связано, по-видимому, с преобладанием в анализируемой группе пациентов с дисфункцией

Таблица 4

Фармакоэкономическая оценка фармакотерапии (n=200)

Подгруппа / Препарат	Кол-во значений (n)	% общего количества больных (n=200 100%)	Суточная доза (мг)	Упаковка	Стоимость упаковки средневзвешенная (руб.)	Средняя стоимость дня лечения (руб./ больной)	Стоимость дня лечения с учетом доли назначения препарата по подгруппе (руб./ больной)	Средневзвешенная стоимость дня лечения по подгруппе препаратов (руб./ больной)	Средневзвешенная стоимость лечения с учетом частоты назначения (руб./ больной)
Антиагреганты / салицилаты	160	80						3,47	2,78
Аспирин кардио	81	50,7	100	100 мг №56	277,22	4,95	2,51		
Тромбо асс	76	47,5	100	100 мг №30	54,29	1,81	0,86		
Ацетилсалициловая кислота	3	1,8	250	100 мг №30	64,92	5,41	0,1		
Антиагреганты клопидогрел	180	90						107,55	56,79
Плавикс	137	76,1	75	75 мг №28	3497,84	124,9	95,05		
Зилт	43	23,9	75	75 мг №28	1464,22	52,29	12,5		
β-адреноблокаторы	160	80						12,42	9,94
Конкор	114	71,3	10	10 мг №50	616,77	12,33	8,79		
Беталок Зок	26	16,3	50	50 мг №30	312,25	10,41	1,7		
Атенолол	10	6,2	100	100 мг №30	36,94	1,23	0,08		
Небилет	10	6,2	5	5 мг №28	835*	29,8	1,85		
БРА II / иАПФ	183	91,5						19,75	18,07
Престариум А	37	20,2	5	5 мг №30	517,85	17,26	3,49		
Апровель	26	14,2	300	300 мг №28	1300*	46,42	6,59		
Моноприл	24	13,1	20	20 мг №28	339*	12,11	1,59		
Тритаце	23	12,6	10	10 мг №28	485*	17,32	2,18		
Ренитек	19	10,4	20	20 мг №14	185,44	13,24	1,38		
Лозап	17	9,3	50	50 мг №90	840,16	9,34	0,87		
Козаар	14	7,7	100	100 мг №28	914,31	32,65	2,51		
Энап	13	7,1	20	20 мг №20	186,34	9,32	0,66		
Аккупро	5	2,7	10	10 мг №100	570	5,7	0,15		
Вальсакор Н80	5	2,7	80	80 мг №28	345*	12,32	0,33		
Статины	195	97,5						29,52	28,78
Крестор	33	16,9	10	10 мг №28	1290*	46,07	7,79		
Торвакард	25	13,6	40	40 мг №30	894,75	29,83	4,06		
Липримар	23	11,8	40	40 мг №30	1221,32	40,71	4,8		
Вазилип	23	11,8	20	20 мг №28	570,9	20,39	2,41		
Аторис	21	10,8	40	40 мг №30	978,1	32,6	3,52		
Аторвастатин	17	8,7	40	40 мг №30	720,64	24,02	2,09		

Продолжение табл. 4

Подгруппа / Препарат	Кол-во значений (n)	% общего количества больным (n=200 100%)	Суточная доза (мг)	Упаковка	Стоимость упаковки средневзвешенная (руб.)	Средняя стоимость дня лечения (руб./больной)	Стоимость дня лечения с учетом доли назначения препарата по подгруппе (руб./больной)	Средневзвешенная стоимость дня лечения по подгруппе препаратов (руб./больной)	Средневзвешенная стоимость лечения по подгруппе с учетом частоты назначения (руб./больной)
Симгал	15	7,7	20	40 мг №28	695,62	24,84	1,91		
Кардиостатин	14	7,2	20	20 мг №30	245*	8,17	0,59		
Тулип	12	5,9	10	40 мг №60	1355,51	22,59	1,33		
Роксера	12	5,6	10	10 мг №30	545*	18,17	1,02		
Нитраты	92	46						7,55	3,47
Эффокс лонг	31	33,7	50	50 мг №30	399,26	13,31	4,49		
Моносан	15	16,3	40	40 мг №30	162,65	5,42	0,88		
Нитросорбид	12	13	40	10 мг №50	14,44	1,16	0,15		
Моночинкве	11	11,9	40	40 мг №30	212,81	7,09	0,84		
Пектрол	10	10,9	40	40 мг №30	158,33	5,28	0,58		
Монизол	9	9,8	40	40 мг №30	107	3,57	0,35		
Кардикет	4	4,4	40	40 мг №20	116,36	5,82	0,26		
Блокаторы кальциевых каналов	22	11						12,81	1,41
Норваск	12	54,5	5	5 мг №30	646,13	21,54	11,74		
Амлодипин	10	45,5	5	5 мг №30	70,87	2,36	1,07		
Диуретики	28	14						3,59	0,5
Гипотиазид	21	75	25	25 мг №20	95	4,75	3,56		
Фуросемид	7	25	40	40 мг №50	13,79	0,28**	0,03		
Антагонисты альдостерона	13	6,5						4,45	0,29
Верошпирон	13	100	25	25 мг №20	89	4,45	4,45		
Ингибиторы протонной помпы	16	8						18,4	1,47
Омепразол	10	62,5	40	20 мг №30	52,55	3,5**	1,09		
Нексиум	6	37,5	20	20 мг №14	1292,3*	92,3**	17,31		
H2-гистамино-блокаторы	4	2						0,66	0,01
Ранитидин	4	100	150	150 мг №60	79,42	1,32**	0,66		
ИТОГО:									123,5

Примечания. * — на основании медианы цен в аптеках Москвы;

** — из расчёта приёма через день (объяснения в тексте).

Таблица 5

Расчёт стоимости медицинской технологии лечения острого коронарного синдрома

Параметр оцениваемой технологии	Количество	Стоимость единицы (руб.)	Количество дней лечения (медиана)	Стоимость лечения (руб./больной)	Общая стоимость (руб.)
Госпитализации					
Кардиоблок	175	5 300	3	15 900	2 782 500
Кардиологическое отделение	175	1 380,6	10	13 806	2 416 050
Чрескожное коронарное вмешательство	25	203 500	–	203 500	5 087 500
Лекарственное лечение	200	123,5	365	45 077,5	9 015 500
Амбулаторные визиты (на всех больных в течение года из расчёта медианы = 4)	800	218,1	–	–	174 480
ИТОГО:					17 059 980 (85 300 руб./больной/год)

левого желудочка. Подобная тактика ведения тем более оправдана, поскольку кардио-ренальный синдром 1-го типа, возникающий в том числе и после ОКС, требует применения препаратов, обладающих нефропротективным эффектом, к числу которых принадлежат препараты этой группы [33]. Обращает на себя внимание низкая частота назначения фиксированных комбинаций препаратов этой подгруппы с диуретиками (всего 2,7 % назначений), как и низкий процент применения самих диуретиков (14 %). Этот обнаруженный факт в совокупности с выявленной невысокой частотой назначения калий-сберегающих диуретиков (антагонистов альдостерона) может свидетельствовать о недостаточном внимании к коррекции водно-электролитных нарушений. Препараты для коррекции нежелательных побочных реакций антиагрегантов — ингибиторы протонной помпы и H₂-гистаминоблокаторы назначались минимальному числу больных (в общей сложности 10 %), медиана длительности применения — 180 дней.

Осуществлённый последовательно подсчёт стоимости лекарственных препаратов показал, что наибольшую суточную стоимость имеют антиагреганты, содержащие клопидогрел, и статины (69,3 % средневзвешенной стоимости дня лечения) (табл. 4). Наименьшие затраты приходятся на диуретики, антагонисты альдостерона, блокаторы кальциевых каналов и препараты для профилактики нежелательных реакций со стороны антиагрегантов (подсчёт стоимости последних был произведён исходя из длительности их назначения — 180 дней в году). Дневная средневзвешенная стоимость применения лекарств составила 123,5 руб./больной. Следовательно, затраты на лекарства на 1 больного в год должны составить

45 077,5 руб., а на всех больных (200 чел.) — 9 015 тыс. руб. (табл. 5).

Подсчёт затрат на госпитализацию был произведён следующим образом. Из выборки 200 чел. у 25 было проведено ЧКВ. Его стоимость по программе госгарантий, включающей все расходы, составляет 203,5 тыс. руб. [29], следовательно, на всех прооперированных сумма расходов будет равна 5 087 тыс. руб. Для остальных 175 больных, подвергшихся консервативной тактике ведения, стоимость госпитализации складывалась из таковой пребывания

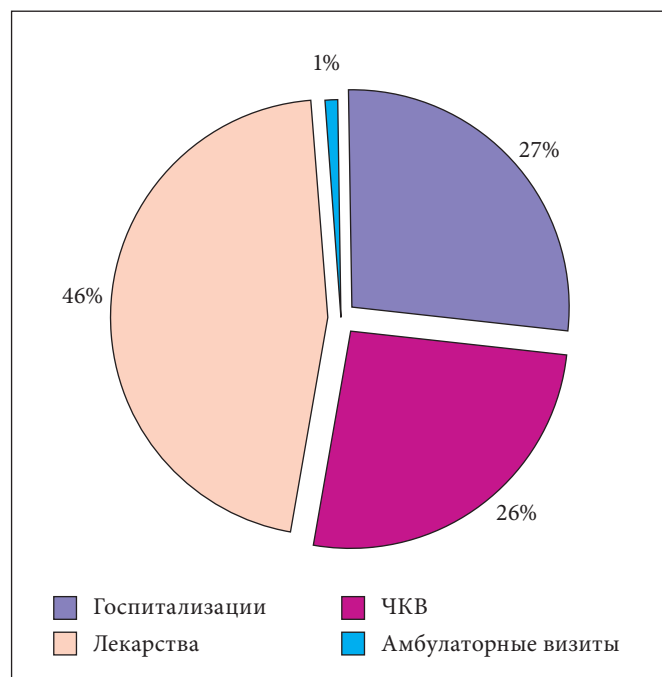


Рис. 5. Соотношение затрат, возникающих в течение года после перенесённого ОКС. В «Госпитализации» учтены расходы на пребывание в блоке интенсивной терапии (кардиоблоке) и в кардиологическом отделении

в блоке интенсивной терапии (кардиоблоке), исходя из медианы в 3 дня, и последующего лечения в кардиологическом отделении (медиана 10 дней) (табл. 5). Сумма расходов на госпитализацию одного больного — 29 706 руб., а на всех 175 чел. — 5 198 тыс. руб. Медиана амбулаторных визитов в течение года — 4 на 1 больного, а следовательно, из расчёта бюджета на 1 посещение по программе госгарантий в 218,1 руб. она составит на всех больных 174 тыс. руб. Прямые затраты на лечение всех больных, перенёвших ОКС, в течение года — более 17 млн. руб., или 85 тыс. руб./больной. При этом больше денег тратится на лекарства, чем на госпитализации и оперативное вмешательство (рис. 5).

Наши данные свидетельствуют о несколько меньшем количестве выполняемых оперативных вмешательств при ОКС, чем в других исследованиях по России (примерно на 10 %) [34], что объясняется, скорее всего, меньшей выборкой для нашего анализа. Если прогнозировать уровень расходов для нашей группы, исходя из показателя выполнения ЧКВ в целом по стране, то тогда они вырастут на 3 866 тыс. руб., а расходы на ЧКВ сравняются с таковыми на лекарственные препараты.

В этой группе больных, так же, как и в наблюдении в целом, не было зарегистрировано кровотечений на фоне терапии антиагрегантами в течение года. Поэтому дополнительных затрат, которые могли бы иметь место для устранения подобных осложнений, не потребовалось. Тем не менее, на перспективу надо иметь в виду, что расходы могут увеличиваться. На 1 больного, исходя из известной частоты кровотечения и его стоимости при

консервативной тактике ведения больных — 0,14 и 54 855,56 руб. соответственно [9], надо будет добавить в среднем 6 034 руб. (количество больных с кровотечением, прогнозируемое на 200 человек — $200 \text{ чел.} \times 0,14 = 28 \text{ чел.}$, $28 \text{ чел.} \times 54 855,56 \text{ руб.} = 1 535 956,48 \text{ руб.}$: 200 чел.). Таким образом, следует прогнозировать не менее 91 тыс. руб./больной/год.

Основные выводы

В заключение можно сделать несколько основных выводов по результатам экспертизы:

- приверженность к лечению основными средствами для лечения ИБС до развития ОКС недостаточна и не способствует профилактике повторных сердечно-сосудистых острых эпизодов;
- после перенесённого ОКС врачи стационара рекомендуют для последующего амбулаторного лечения основные группы фармпрепаратов, соответствующие международным и отечественным рекомендациям;
- больные после перенесённого ОКС в течение года в целом соблюдают рекомендации по приёму лекарственных средств, наибольшая приверженность выявлена к двойной антитромбоцитарной терапии (АСК + клопидогрел), β -адреноблокаторам и статинам;
- предпочтение на амбулаторном этапе отдаётся оригинальным препаратам клопидогрела, β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ;
- оптимизация расходов на лечение больных ИБС лежит в плоскости предупреждения ОКС регулярным приёмом рекомендуемых препаратов.

