

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА



№1 2013



**Инновационные идеи для развития бизнеса,
основанные на клинико-экономической
ценности для системы здравоохранения**

Маркет Аксесс Солюшенс – это комплекс услуг по продвижению лекарственных средств, медицинского оборудования и медицинских технологий



Миссия:

Выявляя и продвигая новые медицинские технологии, повышать качество оказания медицинской помощи и эффективность системы здравоохранения

Фокус:

- Формирование уникального восприятия ценности продукта
- Позиционирование продукта на рынке
- Определение целевых областей применения
- Эффективное взаимодействие PR

Наши услуги:

- Анализ рынка и системы здравоохранения
- Маркетинговые исследования
- Разработка стратегии
- Регуляторные задачи
- Клинические исследования
- Оценка медицинских технологий
- Определение ценовой политики и целевого финансирования
- Построение эффективных бизнес-процессов для фармацевтических компаний



Мы всегда рады сотрудничеству:

☎ +7 (495) 664-32-70

✉ info@marketaccess.ru

🌐 www.Market-Access-Solutions.ru

**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.
Вёрткин А.Л.	Мухин К.Ю.
Власов П.Н.	Незванов 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: Design2pro.ru
Подписано в печать: 20.04.2013 г.
Отпечатано: Издательское бюро «Филигрань»
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

На обложке журнала использована репродукция картины Кацусика Хокусай

Сайты

Pharmacokinetics.ru
ClinVest.ru
Clinical-Pharmacy.ru

Журналы

Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Клиническая фармация

WEB-порталы

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

Центр фармакоэкономических исследований
Market Access Solutions
Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Кабазитаксел во второй линии химиотерапии рака
предстательной железы — клинико-экономическая оценка
(Колбин А. С., Курылев А. А., Прасолов А. В., Павлыш А. В.) 2

Клинико-экономический анализ Тимоглобулина
для профилактики и лечения острой реакции отторжения
трансплантата при пересадке почки
(Колбин А.С., Курылёв А.А., Прасолов А.В.) 15

Фармакоэкономический анализ применения
противопаркинсонических препаратов в режиме монотерапии
на ранних стадиях болезни Паркинсона
(Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А.) 27

Анализ минимизации затрат терапии в схемах первой линии
терапии ВИЧ-инфекции рилпивирином и ралтегравиром
(Белоусов Ю.Б., Афанасьева Е.В., Белоусов Д.Ю., Ефремова Е.А.) 44

Фармакоэкономические аспекты поддерживающей терапии
бронхиальной астмы ингаляционными кортикостероидами
(Рудакова А.В.) 47

Сравнительная фармакоэкономическая оценка Зинforo™,
Эдицина™ и Зивокса™ в терапии осложнённых инфекций кожи
и мягких тканей
(Куликов А.Ю., Комаров И.А.) 50

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Аудит закупок лекарственных средств
для Московской области: 2008—2012 гг.
(Малаев М.Г.) 58

ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Исследования сравнительной эффективности
(Колбин А.С., Павлыш А.В., Курылев А.А., Белоусов Д.Ю.) 70

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пути минимизации систематических отклонений
от протокола клинического исследования
(Тесленко И.А., Белоцерковский М.В., Косов М.Н.) 78

Кабазитаксел во второй линии химиотерапии рака предстательной железы — клинико-экономическая оценка