Литература

1. Заболеваемость населения России в 2010 году. Статистические материалы. // Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Департамент развития медицинской помощи и курортного дела. ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Росздрав. Часть 3. — 152с. <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/stat/118> по состоянию на 16 июля 2012 г.
2. Бочкарев И.Н., Аксенова М.Б., Хлевчук Т.В. Острый коронарный синдром и его лечение. 2-е изд. испр. и доп. — М.: Практическая медицина, 2009. — 172с.
3. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Рекомендации ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика — 2006; 8(5): 32 с.
4. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S., et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). // Eur Heart J. 2011; 32(23):2999-3054.
5. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. ESC guidelines on management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. // Rev Esp Cardiol. 2009;62(3):293, e1-47.
6. Hamm; Armstrong P.C., Peter K. GPIIb/IIIa inhibitors: from bench to bedside and back to bench again // Thromb Haemost. 2012;107(5):808-814.
7. 2012 ESC Guidelines // European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
8. ESC/EACTS Guidelines // European Heart Journal 2010; 31: 2501-2555.
9. Колбин А.С., Курылев А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. Сравнительный экономический анализ клопидогрела и тикагрелора при остром коронарном синдроме // Качественная клиническая практика. 2012;2:2-12.
10. Nikolic E., Janzon M., Hauch O. et al. Cost-effectiveness of treating acute coronary syndrome patients with ticagrelor for 12 months: results from the PLATO study // Eur Heart J. 2012 Jun 19. [Epub ahead of print] <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2012/06/19/eurheartj.ehs149.full.pdf+html>.
11. Held C. Lessons from platelet inhibition and patient outcomes // Curr Opin Cardiol. 2012;27(4):355-360.
12. Latry P., Martin-Latry K., Lafitte M. et al. Dual antiplatelet therapy after myocardial infarction and percutaneous coronary intervention: analysis of patient adherence using a French health insurance reimbursement database // EuroIntervention. 2012;7(12):1413-1419.
13. Mangiapane S., Busse R. Prescription prevalence and continuing medication use for secondary prevention after myocardial infarction: the reality of care revealed by claims data analysis // Dtsch Arztebl Int. 2011;108(50):856-862.
14. Swindle J.P., Potash J., Kulakodlu M. et al. Drug utilization patterns and cardiovascular outcomes in elderly patients newly initiated on atorvastatin or simvastatin // Am J Geriatr Pharmacother. 2011;9(6):471-482.
15. Boggon R., van Staa T.P., Timmis A. et al. Clopidogrel discontinuation after acute coronary syndromes: frequency, predictors and associations with death and myocardial infarction--a hospital registry-primary care linked cohort (MINAP-GPRD) // Eur Heart J. 2011;32(19):2376-2386.
16. Ho P.M., Tsai T.T., Maddox T.M. et al. Delays in filling clopidogrel prescription after hospital discharge and adverse outcomes after drug-eluting stent implantation: implications for transitions of care // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010;3(3):261-266.
17. Colivicchi F., Di Roma A., Uguccioni M. et al. Secondary cardiovascular prevention after acute coronary syndrome in clinical practice // G Ital Cardiol (Rome). 2010;11(5 Suppl 4):35-295.
18. Mairesse S., Blacher J., Safar M.E. Focus on beta-blockers for vascular specialists in 2012 // J Mal Vasc. 2011;36(6):339-347.
19. White C.M., Greene L. Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers added to standard medical therapy for treating stable ischemic heart disease // J Manag Care Pharm. 2011;17(5 Suppl):S1-15.
20. Ho P.M., Magid D.J., Masoudi F.A. et al. Adherence to cardioprotective medications and mortality among patients with diabetes and ischemic heart disease // BMC Cardiovasc Disord. 2006;6:48.
21. Corrao G., Conti V., Merlino L. et al. Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy // Clin Ther. 2010;32(2):300-310.
22. Бирюкова Л.А. Приверженность к лечению больных ишемической болезнью сердца с болевой и безболевой формой // Сибирский медицинский журнал. 2008;4:75-77.
23. Эрлих А.Д. Изменения частоты использования двойной антитромбоцитарной терапии у больных с острым коронарным синдромом // Клин фармакол тер. 2012; 21 (4):14-18.
24. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352с.
25. Распоряжение Правительства РФ №2199-р от 7 декабря 2011 г., Российская газета, 2011, 16 декабря 2011 г. №5660 <http://www.rg.ru/gazeta/rg/2011/12/16.html>.
26. <http://www.pharmvestnik.ru/calcs/drugs/> по состоянию на 9 октября 2012 г.
27. <http://www.medlux.ru> по состоянию на 9 октября 2012 г.
28. О программе государственных гарантии оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2012 г. Постановление Правительства РФ от 21 октября 2011 г., №856 www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/med-ins/27 + <http://www.mosgorzdrav.ru/gkb7>.
29. Приказ Минздравсоцразвития России №1248 от 31 декабря 2010 г. О порядке формирования и утверждении государственного задания на оказание в 2011 году высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета, Российской газета, 25 февраля 2011 №5416 <http://www.rg.ru/2011/02/25/med-dok.html>.
30. Mairesse S., Blacher J., Safar M.E. Focus on beta-blockers for vascular specialists in 2012 // J Mal Vasc. 2011;36(6):339-347.
31. Pankert M., Quilici J., Cuisset T. Role of antiplatelet therapy in secondary prevention of acute coronary syndrome // J Cardiovasc Transl Res. 2012;5(1):41-51.
32. White C.M., Greene L. Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers added to standard medical therapy for treating stable ischemic heart disease // Manag Care Pharm. 2011;17(5 Suppl):S1-15.
33. Ismail Y., Kasmikha Z., Green H.L., McCullough P.A. Cardio-renal syndrome type 1: epidemiology, pathophysiology, and treatment // Semin Nephrol. 2012;32(1):18-25.
34. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур // Кардиология. 2010;7:8-14.

Сравнительный фармакоэкономический анализ применения анастрозола, летрозолола и экземестана при адъювантной терапии рака молочной железы

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

¹ — Центр фармакоэкономических исследований, Москва, www.HealthEconomics.ru

² — Кафедра клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова, Москва

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди злокачественных новообразований у женщин и является одной из главных причин смертности женского населения во всём мире. Заболеваемость РМЖ увеличивается с возрастом. Как правило, опухоли возникают после 35–40 лет, пик заболеваемости регистрируют у женщин в возрасте 60–65 лет [14].

В России в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями РМЖ занимает 1 место (18,1%). Распространённость РМЖ в 2011 г. на 100 000 населения — 369,5 человек. В 2011 г. выявлено 57 379 больных РМЖ женщин, из них 55 184 поставлено на учёт. Удельный вес больных с диагнозом, подтверждённым морфологически, от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ — 96,6%. Удельный вес больных с опухолевым процессом I стадии от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ — 18,5%, II стадии — 46,5%, III стадии — 24,8%, IV стадии — 9,1% [19].

Радикальное лечение РМЖ получило 36 469 женщин [19], в том числе:

- с использованием только хирургического метода — 29,7% случаев,
- только лучевого — 0,4%,
- только лекарственного — 0,0%,
- комбинированного и/или комплексного (кроме химиолучевого) — 69,5%,
- химиолучевого — 0,5% случаев.

Пятилетняя выживаемость в 2011 г. составила 57,6%. Индекс накопления контингентов больных

с РМЖ — 9,5. Одногодичная летальность с момента установления РМЖ — 8,7% [19].

Как уже было сказано выше, среди женщин с впервые выявленным РМЖ в 65% случаев диагностируют I–II стадии заболевания [19]. Преобладающее большинство этих больных после завершения хирургического этапа лечения нуждается в проведении адъювантной лекарственной терапии. Одними из основных критериев выбора метода лекарственной терапии (использование цитостатиков, средств гормонотерапии) служит наличие или отсутствие экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и Her2-new в ткани опухоли, а также состояние менструальной функции у женщины. Перечисленные факторы являются не только прогностическими, но и предсказательными в отношении чувствительности опухолевых клеток к тому или иному виду лечения и, в частности, гормонотерапии.

До настоящего времени ингибиторы/инактиваторы ароматазы III поколения служат краеугольным камнем гормонотерапии метастатического рака молочной железы, а сегодня всё шире используются для проведения адъювантной терапии у больных операбельным раком молочной железы в менопаузе. Последнее стало возможным после анализа результатов трёх крупных рандомизированных исследований, показавших, что использование ингибиторов/инактиваторов ароматазы III поколения: анастрозола, летрозолола, экземестана в монорежиме или последовательно, после завершения 2–5 лет терапии тамоксифеном увеличивает длительность безрецидивного периода в сравнении с использованием тамоксифена [1, 2, 10–12].

Полученные данные кардинально изменили подходы к адъювантной гормонотерапии больных РМЖ в менопаузе.

Современные принципы адъювантной гормонотерапии больных РМЖ были сформулированы на совещании экспертов, состоявшемся в марте 2007 года в St. Gallen. А именно:

- адъювантная терапия тамоксифеном в течение 5 лет в настоящее время не является «золотым стандартом»;
- альтернатива тамоксифену — использование ингибиторов/инактиваторов ароматазы;
- оптимальная длительность адъювантной терапии составляет 5–10 лет;
- назначение цитостатиков и гормонотерапии должно осуществляться последовательно [4].

Изменение ранее существовавшей клинической практики проведения адъювантной терапии у больных РМЖ в менопаузе вызвало целый ряд вопросов у клиницистов:

- Какому из препаратов отдать предпочтение?
- В каком режиме рекомендовать проведение адъювантной терапии:
 - монотерапия ингибиторами/инактиваторами ароматазы?
 - последовательное назначение ингибиторов/инактиваторов ароматазы после завершения 2–3 лет терапии тамоксифеном?
 - или же назначение ингибиторов/инактиваторов ароматазы последовательно после завершения 5 лет терапии тамоксифеном?
- Отличаются ли различные ингибиторы/инактиваторы ароматазы по показателям эффективности и безопасности? Имеется ли между ними сходство и различие?

Если обратиться к результатам ранее завершённых клинических исследований, нестероидные ингибиторы ароматазы III поколения (анастрозол и летрозол) и стероидный инактиватор (экземестан) снижают уровень эстрогенов в сыворотке крови более чем на 98%. Поэтому мы предположили, что любой из препаратов равно эффективен в режиме адъювантной терапии при гормоночувствительном РМЖ, любой режим терапии (моно или последовательно) в равной мере снижает абсолютный риск рецидива и риск смерти, и нет различий в побочных эффектах между лекарственными препаратами.

Очевидно, что для окончательного суждения о преимуществах или недостатках того или иного препарата и режиме его назначения, эффективности и безопасности терапии, сходстве и различиях между ингибиторами/инактиваторами ароматазы необхо-

димы дальнейшие исследования. В современных условиях одним из основных критериев выбора схемы лечения, наряду с клинической эффективностью, переносимостью и безопасностью, является анализ эффективности затрат (cost effectiveness analysis / CEA). Любое различие по показателю «затраты-эффективность» (cost effectiveness ratio / CER) может оказаться существенным аргументом в пользу выбора того или иного лекарственного препарата и режима его назначения, поскольку даже при условиях схожей противоопухолевой эффективности ингибиторов/инактиваторов ароматазы различные режимы терапии могут отличаться между собой по показателю CER.

В настоящее время в Российской Федерации требуется проведение оценки клинической и экономической эффективности медицинских технологий (ОМТ). Это является результатом осознания того, что решения, связанные с распределением ресурсов в стране с бюджетной системой финансирования здравоохранения, должны быть подкреплены информацией о стоимости лечения и об относительной эффективности медицинского вмешательства.

В данной статье отражены результаты анализа эффективности затрат, сравнивающего альтернативные схемы гормональной терапии рака молочной железы ингибиторами/инактиваторами ароматазы.

Цель исследования

Целью данной работы была сравнительная фармакоэкономическая оценка терапии анастрозолом, летрозолом и экземестаном пациенток с I–II стадиями РМЖ в условиях российской системы здравоохранения.

Задачи исследования

1. Разработка методологии фармакоэкономического исследования.
2. Анализ литературных источников.
3. Разработка Марковской модели для оценки исходов лечения.
4. Разработка модели принятия решений.
5. Определение критериев исследуемой популяции пациентов.
6. Выбор препаратов сравнения по классу, МНН, торговому названию, и определение их стоимостной характеристики.
7. Расчёт прямых медицинских затрат на медицинскую помощь больным РМЖ:
 - первичную диагностику;
 - дальнейшее наблюдение;

- консервативную хирургическую помощь или мастэктомию;
 - химиотерапию;
 - лучевую терапию;
 - летальный исход.
8. Описание сравниваемых альтернативных стратегий лечения.
9. Сравнение 5-летней экономической эффективности альтернативных стратегий.

Популяция больных

Женщины в менопаузе, с I–II стадией рака молочной железы, находящиеся на гормональной адъювантной терапии ингибиторами/инактиваторами ароматазы.

Методология исследования

При проведении фармакоэкономического анализа был использован применяемый в РФ Отраслевой стандарт «Клинико-экономического исследования» [17]. Были использованы следующие методы экономического анализа:

- Марковское моделирование.
- Анализ принятия решения (построение «древа» решений).
- Расчёт прямых медицинских затрат на лечение и терапию препаратами сравнения.
- Анализ эффективности затрат.
- Дисконтирование.
- Анализ экономической целесообразности.
- Анализ чувствительности результатов.

Марковское моделирование. Для прогнозирования вероятности развития событий при лечении

РМЖ и ассоциированных с ними прямых медицинских затрат за определённый период времени при использовании различных терапевтических стратегий была разработана Марковская модель, которая выбрана из-за длительного течения РМЖ. Её структура позволяет следующее:

- изучить несколько альтернативных стратегий лечения;
- рассмотреть разные периоды времени;
- оценить риски развития событий;
- провести дисконтирование полученных результатов.

Модель представлена на рис. 1 и табл. 1, продолжительность цикла модели 1 год (всего 5 циклов), включает следующие состояния [5]:

- 1) отсутствие прогрессирования заболевания;
- 2) развитие местно-регионарных рецидивов;
- 3) развитие рака контралатеральной молочной железы;
- 4) ремиссия после лечения местно-регионарных рецидивов или рака контралатеральной молочной железы;
- 5) появление отдалённых метастазов;
- 6) смерть в результате прогрессирования заболевания;
- 7) смерть от других причин.

При построении модели было сделано допущение о том, что при развитии местно-регионарного рецидива или рака контралатеральной молочной железы в этом состоянии пациентки находились на протяжении 1 года (т.е. 1 цикла в модели), после чего происходил переход в другие клинические состояния (стабилизация состояния на фоне лечения, развитие отдалённых метастазов или смерть от причин, не связанных с течением заболевания) [5].



Рис. 1. Марковская модель прогрессирования рака молочной железы

Таблица 1

Матрикс Марковской модели рака молочной железы с переходом из одного состояния в другое

События	Приводят к:						
	отсутствие прогрессирования заболевания	развитие местно-регионарных рецидивов	развитие рака контралатеральной молочной железы РМЖ	ремиссия после лечения местно-регионарных рецидивов или рака контралатеральной молочной железы	появление отдалённых метастазов	смерть в результате прогрессирования заболевания	смерть от других причин
отсутствие прогрессирования заболевания							
развитие местно-регионарных рецидивов							
развитие рака контралатеральной молочной железы							
ремиссия после лечения местно-регионарных рецидивов или рака контралатеральной молочной железы							
появление отдалённых метастазов							
смерть в результате прогрессирования заболевания							
смерть от других причин							

Для проведения клинико-экономического анализа разработан алгоритм принятия возможных решений при развитии рецидива заболевания (рис. 2).

Стоимость прямых медицинских затрат. По Стандарту оказания медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями мо-

лочной железы [20] были рассчитаны прямые медицинские затраты на использование медицинских ресурсов при оказании медицинской помощи больным РМЖ на:

- первичную диагностику (допущение: мы не брали в расчёт, т.к. проводится у всех больных);



Рис. 2. Алгоритм принятия возможных решений при развитии рецидива РМЖ («древо» решений)

- наблюдение (*допущение*: мы не брали в расчёт, т.к. проводится у всех больных);
- консервативную хирургическую помощь или мастэктомию;
- химиотерапию;
- лучевую терапию;
- летальный исход.

Прямые медицинские затраты. Для расчётов ценовых показателей стоимости медицинских услуг мы использовали Прейскурант на оказание медицинских услуг клиник ПМГМУ им. И. М. Сеченова [18], ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» за 2012 Москвы [24]; цены на препараты сравнения были рассчитаны как средние розничные в аптеках Москвы [13].

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

$$CER = DC \div Ef, \text{ где}$$

DC — *прямые медицинские затраты (равно CoI — стоимости болезни);*

Ef — *эффективность (действенность), выраженная в показателях безрецидивной выживаемости (DFS — disease-free survival).*

Вероятность перехода в состояние и эффективность препаратов. Вероятность перехода из одного состояния здоровья в другое и эффективность сравниваемых препаратов оценивалась по результатам контролируемых клинических исследований: ATAC [10, 11], ARNO 95 [6], BIG 1–98 [1, 2, 12], IES [3], на которых и основывался данный модельный фармакоэкономический анализ.

Вероятность перехода из одного состояния в другое

Исследование ATAC — оценка эффективности терапии анастрозолом по сравнению с тамоксифеном в качестве инициальной адъювантной терапии I–II стадии РМЖ (табл. 3) [10, 11].

Исследование ARNO 95 — исследование клинической эффективности перевода пациенток на анастрозол после 2 лет терапии тамоксифеном при условии отсутствия рецидива (табл. 4) [6].

Таблица 3

Вероятность перехода в исследовании ATAC из одного состояния в другое [10, 11]

Показатели	%
Местно-региональный рецидив	2,14
Рак контралатеральной молочной железы	5,05
Отдалённые метастазы	0,45
Смерть, не связанная с РМЖ	2,50
Смерть после отдалённых метастазов	3,90

Таблица 4

Вероятность перехода в исследовании ARNO 95 из одного состояния в другое [6]

Показатели	%
Местно-региональный рецидив	2,5
Рак контралатеральной молочной железы	1,4
Отдалённые метастазы	5,5
Смерть, не связанная с РМЖ	2,5
Смерть после отдалённых метастазов	0,9

Исследование BIG 1–98 — рандомизированное контролируемое клиническое исследование, в котором предпринята попытка ответить на вопрос, является ли использование летрозолола в ранней адъювантной терапии у женщин с гормоночувствительным РМЖ в менопаузе эффективной альтернативой тамоксифену (табл. 5) [12].

Таблица 5

Вероятность перехода в исследовании BIG 1–98 из одного состояния в другое [12]

Показатели	%
Местно-региональный рецидив	0,8
Рак контралатеральной молочной железы	0,6
Отдалённые метастазы	7,4
Смерть, не связанная с РМЖ	1,4
Смерть после отдалённых метастазов	2,7

Исследование IES — исследование клинической эффективности перевода пациенток на экзестан после 2–3 лет терапии тамоксифеном при условии отсутствия рецидива (табл. 6) [3].

Таблица 6

Вероятность перехода в исследовании IES из одного состояния в другое [3]

Показатели	%
Местно-региональный рецидив	2,11
Рак контралатеральной молочной железы	9,31
Отдалённые метастазы	0,77
Смерть, не связанная с РМЖ	6,12
Смерть после отдалённых метастазов	3,45

Таблица 7

Итоговые значения вероятности перехода (%) из одного состояния в другое

Показатели	Анастрозол	Летрозол	Экземестан
<i>Инициальная адъювантная терапия</i>			
Местно-региональный рецидив	2,14	0,8	–
Рак контралатеральной молочной железы	5,05	0,4	–
Отдалённые метастазы	0,45	4,4	–
Смерть, не связанная с РМЖ	2,50	1,4	–
Смерть после отдалённых метастазов	3,90	2,7	–
Исследование	АТАС	BIG-98	–
<i>Переключение с продолжением терапии тамоксифеном</i>			
Местно-региональный рецидив	2,5	–	2,11
Рак контралатеральной молочной железы	1,4	–	9,31
Отдалённые метастазы	5,5	–	0,77
Смерть, не связанная с РМЖ	2,5	–	6,12
Смерть после отдалённых метастазов	0,9	–	3,45
Исследование	ARNO 95	–	IES

Итоговые значения вероятности перехода из одного состояния в другое показаны в табл. 7.

Показатели безрецидивной выживаемости

Эффективность сравниваемых вмешательств была выражена в показателях безрецидивной выживаемости (DFS). Безрецидивная выживаемость выражена в процентах, не связана со смертью от других причин; была определена как отсутствие любого из нижеперечисленных событий, причинно-связанных с РМЖ:

- местно-регионального рецидива;
- отдалённых метастазов;
- нового рака контралатеральной молочной железы;
- смерти после отдалённых метастазов.

Фармакоэкономическая целесообразность.

Для определения экономической целесообразности применения сравниваемых стратегий лечения РМЖ 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 2011 г. составлял: 54 585,6 млрд. руб. ÷ 141,9 млн. человек = 384 676 руб./чел./год × 3 = **1 154 029 руб.** [9, 16, 21, 22]. Применительно к данному фармакоэкономическому анализу wtR отражает ту сумму, которую общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения ингибиторов/инактиваторов ароматазы

Таблица 8

Эффективность сравниваемых препаратов, выраженная в показателях безрецидивной выживаемости (DFS)

Препарат	Эффективность (95% ДИ)	Источник
<i>Инициальная адъювантная терапия</i>		
Летрозол (Фемара 2,5 мг № 30)	91,70%	BIG-98
Анастрозол (Аримидекс 1 мг № 28)	88,46%	АТАС
<i>Переключение с продолжением терапии тамоксифеном</i>		
Анастрозол (Аримидекс 1 мг № 28)	89,70%	ARNO 95
Экземестан (Аромазин 25 мг № 30)	84,36%	IES

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

III поколения. Интерпретируется порог следующим образом: полученный показатель CER, выраженный в рублях и не превосходящий wtR, экономически эффективен для системы лекарственного возмещения в РФ [15].

В результате wtR-анализа, можно сделать вывод о том, является ли та или иная альтернативная стратегия лечения РМЖ фармакоэкономически целесообразной при используемом нами пороге wtR.

Временной горизонт. Модель охватывает временной горизонт в 5 лет.

Таблица 9

Розничные цены препаратов сравнения [13]

Препарат	Стоимость уп., руб., с учётом НДС	Стоимость в сут., руб.	Стоимость в год, руб. *	Стоимость за 5 лет (дисконт), руб. **
Аримидекс 1 мг № 28 (анастрозол)	6 240,94	222,89	81 131,96	67 893,55
Аромазин 25 мг № 30 (экземестан)	2 082,33	69,41	25 265,24	21 142,68
Фемара 2,5 мг № 30 (летрозол)	6 279,79	209,33	76 196,12	63 763,10

Примечание. * — Условно принято, что в году 364 дня; ** — дисконтирование — 3,5% в год.

Таблица 10

Расчёт стоимости прямых медицинских затрат

Медицинские услуги	Стоимость, руб.	Стоимость (дисконт за 5 лет), руб.
<i>Хирургическое лечение</i>		
Приём (консультация)	27 000	22 594
Лабораторные методы исследования	9 060	7 582
Инструментальные методы исследования	12 492	10 454
Госпитализация	30 000	25 105
Хирургия	49 387	41 328
Итого хирургическое лечение	127 939	107 063
<i>Химиотерапия</i>		
Приём (консультация)	45 000	37 657
Лабораторные методы исследования	18 820	15 749
Инструментальные методы исследования	17 810	14 904
Госпитализация	60 000	50 210
Химиотерапия	154 424	129 226
Другое	32 325	27 050
Итого химиотерапия	328 379	274 797
<i>Лучевая терапия</i>		
Приём (консультация)	45 000	37 657
Лабораторные методы исследования	18 120	15 163
Инструментальные методы исследования	17 810	14 904
Госпитализация	60 000	50 210
Лучевая терапия	73 670	61 649
Другое	1 200	1 004
Итого лучевая терапия	215 800	180 588
<i>Летальный исход</i>		
Аутопсия	16 000	13 389
Морфометрия	5 176	4 331
Итого летальный исход	21 176	17 721

Таблица 11

Анастрозол: расчёт стоимости прямых медицинских затрат при инициальной адъювантной терапии и итоговые значения вероятности перехода (%) из одного состояния в другое (в расчёте на 100 пациенток в течение 5 лет)

Показатели	Вероятность перехода, %	Вмешательство, исход	Стоимость вмешательства, исхода, руб. *	Итого, руб.
Анастрозол	85,96	Аримидекс 1 мг № 28	33 946 776	29 180 649
Местно-региональный рецидив	2,14	хирургия	10 706 303	229 115
		химиотерапия	27 479 697	588 066
Рак контралатеральной молочной железы	5,05	хирургия	10 706 303	540 668
		химиотерапия	27 479 697	1 387 725
Отдалённые метастазы	0,45	химиотерапия	27 479 697	123 659
		лучевая терапия	18 058 763	81 264
Смерть, не связанная с РМЖ	2,50	судмедэкспертиза	1 772 068	44 302
Смерть после отдалённых метастазов	3,90	судмедэкспертиза	1 772 068	69 111
ВСЕГО на 100 пациенток, руб.				32 244 558
В СРЕДНЕМ на 1 пациентку, руб.				322 446

Примечание. * — Дисконтированные.

Таблица 12

Летрозол: расчёт стоимости прямых медицинских затрат при инициальной адъювантной терапии и итоговые значения вероятности перехода (%) из одного состояния в другое (в расчёте на 100 пациенток в течение 5 лет)

Показатели	Вероятность перехода, %	Вмешательство, исход	Стоимость вмешательства, исхода, руб. *	Итого, руб.
Летрозол	90,3	Фемара 2,5 мг № 30	31 881 550	28 789 040
Местно-региональный рецидив	0,8	хирургия	10 706 303	85 650
		химиотерапия	27 479 697	219 838
Рак контралатеральной молочной железы	0,4	хирургия	10 706 303	42 825
		химиотерапия	27 479 697	109 919
Отдалённые метастазы	4,4	химиотерапия	27 479 697	1 209 107
		лучевая терапия	18 058 763	794 586
Смерть, не связанная с РМЖ	1,4	судмедэкспертиза	1 772 068	24 809
Смерть после отдалённых метастазов	2,7	судмедэкспертиза	1 772 068	47 846
ВСЕГО на 100 пациенток, руб.				31 323 619
В СРЕДНЕМ на 1 пациентку, руб.				313 236

Примечание. * — Дисконтированные.

Экономические показатели. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2012 года (условный кросс-курс руб./\$ США = 30%). Окончательные расчёты выражены в показателях CER.

Дисконтирование. Дисконтирование исходов и затрат проводилось по ставке 3,5% в год, принятой в РФ на данный момент для проведения фармакоэкономических анализов [23].

Вероятность переходов из одного состояния в другое не дисконтировала.

Анализ чувствительности. Для проведения анализа чувствительности мы сделали допущение о равной эффективности, выраженной в показателях

безрецидивной выживаемости (DFS) для анастрозола, летрозолола и экземестана.