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

¹ — Санкт-Петербургский государственный университет

² — Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

Рак предстательной железы (РПЖ) представляет существенную медицинскую проблему вследствие поздней диагностики и, как следствие, затруднения радикального лечения. В Российской Федерации по статистическим данным в 2010 г. было зарегистрировано 26,3 тыс. больных, в то время как 15 лет назад их было 7,8 тыс. человек [1]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ в 2004 г. составлял 6,9%, а в 2009 году — уже 10,7% [2]. В 2000 г. состояло на учёте у онкологов 37 442 больных РПЖ, а в 2010 году — 107 942 пациента, что даёт прирост в 155% [3]. Возможно, такой рост объясняется улучшением диагностики этого заболевания, внедрением в лабораторно-диагностическую практику доступного анализа на простат-специфический антиген (ПСА) и ультразвуковых методов исследования. Вместе с тем, не может не беспокоить, что постановка диагноза всё ещё осуществляется поздно, как правило, на III–IV стадиях. Эксперты отмечают, что в настоящее время в нашей стране ещё не произошло ожидаемого перелома в состоянии оказания медицинской помощи больным РПЖ. Кумулятивный риск умереть от РПЖ составляет не менее 1,23, причём с возрастом показатели смертности неуклонно возрастают. Исследователи предполагают, что сегодня (в 2012 г.) в России наблюдается более 50 тыс. мужчин с распространённым и/или метастатическим РПЖ, лечение которых требует определённых медицинских ресурсов и экономических затрат [4]. Последнее обстоятельство тем более важно, что расходы несёт государство. По приблизительным оценкам (моделирование) на лечение требуется не менее 33 тыс. руб./пациент/год, причём основная часть расходов приходится на прямые медицинские затраты (73,13%) [5].

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

Особенно важно понимание обоснованности дополнительных затрат на инновационные химиотерапевтические ЛС для лечения метастатического РПЖ в случае рефрактерности к назначенной фармакотерапии первой линии, предусматривающую лечение антиандрогенами. Вовремя и правильно назначенная терапия в сочетании с лучевыми методами лечения позволяет продлить жизнь пациентам более чем в половине случаев [7, 8]. Видимо, поэтому рынок этих ЛС растёт год от года — увеличение объёма их реализации достигало 14,4% в 2009 г. [9]. Вместе с тем, у значительной части больных уже первые циклы подобной фармакотерапии не оказывают необходимого воздействия, в таких случаях ставится диагноз гормонорезистентного метастатического РПЖ (ГРМРПЖ), а средняя общая выживаемость при таком состоянии существенно снижается. Так, в случае эффективного антиандрогенного действия ЛС, зависящего от многих факторов, в том числе и от состояния рецепторов [10], общая выживаемость может

достигать 25,7 мес. [11]. С горечью следует признать, что в случае ГРМРПЖ наблюдается сокращение этих сроков в 2,5 и более раз [12].

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

Кабазитаксел (Джевтана, Авентис Фарма [группа Санофи], Великобритания) — полусинтетическое ЛС группы таксанов, дериват доцетаксела с дополнительной метиловой группой, обеспечивающей два преимущества по сравнению с доцетакселом. Первое: дополнительная метиловая группа уменьшает афинность Р-гликопротеина — мембранного белка-переносчика, который участвует в работе помпы, выкачивающей доцетаксел из опухолевой клетки. Вслед за этим выход таксана из клетки уменьшается, а его основная активность — разрушение микротрубочек опухоли — повышается [18]. Второе преимущество: кабазитаксел лучше проникает через гематоэнцефалический барьер и потенциально может действовать на метастазы в головном мозге [19]. Кабазитаксел *in vitro* проявляет активность не только в отношении доцетаксел-чувствительных, но и в отношении доцетаксел- и паклитаксел-резистентных опухолевых клеток [20]. К числу наиболее частых нежелательных побочных реакций (НПР) следует отнести нейтропению, фебрильную нейтропению, диарею и астению.

Абиратерона ацетат (Зитига, Янссен-Силаг С.п.А., Италия) действует иначе — он селективно и необратимо ингибирует малые молекулы цитохрома Р семейства 17A1, принимающего участие в синтезе тестостерона в Лейдинговых клетках и клетках коры надпочечников [21]. В результате действия абиратерона уменьшается масса предстательной железы, тестикул и канальцев. Противоопухолевый эффект достигается при приёме препарата внутрь. Среди НПР наиболее выраженными считают минералокортикоидные — значимое повышение АД, гипокалиемия и отёки конечностей [22].