Результаты

Стоимость препаратов сравнения. Для фармакоэкономического анализа были отобраны оригинальные препараты: анастрозол (Аримидекс), экземестан (Аромизин) и летрозол (Фемара), цены на которые были рассчитаны как средние розничные в аптеках г. Москвы (табл. 9) [13].

Прямые медицинские затраты. Для расчётов ценовых показателей стоимости медицинских услуг

Таблица 13

Анастрозол: расчёт стоимости прямых медицинских затрат при переключении с продолжением терапии тамоксифеном и итоговые значения вероятности перехода (%) из одного состояния в другое (в расчёте на 100 пациенток в течение 5 лет)

Показатели	Вероятность перехода, %	Вмешательство, исход	Стоимость вмешательства, исхода, руб. *	Итого, руб.
Анастрозол	88,1	Аримидекс 1 мг № 28	33 946 776	29 907 110
Местно-региональный рецидив	2,5	хирургия	10 706 303	267 658
		химиотерапия	27 479 697	686 992
Рак контралатеральной молочной железы	1,4	хирургия	10 706 303	149 888
		химиотерапия	27 479 697	384 716
Отдалённые метастазы	5,5	химиотерапия	27 479 697	1 511 383
		лучевая терапия	18 058 763	993 232
Смерть, не связанная с РМЖ	2,5	судмедэкспертиза	1 772 068	44 302
Смерть после отдалённых метастазов	0,9	судмедэкспертиза	1 772 068	15 949
ВСЕГО на 100 пациенток, руб.				33 961 230
В СРЕДНЕМ на 1 пациентку, руб.				339 612

Примечание. * — Дисконтированные.

Таблица 14

Экземестан: расчёт стоимости прямых медицинских затрат при переключении с продолжением терапии тамоксифеном и итоговые значения вероятности перехода (%) из одного состояния в другое (в расчёте на 100 пациенток в течение 5 лет)

Показатели	Вероятность перехода, %	Вмешательство, исход	Стоимость вмешательства, исхода, руб. *	Итого, руб.
Экземестан	78,24	Аромазин 25 мг № 30	10 571 339	8 271 016
Местно-региональный рецидив	2,11	хирургия	10 706 303	225 903
		химиотерапия	27 479 697	579 822
Рак контралатеральной молочной железы	9,31	хирургия	10 706 303	996 757
		химиотерапия	27 479 697	2 558 360
Отдалённые метастазы	0,77	химиотерапия	27 479 697	211 594
		лучевая терапия	18 058 763	139 052
Смерть, не связанная с РМЖ	6,12	судмедэкспертиза	1 772 068	108 451
Смерть после отдалённых метастазов	3,45	судмедэкспертиза	1 772 068	61 136
ВСЕГО на 100 пациенток, руб.				13 152 090
В СРЕДНЕМ на 1 пациентку, руб.				131 521

Примечание. * — Дисконтированные.

мы использовали Прейскурант на оказание медицинских услуг клиник ПМГМУ им. И. М. Сеченова за 2012 г. [18], ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» за 2012 г. [24].

В хирургическое лечение вошли: госпитализация, инструментальные и лабораторные методы исследования, приём врача (консультации специалистов), проведение операции.

В химиотерапию вошли: госпитализация, инструментальные и лабораторные методы исследования, приём врача (консультации специалистов), проведение химиотерапевтического лечения.

В лучевую терапию вошли: госпитализация, инструментальные и лабораторные методы исследования, приём врача (консультации специалистов), проведение лучевой терапии и другое.

Дисконтированные результаты расчётов показаны в табл. 10.

Расчёт стоимости исходов в группах сравнения при инициальной адъювантной терапии показан в табл. 11 и 12.

Расчёт стоимости исходов в группах сравнения при переключении с продолжением терапии тамоксифеном показан в табл. 13 и 14.

Таблица 15

Анализ эффективности затрат сравниваемых препаратов на 1 пациента

Препарат	Затраты, руб.	Эффективность (DFS), дисконтированная	CER, руб.
<i>Инициальная адъювантная терапия</i>			
Анастрозол (Аримидекс 1 мг № 28)	322 446	0,7403	435 561
Летрозол (Фемара 2,5 мг № 30)	313 236	0,7674	408 178
<i>Переключение с продолжением терапии тамоксифеном</i>			
Анастрозол (Аримидекс 1 мг № 28)	339 612	0,7506	452 454
Экземестан (Аромазин 25 мг № 30)	131 521	0,7059	186 317

Примечание. DFS — показатель безрецидивной выживаемости; CER — показатель эффективности затрат.

Таблица 16

Анализ экономической целесообразности сравниваемых препаратов

Препарат	CER, руб.	wtR, руб.	% от wtR	< wtR, разы
<i>Инициальная адъювантная терапия</i>		1 154 029		
Анастрозол (Аримидекс)	435 561		38	2,65
Летрозол (Фемара)	408 178		35	2,83
<i>Переключение с продолжением терапии тамоксифеном</i>				
Анастрозол (Аримидекс)	452 454		39	2,55
Экземестан (Аромазин)	186 317		16	6,19

Примечание. wtR (willingness to pay ratio) — установленный «порог готовности общества платить» [критерий фармакоэкономической целесообразности — cost-effectiveness threshold].

Таблица 17

Анализ чувствительности сравниваемых препаратов на 1 пациента

Препарат	Затраты, руб.	Эффективность (DFS), дисконтированная	CER, руб.
<i>Инициальная адъювантная терапия</i>			
Летрозол (Фемара 2,5 мг № 30)	313 236	0,7	447 480
Анастрозол (Аримидекс 1 мг № 28)	322 446	0,7	460 485
<i>Переключение с продолжением терапии тамоксифеном</i>			
Анастрозол (Аримидекс 1 мг № 28)	339 612	0,7	485 160
Экземестан (Аромазин 25 мг № 30)	131 521	0,7	187 887

Примечание. DFS — показатель безрецидивной выживаемости; CER — показатель эффективности затрат.

Результаты анализов эффективности затрат (СЕА) сравниваемых стратегий лечения и препаратов терапии показаны в табл. 15.

Анализ фармакоэкономической целесообразности показал, что применение летрозола (Фемары), анастрозола (Аримидекса) и экземестана (Аромазина) более чем в 2 раза меньше «порога готовности общества платить» — wtR (табл. 16).

Анализ чувствительности. Мы сделали допущение, что при адъювантной терапии и при переключении с продолжением терапии тамоксифеном при РМЖ препараты анастрозол, летрозол и экземестан имеют равную эффективность (DFS) = 0,7. Результаты анализа показаны в табл. 17.

Основные выводы

- При анализе эффективности затрат инициальной адъювантной терапии при РМЖ наиболее экономически эффективным препаратом является летрозол.
- При анализе эффективности затрат при переключении с продолжением терапии тамоксифеном при РМЖ наиболее экономически эффективным препаратом является экземестан.
- Все три препарата: анастрозол, летрозол и экземестан более чем в 2 раза меньше установленного «порога готовности платить», поэтому могут быть рекомендованы для включения

в список ЖНВЛП (кроме анастрозола, который уже присутствует там) и для применения в системе государственного возмещения.

- Анализ чувствительности подтвердил полученные результаты.

Ограничения исследования

Проведённые нами фармакоэкономические анализы эффективности затрат сравниваемых препаратов для лечения рака молочной железы имеют ряд ограничений:

- в расчётах были использованы данные клинических исследований оригинальных препаратов, что не позволяет перенести их

на генерические — нет взаимозаменяемости результатов исследований, в том числе доказанной фармацевтической и терапевтической эквивалентности;

- не учитывались побочные эффекты сравниваемой гормональной терапии;
- полученные результаты не отображают популяцию больных в «реальном мире».

Конфликт интересов

Данный фармакоэкономический анализ был профинансирован фармацевтической компанией «АстраЗенека», однако это не оказало влияние на результаты исследования.

Литература

1. Coates A. S., Keshaviah A., Thurlimann B. *et al.* Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98 // *J Clin Oncol.* 2007; 25:486–492.
2. Coombes R. C., Hall E., Snowden C. F., *et al.* The Intergroup Exemestane Study: a randomized trial in postmenopausal patients with early breast cancer who remain disease-free after two to three years of tamoxifen-updated survival analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88 (1), abstr 3.
3. Coombes R. C., Kilburn L. S., Snowden C. F., *et al.* Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369:559–70.
4. Goldhirsch A. *et al.* Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of Oncology* 18: 1133–1144, 2007.
5. Hind D., Ward S., De Nigris E., Simpson E., Carroll C., Wyld L. Hormonal therapies for early breast cancer: systematic review and economic evaluation // *Health Technol Assess* 2007;11 (26).
6. Kaufmann M., Jonat W., Hilfrich J., *et al.* Improved Overall Survival in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer After Anastrozole Initiated After Treatment With Tamoxifen Compared With Continued Tamoxifen: The ARNO 95 Study // *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (19): 2664–2670.
7. Life tables for WHO Member States. Russian Federation. 2009. <http://apps.who.int/gho/data/?vid=61360>.
8. Ng R., Pond G., Tang P., *et al.* Correlation of changes between 2-year disease-free survival and 5-year overall survival in adjuvant breast cancer trials from 1966 to 2006 // *Annals of Oncology* 2008 19 (3): 481–486.
9. 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.
10. The ATAC Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial // *Lancet Oncol.* 2008; 9 (1): 45–53.
11. The ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer // *Lancet* 2005; 365:60–2.
12. Thurlimann B. J., Keshaviah A., Mouridsen H., *et al.* Letrozole versus Tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. BIG 1-98: a prospective randomised double-blind phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005, abstr 511.
13. www.medlux.ru, ноябрь 2012 г.
14. Клинические рекомендации. Онкология / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 928 с.
15. 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.
16. О производстве и использовании валового внутреннего продукта (ВВП) за 2011 год. Федеральная служба государственной статистики, 2012 г. http://www.gks.ru/bgd/free/b04_03/Isswww.exe/Stg/d03/68.htm.
17. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001–2002.
18. Прейскурант на оказание медицинских услуг клиник ПМГМУ им. И. М. Сеченова за 2012 г. <http://mma.ru/service>
19. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Минздрава России», 2012. — ил. — 240 с.
20. Стандарт оказания медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями молочной железы. Утв. Приказом Министерства здравоохранения и социального развития от 9 октября 2006 г. № 700
21. 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.
22. 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.
23. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Серник В. Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика*. 2009; N4: с.10–13.
24. Прейскурант на оказание медицинских услуг ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» за 2012 г.г. Москва. http://www.rncrr.ru/pat/paper/price_rncrr.xls.

Анализ потребления статинов в России в 2010–2011 году

Пугач И. М.

ООО «Маркет Аксесс Солюшенс», www.Market-Access-Solutions.ru, Москва

Заболевания сердечно-сосудистой системы на протяжении многих десятилетий прочно занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости. В настоящее время многие специалисты связывают свои надежды на снижение высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний с применением статинов. Обоснованы ли их надежды?

Данный анализ посвящён потреблению российскими пациентами статинов.

Целевой аудиторией анализа являются кардиологи, терапевты, сосудистые хирурги, липидологи, фармацевтические работники, лица, принимающие решения о лекарственном обеспечении, фармакоэкономисты, специалисты по экономике здравоохранения, сотрудники фармацевтических фирм, дистрибьюторы препаратов и многие другие заинтересованные стороны.

Введение

Механизм действия статинов (ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы) заключается в том, что они похожи по химической структуре на ГМГ-КоА-редуктазу, катализирующую синтез холестерина из уксусной кислоты через образование мевалоновой, замещают собой истинный фермент и прерывают путь образования мевалоновой кислоты. Тем самым они подавляют синтез липопротеидов низкой плотности в печени. Их уровень в крови падает. Ингибирование синтеза холестерина в печени вызывает двойной компенсаторный ответ: гепатоциты производят больше ГМГ-КоА-редуктазы и больше рецепторов к ЛПНП. Когда достигается состояние нового равновесия, увеличения активности ГМГ-КоА-редуктазы почти достаточно, чтобы преодолеть ингибирующий эффект статина. Общий синтез холестерина подавляется, но не настолько, чтобы пострадала функция синтеза стероидов, которые образуются из холестерина. В результате увеличения числа рецепторов к ЛПНП их концентрация в плазме снижается.

Положительные эффекты статинов, обусловленные воздействием на морфологию и выраженность коронарного атеросклероза, проявляются в прекращении прогрессирования атеросклероза, его частичном обратном развитии, ведущем к увеличению диаметра стенозированной артерии. Если положительные эффекты статинов, развивающиеся именно вследствие достижения гипохолестеринемии, требуют для своей реализации не менее 3–5 лет,

то плеiotропные эффекты развиваются быстро и оказывают разнообразное позитивное влияние. Эти эффекты статинов крайне важны при остром коронарном синдроме (ОКС), тяжёлых формах аритмий, после операций реваскуляризации. При этих состояниях они влияют на интимные механизмы развития нестабильности атероматозных бляшек, снижая, в результате, вероятность острых коронарных, мозговых событий и нередко внезапной смерти.

Основное количество смертей при ишемической болезни сердца (ИБС) приходится на долю больных ИБС хронического течения. Эффективное применение статинов у этой категории больных могло бы спасти сотни тысяч жизней россиян. Для достижения такого результата больные хронической ИБС должны в течение не менее 3–5 лет принимать оптимальные дозы статинов без перерывов, без необоснованного снижения дозы препарата и без преждевременного прекращения лечения.

Обзор рынка статинов

Чтобы оценить потребление статинов, был проведён анализ данных по российскому фармацевтическому рынку за период 2010–2011 гг. Данные предоставлены маркетинговым агентством IMS Russia, 2012 г. [1].

На фармрынке присутствует 5 статинов по международному непатентованному названию (МНН): аторвастатин, ловастатин, розувастатин, симвастатин, флувастатин; 46 торговых наименований (ТН),

Таблица 1

Торговые наименования и фирмы производители статинов

ТН	МНН	Производитель	Дженерик / Брендируемый дженерик / Оригинальный
Акталипид	Симвастатин	АКТАВИС	Брендируемый
Анвистат	Аторвастатин	АНТИВИРАЛ ЗАО	Брендируемый
Атеростат	Симвастатин	СТИ-МЕД-СОРБ ОАО	Брендируемый
Атомас	Аторвастатин	ХЕТЕРО ДРАГС ПВТ. ЛТД.	Брендируемый
Аторвастатин	Аторвастатин	БИОКОМ ЗАО	Дженерик
Аторвастатин	Аторвастатин	АЛСИ ФАРМА ЗАО	Дженерик
Аторвастатин	Аторвастатин	КАНОНФАРМА ПРОДАКШН ЗАО	Дженерик
Аторвастатин-ЛЕКСВМ	Аторвастатин	ПРОТЕК-СВМ ООО	Дженерик
Аторвастатин-Тева	Аторвастатин	ТЕВА	Дженерик
Аторис	Аторвастатин	КРКА Д.Д.	Брендируемый
Вазилип	Симвастатин	КРКА Д.Д.	Брендируемый
Веро-Симвастатин	Симвастатин	ВЕРОФАРМ ОАО	Дженерик
Зоватин	Симвастатин	САНОФИ-АВЕНТИС	Брендируемый
Зокор	Симвастатин	МЕРК ШАРП И ДОУМ Б.В.	Оригинальный
Зокор форте	Симвастатин	МЕРК ШАРП И ДОУМ Б.В.	Оригинальный
Зорстат	Симвастатин	ТЕВА	Брендируемый
Кардиостатин	Ловастатин	СТАДА-НИЖФАРМ	Брендируемый
Крестор	Розувастатин	АСТРА ЗЕНЕКА	Оригинальный
Лескол	Флувастатин	НОВАРТИС (вкл. САНДОЗ-ЛЕК)	Оригинальный
Лескол форте	Флувастатин	НОВАРТИС (вкл. САНДОЗ-ЛЕК)	Оригинальный
Липофорд	Аторвастатин	ОКСФОРД ЛАБОРАТОРИЗ ПВТ ЛТД.	Брендируемый
Липримар	Аторвастатин	ПФАЙЗЕР ИНТЕРНЭШНЛ ИНК	Оригинальный
Липтонорм	Аторвастатин	М.ДЖ. БИОФАРМ ПВТ. ЛТД.	Брендируемый
Ловастатин	Ловастатин	РЕПЛЕКФАРМ АО	Дженерик
Медостатин	Ловастатин	МЕДОКЕМИ ЛТД	Брендируемый
Мертенил	Розувастатин	ГЕДЕОН РИХТЕР ЛТД	Брендируемый
Овенкор	Симвастатин	ОЗОН ООО	Брендируемый
Симвагексал	Симвастатин	НОВАРТИС (вкл. САНДОЗ-ЛЕК)	Брендируемый
Симвакард	Симвастатин	САНОФИ-АВЕНТИС	Брендируемый
Симвакол	Симвастатин	ТЕВА	Брендируемый
Симвалимит	Симвастатин	ГРИНДЕКС	Брендируемый
Симвастатин	Симвастатин	ХЕМОФАРМ Д.Д.	Дженерик
Симвастатин	Симвастатин	ВАЛЕНТА ФАРМАЦЕВТИКА ОАО	Дженерик
Симвастатин	Симвастатин	АЛСИ ФАРМА ЗАО	Дженерик
Симвастатин	Симвастатин	ВЕРТЕКС ЗАО	Дженерик
Симвастатин	Симвастатин	ЗИО-ЗДОРОВЬЕ ЗАО	Дженерик
Симвастатин	Симвастатин	АЛКАЛОИД	Дженерик
Симвастатин	Симвастатин	ЗИО-ЗДОРОВЬЕ ЗАО	Дженерик
Симвастатин-Тева	Симвастатин	ТЕВА	Дженерик
Симвастол	Симвастатин	ГЕДЕОН РИХТЕР ЛТД	Брендируемый
Симвор	Симвастатин	РАНБАКСИ ЛАБОРАТОРИЗ ЛТД	Дженерик
Симгал	Симвастатин	ТЕВА	Брендируемый
Симло	Симвастатин	ИПКА ЛАБОРАТОРИЗ ЛТД	Брендируемый
Синкард	Симвастатин	МИКРО ЛАБС ЛТД	Брендируемый
Торвакард	Аторвастатин	САНОФИ-АВЕНТИС	Брендируемый
Тулип	Аторвастатин	НОВАРТИС (вкл. САНДОЗ-ЛЕК)	Брендируемый
Холетар	Ловастатин	КРКА Д.Д.	Брендируемый

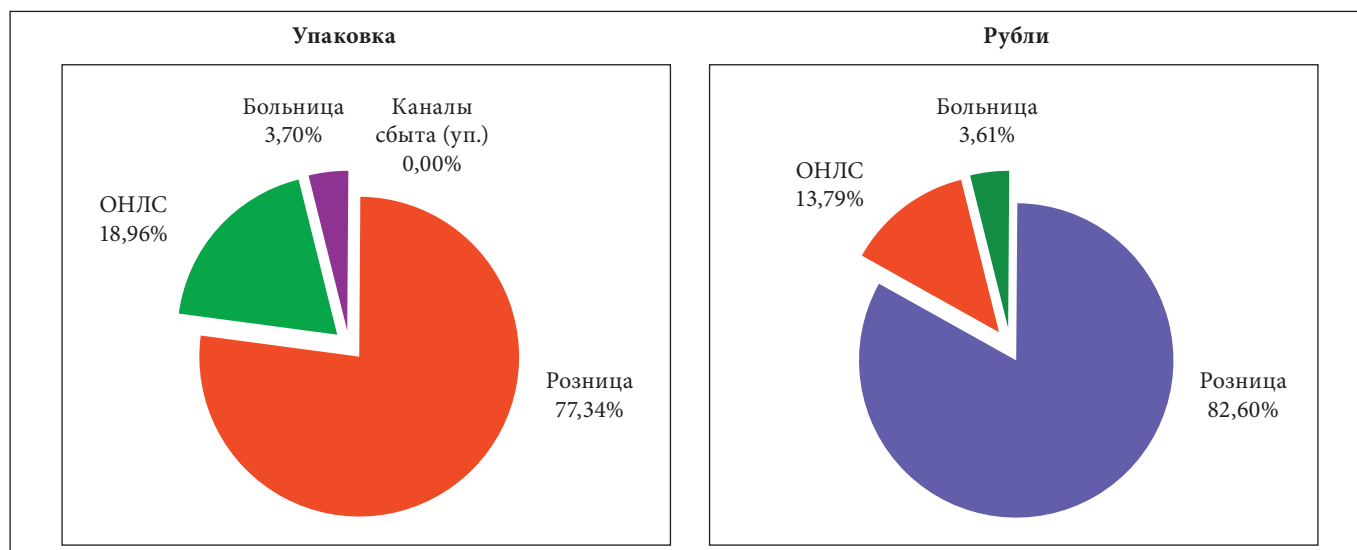


Рис. 1. Доля рынка статинов по каналам сбыта, 2011 г.

представленных 32 фармацевтическими фирмами (табл. 1), из них:

1. **аторвастатин** — оригинальный препарат представлен Липримаром (Пфайзер), а также 15-ю дженериками;
2. **ловастатин** — 4-мя дженериками;
3. **розувастатин** — оригинальный препарат представлен Крестором (АстраЗенека), а также одним дженериком;
4. **симвастатин** — оригинальный препарат представлен Зокором и Зокором Форте (Мерк Шарп и Доум), а также 23 дженериками;
5. **флувастатин** — оригинальный препарат представлен Лесколом и Лесколом Форте (Новартис), дженериков нет.

Реализация по всем каналам сбыта

Весь фармацевтический рынок статинов в 2011 г. составлял 4 159 265 369 руб. (11 100 854 упаковок) (табл. 2).

Таблица 2

Объем российского фармацевтического рынка статинов в 2011 году

Канал сбыта	В рублях	В упаковках
Розница	3 435 715 043	8 584 876
Больничный	150 099 165	2 105 160
ОНЛС	573 451 161	410 818
Всего:	4 159 265 369	11 100 854

Примечание. ОНЛС — обеспечение необходимыми лекарственными средствами

Основным каналом сбыта статинов является розничная аптечная торговля (рис. 1), на которую приходится 77,34% (доля в количественном выражении) и 82,60% (доля в денежном выражении) всего объема рынка статинов в 2011 г.

Розничные продажи статинов в 2011 г. составили 8 584 876 упаковок (прирост +19,13% в год) на сумму 3 435 715 043 руб. (прирост +26,20% в год) (табл. 3).

Таблица 3

Розничные аптечные продажи статинов

Год	Аторвастатин	Ловастатин	Розувастатин	Симвастатин	Флувастатин	ИТОГО
В упаковках						
2010	2 395 529	99 044	953 053	3 745 381	13 371	7 206 378
2011	3 469 466	88 644	832 353	4 185 863	8 550	8 584 876
Прирост, %	+44,83	-10,50	-12,66	+11,76	-36,06	+19,13
В рублях						
2010	1 020 293 343	20 823 986	650 423 163	1 010 857 567	20 034 428	2 722 432 487
2011	1 443 936 218	18 184 438	929 612 125	1 030 316 670	13 665 592	3 435 715 043
Прирост, %	+41,52	-12,68	+42,92	+1,92	-31,79	+26,20

Примечание. Указаны отпускные цены и суммы.

Больничный канал сбыта статинов в 2011 г. составлял 410 818 упаковок (прирост +23,77% в год) на сумму 150 099 165 руб. (прирост +7,54%) (табл. 4).

Сбыт статинов по каналу ОНЛС (Обеспечение Необходимыми Лекарственными Средствами) в 2011 г. составлял 2 105 160 упаковок (прирост +17,26% в год) на сумму 573 451 161 руб. (прирост +5,85%) (табл. 5).

В итоге, в 2011 г. **общий прирост за год, по всем каналам сбыта** статинов (аптека, больница, ОНЛС)

в количественном выражении вырос на +18,95%, в денежном выражении на +22,19% (табл. 6).

Средняя стоимость 1 упаковки статинов в 2011 году составила 378 руб. (табл. 7): ловастати-на — 215 руб. → симвастина — 235 руб. → аторва-статина — 400 руб. → розувастина — 1 136 руб. → флувастина — 1 600 руб.

Наибольший объем продаж в денежном выраже-нии (рис. 2) приходится на аторвастатин (40,96%) → далее следует симвастатин (31,69%) → розувастатин (26,12%) → ловастатин (0,89%) → флувастатин (0,34%).

Таблица 4

Больничный канал сбыта статинов

Год	Аторвастатин	Ловастатин	Розувастатин	Симвастатин	Флувастатин	ИТОГО
<i>В упаковках</i>						
2010	90 746	27 620	13 473	188 753	11 319	331 911
2011	156 385	34 333	21 161	198 669	270	410 818
Прирост, %	+72,33	+24,30	+57,06	+5,25	-97,62	+23,77
<i>В рублях</i>						
2010	43 243 354	6 544 212	17 284 063	60 174 098	12 327 668	139 573 395
2011	63 177 710	7 599 379	27 021 952	51 857 960	442 164	150 099 165
Прирост, %	+46,09	+16,12	+56,34	-13,83	-96,42	+7,54

Примечание. Указаны отпускные цены и суммы.

Таблица 5

Сбыт статинов по каналу ОНЛС

Год	Аторвастатин	Ловастатин	Розувастатин	Симвастатин	Флувастатин	ИТОГО
<i>В упаковках</i>						
2010	421 470	53 543	91 473	1 152 051	–	1 718 537
2011	629 043	50 280	102 970	1 232 867	–	2 015 160
Прирост, %	+49,24	-6,10	+12,56	+7,01	–	+17,26
<i>В рублях</i>						
2010	158 719 955	12 518 723	115 286 390	255 251 694	–	541 776 762
2011	196 645 130	11 400 232	129 569 719	235 836 080	–	573 451 161
Прирост, %	+23,89	-8,94	+12,38	-7,61	–	+5,85

Примечание. Указаны отпускные цены и суммы.

Таблица 6

Сводка по всем каналам сбыта статинов: аптека, больница, ОНЛС

Год	Аторвастатин	Ловастатин	Розувастатин	Симвастатин	Флувастатин	ИТОГО
<i>В упаковках</i>						
2010	2 907 745	180 207	1 057 999	5 086 185	24 690	9 256 826
2011	4 254 894	173 257	956 484	5 617 399	8 820	11 010 854
Прирост, %	+46,33	-3,86	-9,59	+10,44	-64,28	+18,95
<i>В рублях</i>						
2010	1 222 256 652	39 886 921	782 993 616	1 326 301 359	32 362 096	3 403 800 644
2011	1 703 759 058	37 184 049	1 086 203 796	1 318 010 710	14 107 756	4 159 265 369
Прирост, %	+39,39	-6,78	+38,72	-0,63	-56,41	+22,19

Таблица 7

Средняя цена за 1 упаковку статинов, 2011 г.