Несмотря на абсолютное различие в механизмах действия, кабазитаксел и абиратерон применяют при ГРМРПЖ после доцетаксела. Исследований, в которых было бы проведено прямое клиническое сравнение этих ЛС на репрезентативных группах больных, пока нет. Есть отдельные сообщения, касающиеся вто-

ричных точек, как то уровня ПСА. Так, на небольшой группе больных уровень ПСА у больных, у которых без эффекта применялся доцетаксел, при назначении им абиратерона не менялся [23]. Однако собственно клинических данных при этом не предоставлено, поэтому судить об исходах выявленных лабораторных феноменов не представляется возможным.

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

Цель исследования

Клинико-экономическая оценка применения кабазитаксела и абиратерона при гормонорезистентном метастатическом раке предстательной железы, в случае неэффективности использования доцетаксела в первой линии химиотерапии в условиях Российской Федерации.

Задачи исследования

В задачи исследования входило:

- определение цели исследования;
- разработка методологии анализа;
- определение критериев эффективности и исходов химиотерапии, а также затрат (издержек) на её осуществление;
- анализ основного и альтернативного сценариев;
- анализ чувствительности;
- формирование выводов согласно основным принципам фармакоэкономики и особенностям клинико-экономического анализа в онкологии [25, 26].

Методология исследования

Фармакоэкономическая экспертиза включала в себя анализ минимизации затрат (СМА — cost minimization analysis) и анализ эффективности затрат (СЕА — cost effectiveness analysis).

Прямые затраты (DC – Direct Costs) складывались из:

- стоимости фармакотерапии ГРМРПЖ — затраты на ЛС второй линии химиотерапии, на премедикацию, затраты на ЛС третьей линии терапии (при прогрессировании заболевания);
- стоимости фармакотерапии для коррекции НПР при применении кабазитаксела и абиратерона;

- стоимости фармакотерапии профилактики развития НПР;
- стоимости лабораторных и инструментальных методов исследований, а также госпитализаций и амбулаторного лечения.

Ввиду того, что больные при ГРМПЖ получают практически одинаковую паллиативную помощь, прямые затраты на её осуществление не подсчитывались, поскольку результат не влияет на комплексную сравнительную оценку экономичности рассматриваемых медицинских технологий.

Затраты на кабазитаксел и абиратерона ацетат основаны на предложении в аптеках г. Москвы по состоянию на декабрь 2012 [27] (оба препарата в настоящее время не входят в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов — ЖНВЛП). На препараты, входящие в Перечень ЖНВЛП, взяты цены на основании Государственного реестра цен с добавлением максимальной оптовой наценки (по г. Москве) и НДС [28].

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

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

С учётом вышеприведённых положений нами были проанализированы опубликованные результаты исследований кабазитаксела и абиратерона

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

Принимая во внимание тот факт, что эффективность кабазитаксела и абиратерона в обсервационных исследованиях и РКИ может различаться, для анализа были построены две модели — для тех данных, которые свидетельствуют о равной эффективности этих ЛС, полученной в реальной практике, и для разной эффективности, полученной в РКИ. Сформированные модели в дальнейшем легли в основу фармакоэкономической оценки. В случае если эффективность была равная, применялся анализ минимизации затрат (CMA — Cost Minimization Analysis), в случае значимых различий в действенности — анализ эффективности затрат (CEA — Cost-Effective Analysis).

Модель 1

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

Таблица 1

Исследования, включённые в анализ

Исследование (ссылка) Параметр		Рандомизи- рованные клинические исследования		Обсервационные исследования						
				Кабази- таксел CUP/EAP [38]	Hesk M.M. и соавт. [39]		Nicacio L. и соавт. [40]	Кабази- таксел, Houede N. и соавт. [41]	Абира- терон, Bi- anchini D. и соавт. [42]	Абира- терон, Procopio G. и соавт. [43]
		TROPIC [36]	COU- AA-301 [37]		Кабази- таксел	Абира- терон				
Количество пациентов		378	797	919	15	39	692	184	39	46
Возраст (медиана)		68	69	68	69	68	69	67	70	71
Риск по шкале ECOG	0–1	93%	90%	90%	–	–	–	85%	–	
	2	7%	10%	10%	–	–	–	15%	–	
Локализация метастазов	Кости	87%	89%	92%	100%	97%	–	88%	97%	81
	Лимфоузлы		45%	58%	86%	72%	–		38%	–
	Легкие	25%		11%	20%	25%	–	21%	26%	33
	Печень		11%	10%	13%	8%	–			15
Качественное и количественное описание нежелательных побочных лекарственных реакций		+	+	+	+	+	+	+	+	+

Модель включала в себя:

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

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

Модель 2

За эффективность принято количество месяцев БПВ — данные из РКИ. При этом было установлено, что эффективность стратегии химиотерапии кабазитакселом выше, чем абиратероном — 8,8 мес. и 5,6 мес. соответственно [36, 37]. Фармакоэкономическая модель анализа решений была построена таким же образом, как Модель 1. Источники данных о затратах для моделей не различались. Отличие моделей связано только с различием в эффективности сравниваемых стратегий. Стоимость лечения основного заболевания (ГРМРПЖ) включала в себя затраты на ЛС второй линии терапии (табл. 2).

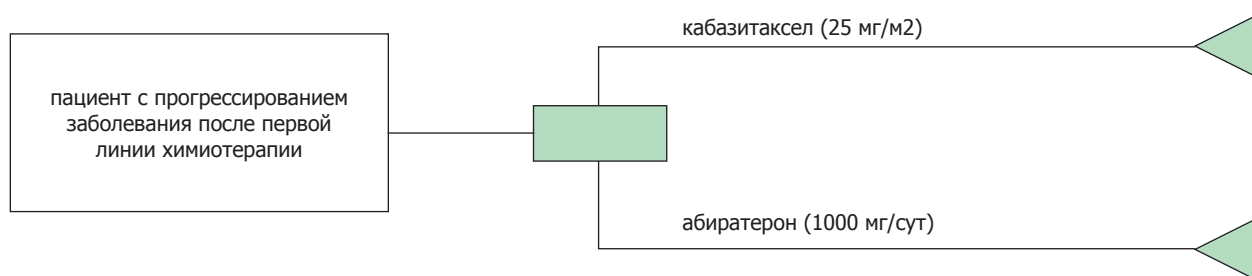


Рис. 1. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки кабазитаксела и абиратерона во второй линии химиотерапии ГРМРПЖ

В прямых затратах на химиотерапию кабазитакселом включили расходы на премедикацию, стандартная схема которой состояла из H_1 - и H_2 -гистаминоблокаторов, глюкокортикоидов и противорвотных средств, которые вводят непосредственно перед каждым применением кабазитаксела. Пример таких ЛС с расчётом стоимости премедикации представлен в табл. 3. Таким образом, прямые затраты на химиотерапию кабазитакселом состояли из стоимости всех его циклов и стоимости всех курсов премедикации (643,28 руб. $\times$ 6 = 3 889,7 руб.), или 1 474 722,39 руб., что на 14,9% меньше прямых затрат на химиотерапию абиратероном.

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

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

Таблица 2

Стоимость основных препаратов для второй линии ГРМРПЖ

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

Примечания. * — международные непатентованные названия; ** — усреднённое значение площади поверхности тела — 1,9 м².

Таблица 3

Стоимость премедикации для химиотерапии кабазитакселом

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

Примечание. * — международные непатентованные названия.

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

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

Стоимость лечения НПР, за исключением сердечно-сосудистых событий, рассчитывали как сумму затрат на лекарственные средства с учётом курсовой дозы и частоты назначения (табл. 4) и стоимость госпитализации в онкологическое учреждение или амбулаторных визитов к врачу-онкологу в зависимости от выраженности НПР.

При расчёте стоимости коррекции НПР в группах сравнения исходили из того, что в случае развития реакции лёгкой и средней степени (<3) необходимо в среднем 2 амбулаторных посещения врача-онко-

лога [44]. Все НПР тяжёлой степени (≥ 3) приводили к госпитализации пациента.

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

Медиана госпитализации при возникновении сердечно-сосудистых событий составляла 20 дней. С учётом стоимости койко-дня (1 380,6 руб.) и вызова скорой медицинской помощи (1 710,1 руб.) [46], стоимость купирования одного подобного состояния составляла — 29 322,1 руб. (1 380,6 руб. $\times$ 20 дней + 1 710,1 руб.).