Показатель	Ловастатин	Симвастатин	Аторвастатин	Розувастатин	Флувастатин	Итого
Сумма, руб.	37 184 049	1 318 010 710	1 703 759 058	1 086 203 796	14 107 756	4 159 265 369
Количество, уп.	173 257	5 617 399	4 254 894	956 484	8 820	11 010 854
Ср. цена уп., руб.	214,62	234,63	400,42	1 135,62	1 599,52	377,74

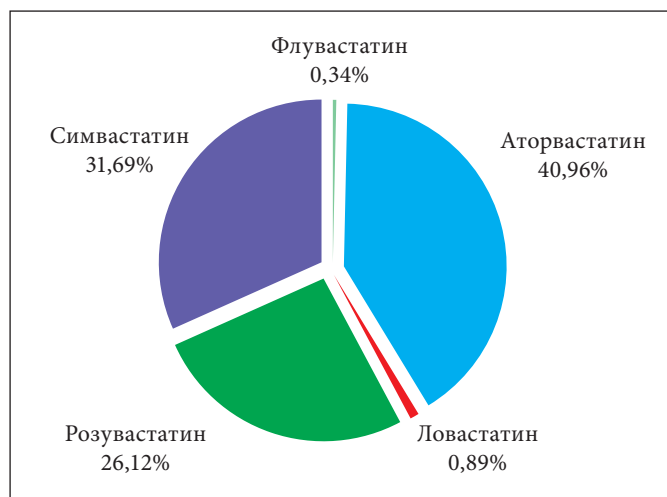


Рис. 2. Распределение объема продаж статинов в денежном выражении, 2011 г.

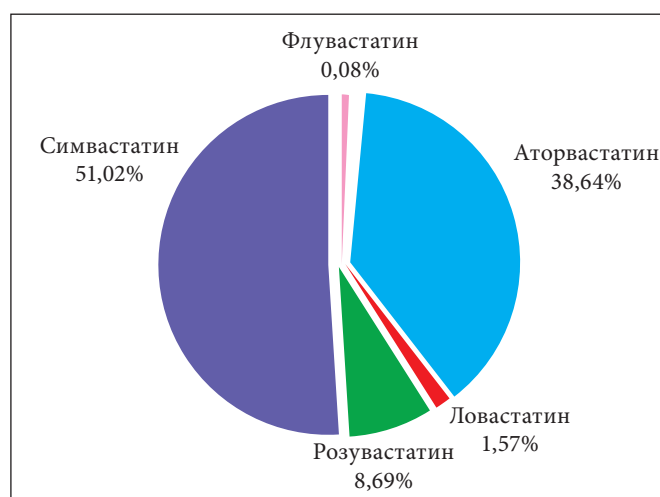


Рис. 3. Распределение объема продаж статинов в количественном выражении, 2011 г.

Наибольший объем продаж в количественном выражении (рис. 3) приходится на симвастатин (51,02%) → аторвастатин (38,64%) → розувастатин (8,69%) → ловастатин (1,57%) → флувастатин (0,08%).

Средняя стоимость 1 мг статинов была рассчитана путём деления стоимости каждого препарата на количество таблеток в упаковке, а затем на количество мг в 1 таблетке. Результаты отображают усреднённую стоимость 1 мг по МНН и каналам сбыта (аптека, больница и ОНЛС) (табл. 8).

Таблица 8

Усреднённая стоимость в рублях за 1 мг по МНН, 2011 г.*

МНН	Каналы сбыта		
	Розница (min — max)	Больница (min — max)	ОНЛС (min — max)
Аторвастатин	1,02 (0,33–3,48)	0,89 (0,22–3,11)	0,81 (0,15–2,93)
Ловастатин	0,40 (0,08–0,72)	0,42 (0,28–0,62)	0,37 (0,23–0,65)
Розувастатин	3,76 (1,23–7,16)	2,90 (1,56–4,36)	2,95 (1,15–5,33)
Симвастатин	0,70 (0,24–2,76)	0,62 (0,21–2,05)	0,59 (0,09–2,27)
Флувастатин	1,12 (0,89–1,36)	0,73 (неприменимо)	нет реализации

Примечание: * — усреднённые цены конечного потребителя: розничные для розничных аптечных продаж; оптовые для больницы и ОНЛС

Так как у препаратов ловастатин и флувастатин объем продаж в денежном выражении меньше 1% и стремится к нулю (рис. 2), то для дальнейших экономических расчётов были отобраны усреднённые цены за 1 мг только для аторвастатина, розувастатина и симвастатина (табл. 8). Далее полученные цифры были умножены на стандартные среднесуточные дозы в мг (табл. 9).

Комплаентность

Принято считать, что при лечении с высоким уровнем комплаентности (соблюдение режима терапии) пациенты принимают препарат строго в указанное время более чем в 80% случаев. При лечении со средними значениями комплаентности пациенты следуют строго указанному времени в 20–80% случаев. При низком уровне комплаентности пациенты принимают препараты в строго указанное время менее чем в 20% случаев [3].

Гиперлипидемия и дислипидемия обычно протекают бессимптомно (симптомы появляются лишь при развитии осложнений), поэтому терапия статинами характеризуется средним и низким уровнем комплаентности [3].

Далее мы произвели расчёт потребления в 2011 г. статинов с учётом средней комплаентности $\cong 50\%$. Отдельно выделены 3 наиболее продаваемых статина (табл. 10).

Таблица 9

Среднесуточная стоимость статинов, 2011 г.

Доза, мг	Канал сбыта		
	Розница	Больница	ОНЛС
Цена за одну таблетку в сутки, руб.			
<i>Аторвастатин</i>			
10	10,20	8,90	8,10
20	20,40	17,80	16,20
40	40,80	35,60	32,40
80	81,60	71,20	64,80
<i>Розувастатин</i>			
5	18,80	5,80	14,75
10	37,60	11,60	29,50
20	75,20	23,20	59,00
40	150,40	46,40	119,00
<i>Симвастатин</i>			
10	7,00	1,24	5,90
20	14,00	2,48	11,80
40	28,00	4,96	23,60
80	56,00	9,92	47,20

Таблица 10

Потребление статинов и комплаентность пациентов по всем каналам сбыта, 2011 г. *

Препарат	Комплаентность = числу пролеченных за 1 год		
	Высокая (≥ 80%) **	Средняя (≅ 50%)	Низкая (≤ 20%)
Аторвастатин	321 028	200 642	80 257
Розувастатин	57 076	35 673	14 269
Симвастатин	349 783	218 615	87 445
<i>Всего по 3-м статинам #</i>	727 887	454 930	181 971
Ловастатин	13 548	6 774	2 710
Флувастатин	2 453	4 373	1 749
<i>Всего по всем статинам #</i>	743 888	466 077	186 430

Примечания. * — Допущение: больной принимает 1 таблетку в сутки; ** — допущение: в году 365 дней и 80% годовой дозы пациент принял, т.е. комплаенс 80%; # — цифры округлены

Потребность и потребление статинов

Как видно из табл. 11, большинство больных с ИБС (94%) практически не могут рассчитывать на жизнесохраняющий эффект статинов по причине как низкой комплаентности, так и недостаточного количества назначенных препаратов.

Весь рынок статинов (при средней комплаентности ≅ 50%) можно оценить следующим образом:

- потребность рынка: 7 374 400 больных/год — потребление 466 077 комплаентными чел. в год = 6 908 323 чел. (неохваченные лечением пациенты);
- учитывая комплаентность больных к статинам ≅ 50%, получаем: 6 908 323 чел./год × 50% = 3 454 161 пациентов (количественный объем ниши для статинов);
- если принять за усредненную стоимость статинов цену 378 руб. в месяц, то получаем: 3 454 161 пациентов × 378 руб. в месяц × 12 мес. = 15 668 074 296 руб. в год (денежный объем ниши для статинов).

Результаты

- На российском фармацевтическом рынке зарегистрировано 5 международных непатентованных названий статинов: аторвастатин, ловастатин, розувастатин, симвастатин и флувастатин, которые имеют 46 торговых наименований, представленных 32 фармфирмами.
- Весь фармрынок статинов в 2011 г. составил 4 159 265 369 рублей в денежном выражении, и 11 100 854 упаковок в количественном.
- Основным каналом сбыта статинов является розничная аптечная торговля, на которую приходится 77,34% (доля в количественном выражении), и 82,60% (доля в денежном выражении) всего объема рынка статинов в 2011 г.
- Розничные аптечные продажи статинов в 2011 г. составили 8 584 876 упаковок (прирост +19,13% в год) на сумму 3 435 715 043 руб. (прирост +26,20% в год).
- Госпитальный (больничный) канал сбыта статинов в 2011 г. составлял 410 818 упаковок (прирост +23,77% в год) на сумму 150 099 165 руб. (прирост +7,54%).
- Сбыт статинов по каналу ОНЛС в 2011 г. составлял 2 105 160 упаковок (прирост +17,26% в год) на сумму 573 451 161 руб. (прирост +5,85%).
- В итоге, в 2011 г. общий прирост за год по всем каналам сбыта статинов (аптека, больница, ОНЛС) в количественном выражении составлял +18,95%, в денежном выражении — вырос на +22,19%.
- Средняя стоимость 1 упаковки статинов составила 378 руб.
- Наибольший объем продаж в денежном выражении приходится на аторвастатин (40,96%),

Таблица 11

Фармрынок статинов в 2011 г.

Показатели	Аторвастатин	Розувастатин	Симвастатин	Ловастатин	Флувастатин
Дженерики, шт.	15	1	23	4	0
Розница, уп. (%)	3 469 466 (+44,83)	832 353 (-12,66)	4 185 863 (+11,76)	88 644 (-10,50)	8 550 (-36,06)
Розница, руб. (%)	1 443 936 218 (+41,52)	929 612 125 (+42,92)	1 030 316 670 (+1,92)	18 184 438 (-12,68)	13 665 592 (-31,79)
Госпиталь, уп. (%)	156 385 (+72,33)	21 161 (+57,06)	198 669 (+5,25)	34 333 (+24,30)	270 (-97,62)
Госпиталь, руб. (%)	63 177 710 (+46,09)	27 021 952 (+56,34)	51 857 960 (-13,83)	7 599 379 (+16,12)	442 164 (-96,42)
ОНЛС, уп. (%)	629 043 (+49,24)	102 970 (+12,56)	1 232 867 (+7,01)	50 280 (-6,10)	Нет
ОНЛС, руб. (%)	196 645 130 (+23,89)	129 569 719 (+12,38)	235 836 080 (-7,61)	11 400 232 (-8,94)	Нет
Пролечено больных, чел. (комплаенс = 50%)	200 642	35 673	218 615	6 774	4 373
Всего пролечено в 2011 г. больных (учитывая средний комплаенс $\cong$ 50%)					466 077
Потребность в терапии статинами (больные с ИБС) в 2010 г., чел.					7 374 400
Удовлетворение потребности в статинах					6%

Примечание. + или – отмечен прирост или убыль в сравнении с 2010 г. (%)

далее симвастатин (31,69%), розувастатин (26,12%), ловастатин (0,89%) и замыкает флувастатин (0,34%).

- Наибольший объём продаж в количественном выражении приходится на симвастатин (51,02%), далее аторвастатин (38,64%), розувастатин (8,69%), ловастатин (1,57%) и замыкает флувастатин (0,08%).

- Ёмкость рынка статинов в РФ составляет 6,9 млн неохваченных лечением пациентов, финансовая составляющая оценена в 15 млрд руб. в год.
- Пока только у 6% пациентов с гиперхолестеринемией (тех, кто продолжает лечение статинами более 3 лет) можно надеяться на снижение смертности, осложнений и улучшение течения заболевания.

Литература

1. Маркетинговое агентство IMS Russia, 2012 г.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, IV пересмотр, Всероссийское общество кардиологов. М., 2009. 80 с.
3. Гуревич К. Г., Белоусов Ю. Б. COMPLAINTS OF PATIENTS RECEIVING HYPO-LIPIDEMIC THERAPY. // Качественная клиническая практика. 2004 г., № 1. С. 67–72.
4. Госкомстат РФ, 2011 г. http://www.gks.ru/bgd/regl/b11_34/IssWWW.exe/Stg/d01/01-01.htm

Анализ закупок нестероидных противовоспалительных препаратов лечебными учреждениями Московской области

Малаев М. Г.

Московская область

Анализ данных за пятилетний период (с 2008 по 2012 гг.) о закупках лекарственных средств, необходимых для оказания медицинской помощи в стационарных условиях, показало, что лечебными учреждениями Московской области приобретается обширный ассортимент нестероидных противовоспалительных препаратов, что позволяет минимизировать риск развития инфарктов и других сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с длительным применением препаратов Диклофенака.

Введение

Два специалиста в области клинической фармакологии из Великобритании и Канады призвали повсеместно изъять из продажи и исключить из национальных списков жизненно-важных лекарственных препаратов распространённое обезболивающее Диклофенак — анальгетик из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). В своей работе, опубликованной в журнале PLOS Medicine, Patricia McGettigan из британской Школы медицины и стоматологии Barts and The London и David Henry из Торонтского университета ещё в 2006 году показали, что Диклофенак, как и запрещённый в 2004 году препарат Vioxx, примерно на 40% повышает риск развития инфарктов миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваний при длительном приёме [1].

Проведённый авторами анализ показал, что Диклофенак, несмотря на наличие Напроксена, менее опасного аналога Диклофенака, продолжает оставаться наиболее часто назначаемым противовоспалительным нестероидным препаратом в 15 странах мира, а также остаётся включённым в национальные списки лекарственных средств первой необходимости ещё в 74 странах мира. Причём Диклофенак применяется с одинаковой частотой как в наиболее развитых, так и в беднейших государствах планеты.