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

Таблица 3

Частота нежелательных побочных реакций кабазитаксела и абиратерона

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

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

Таблица 4

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

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

Примечание. * — указана с учётом частоты назначения в Стандарте оказания медицинской помощи населению;

** — лекарственные препараты, цены на которые не регулируются, приведена средневзвешенная цена предложения [27].

Таблица 5

Средние длительности госпитализации при заболеваниях системы кровообращения [45]

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

Примечание. * КСГ — клинико-статистическая группа.

Таблица 6

Лабораторные и инструментальные методы диагностики, частота применения [44]

Код услуги	Наименование	Кол-во из расчёта длительности лечения = 110 дней	Стоимость [47]
<i>Инструментальные методы исследования</i>			
A04.14.001	Ультразвуковое исследование печени	2	300
A04.28.001	Ультразвуковое исследование почек	1	500
A04.21.001.001	Ультразвуковое исследование предстательной железы трансректальное	3	900
A04.28.002	Ультразвуковое исследование мочевого пузыря	2	300
A05.31.002	Магнитно-резонансная томография малого таза	1	3 800
A06.09.006	Компьютерная томография органов грудной полости	1	3 000
A06.21.003.001	Спиральная компьютерная томография органов малого таза у мужчин с внутривенным болюсным контрастным усилением	1	4 400
A07.03.001	Сцинтиграфия костей	1,5	3 000 [48]
<i>Лабораторные методы исследования</i>			
A08.05.003	Исследование уровня эритроцитов в крови	16	80
A08.05.004	Исследование уровня лейкоцитов в крови	16	75
A08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	16	80
A08.05.006	Соотношение лейкоцитов в крови (подсчет формулы крови)	16	110
A09.05.135	Исследование уровня простатспецифического антигена	2	350

Результаты

Модель 1 (равная эффективность кабазитаксела и абиратерона)

На рис. 2 представлены полученные результаты.

Прямые затраты на основное ЛС при применении абиратерона были выше, чем при использовании кабазитаксела, а именно 1 732 603,43 руб. и 1 470 832,71 руб., соответственно (рис. 2). Расходы на профилактику и купирование НПР были выше

в группе кабазитаксела на 69% (251 251,20 руб. против 148 663,14 руб.). Тем не менее, средневзвешенные суммарные прямые затраты на стратегию химиотерапии кабазитакселом ниже в сравнении с таковой абиратероном на 8,6% (1 853 683,91 руб./больной и 2 012 866,57 руб./больной соответственно). Поскольку разница в прямых затратах между этими стратегиями невелика, был проведён анализ чувствительности для получения вывода об экономической целесообразности применения одной или другой в клинической практике.