Напроксен входит в национальные списки жизненно-важных препаратов только 27 стран и занимает, в отличие от диклофенака, входящего в первую

тройку самых популярных лекарственных средств, только 10% фармацевтического рынка. Анализ, проведённый авторами, показал, что уровень продаж и частота назначений Диклофенака (во всяком случае, в Великобритании и Канаде) в среднем в три раза выше, чем у Напроксена [2].

Цели исследования

С целью изучения ситуации с лекарственными средствами, входящими в фармакологическую группу «нестероидные противовоспалительные препараты» (НПВП), проведён анализ представленных 111 муниципальным учреждением здравоохранения Московской области данных за пятилетний период (с 2008 по 2012 гг.) о закупках лекарственных средств, необходимых для оказания медицинской помощи в стационарных условиях.

Методология исследования

Для проведения исследования из общего массива данных о закупленных лекарственных средствах лечебно-профилактическими учреждениями (ЛПУ) Московской области были отобраны только НПВП, выпускаемые в форме капсул или таблеток. В результате проведённого исследования выявлено, что ЛПУ были приобретены НПВП, имеющие 17 международных непатентованных наименований (МНН), из которых 7 входит в Перечень жизненно необходимых

и важнейших лекарственных средств / препаратов (ПЖНВЛС / ПЖНВЛП). Наиболее значимые результаты анализа представлены в табл. 1.

Среди приобретённых медикаментов доля медикаментов отечественного производства составила 61,5% по количеству упаковок, но всего 17,7% по

Таблица 1

Данные о нестероидных противовоспалительных препаратах, закупленных муниципальными учреждениями здравоохранения в период с 2008 г. по 2012 г.

МНН, форма выпуска, дозировка и фасовка	Кол-во ЛПУ, закупивших НПВП	Кол-во закупленных упаковок	Удельный вес от суммы расходов на НПВП
Ацетилсалициловая кислота	111	176 439	26,8%
таб. 500 мг № 10	100	126 770	4,9%
таб. п/о 100 мг № 30	86	29 893	13,5%
таб. п/о кш/раств. 50 мг № 30	52	13 359	4,8%
Диклофенак	84	23 728	5,2%
таб. п/о кш/раств. 25 мг № 30	72	10 960	1,3%
таб. п/о кш/раств. 50 мг № 20	30	6 685	1,0%
ретард таб. п/о 100 мг № 20	30	5 130	1,9%
Индометацин	74	11 563	1,5%
таб. п/о 25 мг № 30	73	11 147	1,2%
Нимесулид	73	32 540	26,7%
таб. 100 мг № 20	65	22 113	21,6%
таб. диспергируемые 100 мг № 20	5	4 115	2,3%
таб. диспергируемые 50 мг № 20	14	3 175	1,6%
Ибупрофен	66	12 039	3,4%
таб. п/о 0,2 г № 50	35	5 084	0,9%
таб. п/о 0,2 г № 20	15	2 966	0,3%
таб. п/о 0,2 г № 10	10	1 240	0,1%
Кеторолак	60	14 230	5,3%
таб. п/о 10 мг № 20	48	13 102	4,2%
Мелоксикам	53	5 018	16,6%
таб. 15 мг № 20	34	3 021	10,6%
таб. 7,5 мг № 20	26	1 758	5,0%
Кетопрофен	26	2 562	5,2%
капс. 50 мг № 25	12	1 025	1,7%
ретард таб. 150 мг № 20	11	490	1,1%
Лорноксикам	22	1 445	3,5%
таб. п/о 8 мг № 10	17	1 296	3,3%
таб. п/о 4 мг № 10	7	85	0,1%
Пироксикам	20	1 312	0,3%
капс. 20 мг № 20	13	671	0,2%
капс. 10 мг № 20	9	641	0,1%
Целекоксиб	5	952	3,8%
капс. 100 мг № 10	4	879	3,6%
капс. 200 мг № 10	2	70	0,2%
Фенилбутазон	5	311	0,1%
таб. 150 мг № 10	4	261	0,1%
Декскетопрофен	4	364	0,3%
таб. п/о кш/раств. 25 мг № 10	4	364	0,3%
Теноксикам	2	140	0,3%
таб. 20 мг № 10	2	140	0,3%
Ацеклофенак	2	12	0,1%
таб. п/о 100 мг № 60	1	10	0,1%
Напроксен	1	70	0,05%
таб. 250 мг № 30	1	70	0,05%
Эторикоксиб	1	77	1,0%
таб. п/пл/о 90 мг № 28	1	77	1,0%

удельному весу расходов финансовых средств. Это обусловлено тем, что средняя стоимость потребительской упаковки отечественного производства составила 10,67 рублей, в то время как зарубежного производства — 79,18 рублей за упаковку. Среди приобретённых упаковок 38% относятся к медикаментам, входящим в ПЖНВЛС / ПЖНВЛП, а на их приобретение было потрачено 43,6% финансовых средств.

Каждое ЛПУ приобретало НПВП, имеющие различные МНН, формы выпуска, дозировки, фасовки, а также различную стоимость потребительской упаковки, зависящую в том числе и от цены, установленной фирмой-производителем. Все ЛПУ приобретали медикаменты, действующим веществом которых является Ацетилсалициловая кислота. Следующим по частоте использования в лечебной практике являются медикаменты, содержащие Диклофенак.

Диклофенак включался во все Перечни и в соответствующие Стандарты оказания медицинской помощи населению. В Государственном реестре предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включённые в ПЖНВЛП (от 23.01.2013 г.) производители медикаментов, имеющих МНН Диклофенак, зарегистрировали цены на 24 торговых названия, имеющих 70 разных форм выпуска и реализуемых на фармацевтическом рынке в виде 102 товарных позиций. Удельный вес затрат на приобретение медикаментов, имеющих МНН Диклофенак во всех дозировках, фасовках и формах выпуска составил 0,13% от общей стоимости всех приобретённых ЛПУ медикаментов за 5 последних лет

и 5,2% от стоимости НПВП, имеющих форму выпуска в виде таблеток и капсул.

Медикаменты, содержащие в качестве действующего вещества Напроксен, ЛПУ Московской области закупались только один раз. В 2008 году Напроксен был закуплен в количестве 70 упаковок одним из 111 ЛПУ, представивших данные о проведённых закупках лекарственных средств. Напроксен не был включён ни в один из Стандартов оказания медицинской помощи, утверждённых приказами Минздравсоцразвития России, а также не входил ни в один из ПЖНВЛС или ПЖНВЛП. Вместе с тем в «Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств» Напроксен рекомендуется использовать в лечебных целях при тех же клинических показаниях, что и Диклофенак.

Результаты исследования показывают, что для оказания медицинской помощи в ЛПУ Московской области используется обширный ассортимент НПВП, что позволяет минимизировать риск развития инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с применением препаратов Диклофенака.

В заключение, как отметил в интервью газеты «The Daily Telegraph» представитель британского лекарственного регулятора Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), «для большинства пациентов обезболивающий эффект препаратов Диклофенака перевешивает риск побочных эффектов в случае применения препаратов Диклофенака короткими курсами и в возможно низких дозах» [3, 4].

Литература

1. Диклофенак не менее опасен для сердечников, чем Vioxx — Медновости, 13.09.2006
2. Специалисты призвали к полному запрету диклофенака. <http://medportal.ru/mednovosti/news/2013/02/13/diclofenac/>
3. Commonly used painkiller 'should be banned over heart risk' — The Daily Telegraph, 12.02.2013
4. Diclofenac used and recommended globally, despite cardiovascular risks — EurekAlert!, 12.02.2013

Возможные осложнения беременности и причины снижения эффективности назначения гестагенов у больных с угрожающим выкидышем в первом триместре

Скрябина В. В.

Кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

Невынашивание беременности — это одна из актуальных проблем современного акушерства. Частота этой патологии достигает 25% и не имеет тенденции к снижению [5]. Женщины с угрожающим выкидышем (УВ) формируют группы риска по развитию фето-палацитарной недостаточности (ФПН), гестозов, кровотечений в родах [5]. Для лечения этой категории пациенток чаще всего используют гестагены, в частности дидрогестерон (Дюфастон, Эббот, США). Однако не у всех беременных терапия гестагенами оказывается эффективной. По данным литературы частота неблагоприятных исходов беременности при назначении гестагенов может составлять от 8 до 24% [1,5]. Поэтому интересным, на наш взгляд, было проанализировать особенности течения и исходы беременности у пациенток с УВ, лечившихся дидрогестероном, и выявить факторы, увеличивающие риск развития осложнений беременности при его назначении.

Цель исследования — выявить факторы, увеличивающие риск развития осложнений беременности, при назначении дидрогестерона.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинских документов (амбулаторных карт наблюдения беременных и историй родов) 86 пациенток с крайне отягощенным анамнезом, находившихся на лечении в отделении патологии беременных и получавших дидрогестерон в ранние сроки гестации.

В зависимости от течения беременности, родов и состояния плода на момент рождения все обследованные были разделены на две группы. В первую

(группа сравнения) вошли 19 пациенток, имевших при беременности только клинические симптомы угрозы прерывания. Во вторую (основная группа) — 67 женщин, у которых кроме угрозы прерывания были выявлены любые другие осложнения гестации у матери и у новорожденного. Среди выявленных осложнений в основной группе были диагностированы ФПН (41 случай — 67,21%, $p < 0,001$ относительно группы сравнения), врожденные пороки развития (ВПР) у плода (28 наблюдений — 44,44%, $p < 0,005$), гестозы (27—42,85%, $p < 0,02$), угрожающая асфиксия плода в родах (23—36,51%, $p < 0,01$), гипоксия у новорожденных (11—19,29%, $p < 0,04$), антенатальная гибель плода (3—4,48%, $p < 0,001$), ЗВУР (2—3,51%, $p < 0,4$).

Анализировали особенности анамнеза и результаты стандартного для беременных обследования. Учитывая, что одной из частых причин развития угрозы прерывания являются инфекционно-воспалительные процессы, на основании общего анализа крови, сданного в первом триместре, по методике Кальф-Калифа [2] рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации (в условных единицах — усл. ед.):

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4 \text{ миелоциты}^* + 3 \text{ юные} + 2 \text{ палочкоядерные} + \text{сегментоядерные}) \times (\text{пл.кл.}^{**} + 1)}{(\text{лимфоциты} + \text{моноциты}) \times (\text{эозинофилы} + 1)}$$

Примечания. * — все показатели приводятся в процентах;
** — плазматические клетки.

По данным литературы нормативные показатели ЛИИ у здоровых мужчин и небеременных женщин — от $0,62 \pm 0,09$ до $1,6 \pm 0,5$ условных единиц. Увеличение данного показателя свидетельствует о повышении

уровня эндогенной интоксикации и активации процессов распада [3].

При обработке полученных данных использовали параметрические и непараметрические методы статистической оценки. Вычисляли среднюю арифметическую вариационного ряда (M) и ошибку средней (m); достоверность различий между двумя независимыми группами оценивали по t -критерию Стьюдента. Взаимосвязь признаков определяли по коэффициенту линейной корреляции (r) Пирсона. Обработка результатов проводилась с помощью компьютерных программ «MS Excel 2003» и «STATISTIKA 6».

Полученные результаты

Обследованные обеих групп были сопоставимы по возрасту — средний возраст пациенток основной группы составил $28,21 \pm 4,57$, группы сравнения — $29,42 \pm 5,61$ лет ($p > 0,5$).

Обследованные обеих групп болели ранее инфекционно-воспалительными заболеваниями. Указания на перенесенные инфекционно-воспалительные заболевания экстрагенитальных локализаций в анамнезе имели все обследованные. На одну женщину основной группы приходилось по 2,16 «нозологические единицы», в группе сравнения — по 2,00 ($p > 0,5$). Гинекологические инфекционно-воспалительные заболевания ранее диагностировали у 41–61,19% обследованной основной группы и у 15–78,94% в группе сравнения ($p > 0,5$). Указания на выявленные эндокринные гинекологические нарушения (гиперпластический процесс эндометрия и недостаточность второй фазы) были только у 2–10,52% обследованных в группе сравнения ($p < 0,01$). Медицинские абортс делали женщины обеих групп (в основной группе — 38–56,71% женщин, в группе сравнения — 11–57,89%, $p > 0,5$). У обследованных обеих групп были в анамнезе замершие беременности (у 16–23,88% и 6–31,57% соответственно, $p > 0,5$) и самопроизвольные выкидыши (8–42,11% и 22–32,83%, $p > 0,5$).

Клинические симптомы угрозы прерывания в первом триместре имели все 19 пациенток группы сравнения (у 10 человек — один эпизод УВ, у 8 — два, у 1 — три). У беременных основной группы клинические симптомы УВ имела 41 женщина — 61,19% (в 22 случаях — был один эпизод УВ, в 12 — два, в 7 — три). В этой группе наблюдений 27–38,81% пациенткам дидрогестерон назначали с профилактической целью ($p < 0,1$). Клинические симптомы угрозы прерывания беременности во втором, третьем триместре были у 24 человек основной группы (35,82%) и у 7 (36,84%) в группе сравнения

($p > 0,5$). Дидрогестерон по 20 мг в сутки беременным основной группы назначали в 28 случаях (41,79%) до 9 недель, в 39 (58,20%) — до 20–22 недель, в группе сравнения — в 7 случаях (36,84%) до 9 недель, в 12 (63,15%) — до 20–22 недель ($p > 0,5$).

Возбудителей инфекционно-воспалительного процесса (хламидии, высев условнопатогенной микрофлоры в диагностически значимом титре) при беременности выявляли в 67–100% случаях у женщин основной группы и в 17–89,47% — в группе сравнения ($p > 0,5$). ЛИИ в первом триместре у пациенток основной группы был $1,36 \pm 0,88$ усл. ед, в группе сравнения — $1,23 \pm 0,87$ усл. ед. ($p > 0,5$).

Проведение корреляционного анализа (табл. 1) показало, что среди женщин группы сравнения рецидивы угрозы прерывания чаще имели беременные с отягощенным инфекционно-воспалительными экстрагенитальными ($r = +0,32$) и гинекологическими ($r = +0,34$) заболеваниями анамнезом, наличием эндокринных гинекологических нарушений ($r = +0,54$), выявленными при беременности возбудителями инфекционно-воспалительного процесса ($r = +0,67$). В этой группе на течение гестации практически не влияла выраженность воспалительных реакций и степень эндогенной интоксикации, оцениваемая по ЛИИ ($r = +0,08$). Снижали риск рецидива клинических симптомов угрозы прерывания самопроизвольные выкидыши ($r = -0,36$) и замершие беременности ($r = -0,10$) в анамнезе — та патология, при наличии которой у молодых, планирующих беременность женщин, как правило, проводят лечение и прегравидарную подготовку.

У беременных основной группы выявлены другие, отличные от группы сравнения корреляции. Выраженность и длительность клинических симптомов угрозы прерывания практически не зависела от наличия в анамнезе экстрагенитальных ($r = +0,04$) и гинекологических ($r = -0,06$) инфекционно-воспалительных заболеваний, сделанных абортов ($r = +0,04$), замерших беременностей ($r = -0,10$) и самопроизвольных выкидышей ($r = -0,07$). Выявляемость возбудителей воспалительного процесса в формировании клинических симптомов угрозы прерывания имела значение, но меньшее, чем у обследованных группы сравнения ($r = +0,19$). У этой категории пациенток из всех анализируемых факторов наибольшая степень связи выявлена между выраженностью клинических симптомов угрозы прерывания беременности и показателями ЛИИ в первом триместре ($r = -0,37$).

При оценке факторов риска у пациенток основной группы в формировании СЗРП, перинатальной

Таблица 1

Коэффициенты корреляции ($p < 0,05$) между данными анамнеза, результатами обследования и осложнениями беременности у женщин с угрожающим выкидышем, лечившихся Дюфастоном

Анализируемый показатель	Группа сравнения	Основная группа		
	Длительность и выраженность клинических симптомов угрозы прерывания беременности	Длительность и выраженность клинических симптомов угрозы прерывания беременности	СЗРП и перинатальная гипоксия	ВПР
Экстрагенитальные инфекционно-воспалительные заболевания в анамнезе	0,32	0,04	-0,02	-0,32
Гинекологические инфекционно-воспалительные заболевания в анамнезе	0,34	-0,06	0,05	0,02
Эндокринные гинекологические заболевания в анамнезе	0,54	–	–	–
Медицинские аборт в анамнезе	0,04	-0,02	0,19	0,11
Самопроизвольные выкидыши в анамнезе	-0,36	-0,07	-0,22	0,05
Замершие беременности в анамнезе	-0,10	-0,19	-0,09	0,05
Выявленные при беременности возбудители воспалительного процесса	0,67	0,19	0,19	0,03
ЛИИ в 1 триместре беременности, усл. ед.	0,08	-0,37	-0,33	0,37
ОРВИ при беременности	-0,24	0,01	-0,01	0,14

гипоксии у новорождённых и асфиксии плода показана значимость количества аборт в анамнезе ($r=+0,19$), низких показателей ЛИИ в первом триместре ($r= -0,33$) у матери и наличия возбудителей инфекционно-воспалительного процесса при настоящей беременности ($r=+0,19$). В формировании ВПР — ЛИИ в первом триместре ($r=+0,37$) и перенесённых ОРВИ при беременности ($r=+0,14$).

Таким образом, назначение дидрогестерона в плане купирования симптомов угрозы прерывания обеспечивает отличный результат у 54,24% беременных, у остальных 45,76% имеют место рецидивы клинических симптомов УВ. Увеличивает риск рецидива клинических симптомов угрозы прерывания беременности при назначении препарата наличие возбудителей инфекционно-воспалительного процесса, отягощённый экстрагенитальным и гинекологическими инфекционно-воспалительными и эндокринными гинекологическими заболеваниями анамнез и низкие показатели ЛИИ в первом триместре беременности.

Женщины с крайне отягощённым анамнезом, получавшие лечение дидрогестероном, помимо угрозы прерывания достаточно часто (до 77,91%) имеют другие осложнения гестации (ФПН, гестозы, угрожающую асфиксию плода в родах, редко — ЗВУР, ВПР у новорожденного и перинатальные потери). На эф-

фективность назначения дидрогестерона в плане профилактики перечисленных осложнений практически не влияет возраст пациентки и длительности назначения препарата. Увеличивают риск формирования ФПН (СЗРП, перинатальной гипоксии и асфиксии плода) — аборт в анамнезе, возбудители инфекционно-воспалительного процесса, выявленные при настоящей беременности, и низкие показатели ЛИИ в первом триместре; ВПР у плода — увеличение ЛИИ в первом триместре и перенесённые ОРВИ при беременности, т.е. острые, активно текущие воспалительные процессы в ранние сроки гестации. Выявленная значимость низких показателей ЛИИ в формировании осложнений беременности у матери может быть обусловлена типом воспалительных реакций или особенностями реагирования иммунной системы, что требует дальнейшего исследования.

Таким образом, больным с УВ, получающим терапию дидрогестероном и имеющим инфекционно-воспалительные заболевания любых локализаций, аборт в анамнезе, возбудителей инфекционно-воспалительного процесса при настоящей беременности и низкие показатели ЛИИ (менее 0,6 усл. ед.) в первом триместре оправдано проведение комплексной терапии, направленной на профилактику ФПН (назначение дезагрегантов, курсов метаболической терапии). А пациенткам, имеющим признаки активности

воспалительного процесса (клинические симптомы обострения экстрагенитальных инфекционно-воспалительных заболеваний, повышение ЛИИ выше 1,5 усл. ед.), — проведение этиотропной (антибактериальной или противовирусной), дезинтоксикационной и иммуномодулирующей терапии на любом сроке гестации.

Основные выводы

При назначении дидрогестерона у больных с УВ хорошего клинического эффекта в плане купирования клинических симптомов угрозы прерывания беременности достигают в 54,24% случаев. У 45,76% пациенток отмечают рецидивы клинических симптомов этого осложнения беременности.

Увеличивает риск рецидива клинических симптомов угрозы прерывания отягощенный экстрагенитальными и гинекологическими инфекционно-воспалительными и эндокринными гинекологическими заболеваниями анамнез, поэтому при наличии этой патологии оправдано более длительное назначение дидрогестерона — до 20–22 недель и санация очагов инфекции до и во время беременности.

Женщины с крайне отягощенным анамнезом, получающие лечение дидрогестероном, помимо угрозы прерывания достаточно часто (до 77,91%) имеют другие осложнения гестации (ФПН, ЗВУР, гестозы). Риск формирования этих осложнений увеличивают аборты в анамнезе, низкие показатели ЛИИ в первом триместре, выявленные при беременности возбудители инфекционно-воспалительного процесса. Поэтому беременным, имеющим такие факторы риска, помимо назначения дидрогестерона обосновано проведение комплексного лечения, направленного на профилактику развития перечисленных осложнений.

Наличие признаков активности инфекционно-воспалительного процесса в ранние сроки гестации (клинические симптомы ОРВИ, повышение ЛИИ более 1,5 усл. ед.) у больных с угрозой прерывания беременности, принимающих дидрогестерон, увеличивает риск формирования ВПР. Поэтому у этой категории пациенток оправдано раннее (с момента появления клинических симптомов или выявления возбудителей воспалительного процесса) проведение этиотропной, дезинтоксикационной и иммуномодулирующей терапии.

Литература

1. Игнатко И. В., Давыдов А. И. Профилактика репродуктивных потерь при привычном невынашивании беременности. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2008. Т. 7, № 2. С. 40–46.
2. Кальф-Калиф Я. Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении // Врачебное дело. 1941. № 1. С. 31–35.
3. Островский В. К., Мащенко А. В., Янголенко Д. В., Макаров С. В. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях // Клин. лаб. диагностика. 2006. № 6. С. 50–53.
4. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. 536 с.: ил.

ПОДПИСКА НА 2013 ГОД

Фармакокинетика и Фармакодинамика

Рецензируемый медицинский журнал

Освещает фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их биодоступности и биоэквивалентности.

Через редакцию Вы можете оформить подписку на журнал.

Стоимость годовой подписки на 2013 г. 960 рублей (НДС не облагается).

За дополнительной информацией обращайтесь в отдел подписки ООО «Издательство ОКИ» к Елене Афанасьевой по:

телефону: **+7 (916) 986-04-65**

e-mail: **eva88@list.ru**

сайт: **www.pharmacokinetica.ru**



СЧЁТ № ФФ/2013					
Наименование заказчика (или Ф.И.О.):					
ИНН (юрлица):					
Адрес доставки с индексом:					
Телефон (с кодом города):					
Платательщик:					
№	Наименование товара	Единица измерения	Кол-во	Цена, руб.	Сумма, руб.
1	Годовая подписка на журнал «Фармакокинетика и Фармакодинамика» 2013 г.	комплект	1	960,00	960,00
Итого:					960,00
м.п.		К оплате: <i>девятьсот шестьдесят руб. 00 коп.</i> НДС не облагается на основании пункта 2, статьи 346.11, глава 26.2 НК РФ Руководитель предприятия _____ (Белоусов Д.Ю.)			



ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЁЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ

Получатель: ИНН / КПП 7721253233 / 772101001 ООО «Издательство ОКИ»	Расч. сч. №	40702810838360029819	
Банк получателя:	БИК	044525225	
В ОАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. Москва	Корр. сч. №	30101810400000000225	



ПОДПИСКА НА 2013 ГОД

Клиническая фармация

Дайджест фармацевтических и медицинских новостей

Ежеквартальный журнал «Клиническая фармация» посвящён вопросам развития фармацевтического рынка, сфокусированным на его госпитальном секторе.

Издание предназначено для повышения квалификации и как рабочий инструмент для зав. больничных аптек, зав. отделений, клинических провизоров, врачей-клинических фармакологов, главных врачей больниц, начмедов, организаторов здравоохранения, начальников тендерных отделов, служащих государственных регуляторных органов, управленческого звена лечебных учреждений, лиц, принимающих решения

о закупках лекарственных средств или включении их в формуляры стационаров, перечни для обеспечения препаратами льготных категорий населения, а также сотрудников фармацевтических компаний.

Через редакцию Вы можете оформить подписку на журнал.

Стоимость годовой подписки на 2013 г. 5 920 рублей (НДС не облагается).

За дополнительной информацией обращайтесь в отдел подписки ООО «Издательство ОКИ»

к Елене Афанасьевой по:

телефону: **+7 (916) 986-04-65**

e-mail: **eva88@list.ru**

сайт: **www.clinical-pharmacy.ru**

СЧЁТ № КФ/2013

Наименование заказчика (или Ф.И.О.):

ИНН (юрлица):

Адрес доставки с индексом:

Телефон (с кодом города):

Платательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Кол-во	Цена, руб.	Сумма, руб.
1	Годовая подписка на журнал «Клиническая фармация» 2013 г.	комплект	1	5 920,00	5 920,00
Итого:					5 920,00

М.П.



К оплате: *пять тысяч девятьсот двадцать руб. 00 коп.*
НДС не облагается на основании пункта 2, статьи 346.11, глава 26.2 НК РФ

Руководитель предприятия _____

(Белюсов Д.Ю.)

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЁЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ

Получатель: ИНН / КПП 7721253233 / 772101001 ООО «Издательство ОКИ»	Расч. сч. №	40702810838360029819
Банк получателя:	БИК	044525225
В ОАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. Москва	Корр. сч. №	30101810400000000225



IN VITA VERITAS

ВСЕРОССИЙСКАЯ ПРЕМИЯ
В ОБЛАСТИ ОНКОЛОГИИ

**ВЫ ГОРДИТЕСЬ СВОИМ ПРОЕКТОМ
В ОБЛАСТИ ОНКОЛОГИИ?**

**ВАША КЛИНИКА САМАЯ ПЕРЕДОВАЯ
В РЕГИОНЕ?**

**ВАШИ ДОСТИЖЕНИЯ
ДОСТОЙНЫ НАГРАДЫ?**

**Мы ждем Ваших заявок на участие
в ежегодном конкурсе Ассоциации
онкологов России «IN VITA VERITAS»**

Правила подачи заявок и рекомендации к оформлению работ
на сайте www.invitaveritas.ru

Премия проводится при поддержке
«Ассоциации онкологических учреждений Приволжского округа».

Партнер Премии – инновационная
фармацевтическая корпорация «Эли Лилли». *Lilly* Answers That Matter.

Информационные партнеры:

«Онкология. Журнал им. П.А. Герцена», «ОНКОХИРУРГИЯ»,
«Поволжский онкологический вестник», «Сибирский
онкологический журнал», «Диагностическая радиология и
онкотерапия» серии «Медицинский алфавит», «Современная
онкология», «Практическая онкология», «Эффективная
Фармакотерапия», «Hi+Med Высокие технологии в
медицине», «Качественная клиническая практика»,
«Клиническая фармация», «Медицина: целевые
проекты», «Фармакокинетика и Фармакодинамика»,
газета «Медицинский вестник». Интернет-ресурсы: ONCOLOGY.ru, MedPortal.ru,
MEDICUS.RU, MedPro.ru.



www.invitaveritas.ru