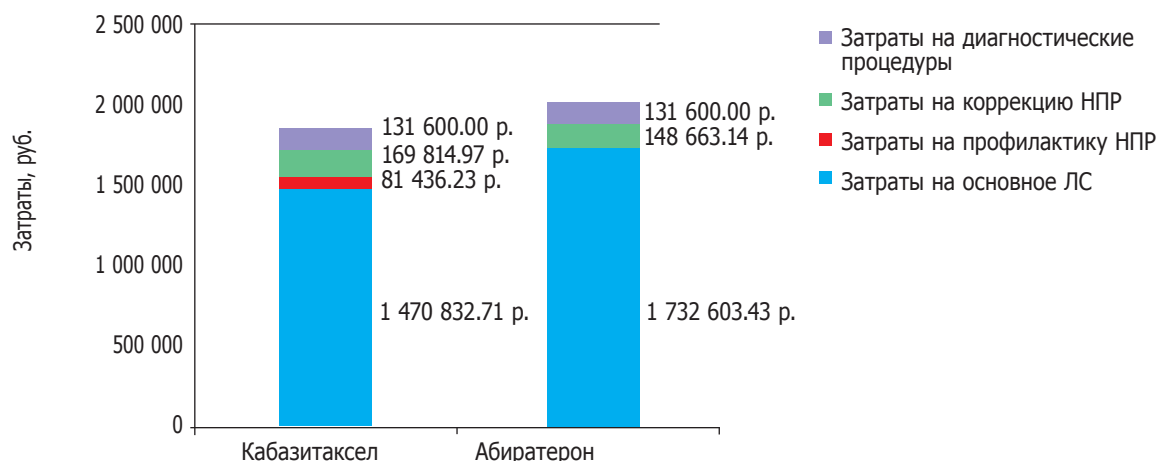


Рис. 2. Структура суммарных прямых затрат при лечении пациента с ГРМРПЖ

Модель 2 (разная эффективность кабазитаксела и абиратерона)

Поскольку стратегии кабазитаксела и абиратерона в Модели 2 были отличными по эффективности, но структура и значения прямых затрат соответствуют Модели 1, был проведён анализ эффективности затрат (рис. 3). По количеству месяцев БПВ стратегия с кабазитакселом несколько превосходит таковую с абиратероном (8,8 мес. и 5,6 мес. соответственно) [36, 37]. Показано, что химиотерапия кабазитакселом была доминирующей перед методикой применения абиратерона — CER для кабазитаксела составил 210 645,9 руб. (1 853 683,91 руб.: 8,8 мес.), CER

для абиратерона — 359 440,46 руб. (2 012 866,57 руб.: 5,6 мес.). Таким образом, стоимость одного месяца жизни без прогрессирования ГРМРПЖ для одного пациента ниже при применении кабазитаксела по сравнению с абиратероном на 148 794,56 руб. или на 41,4%.

Итоги расчётов по основному сценарию следующие:

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

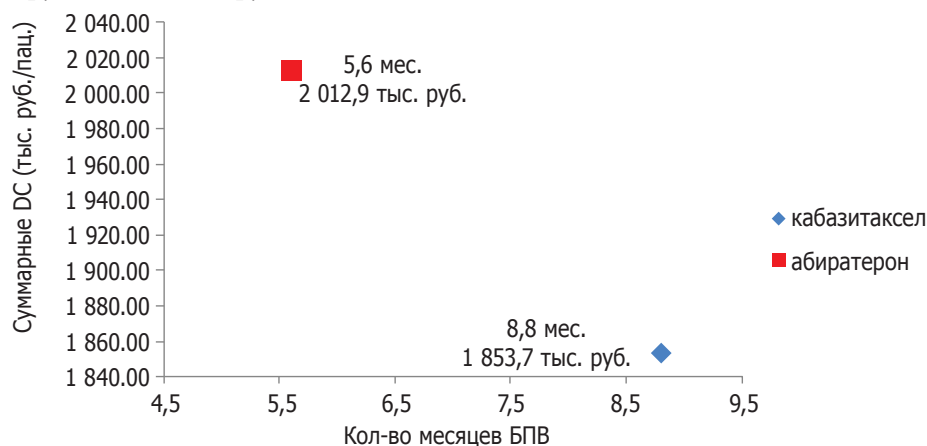


Рис. 3. Соотношение эффективности и затрат на химиотерапию кабазитакселом или абиратероном в Модели 2

С целью проверки устойчивости результатов Модели 1 к изменениям входных значений было проведено многократное одностороннее исследование чувствительности полученных результатов к изменению такого параметра, как стоимость ЛС. При этом поочерёдно изменяли стоимость сравниваемых

стратегий в диапазоне -25% и $+25\%$ (табл. 7, рис. 4). Анализ чувствительности показывает, что истинное значение прямых затрат попадает в интервал -25% — $+25\%$ (диапазон значений прямых затрат от -25% до $+25\%$ в группе кабазитаксела и группе абиратерона значительно перекрываются).

Таблица 7

Анализ чувствительности для Модели 1

Прямые затраты (DC) (руб./пациент)				
Препарат	Стоимость		DC в меньшую сторону	DC в большую сторону
Кабазитаксел	-25%	$+25\%$	1 329 185,76	2 317 104,89
Абиратерон	-25%	$+25\%$	1 509 649,92	2 516 083,21

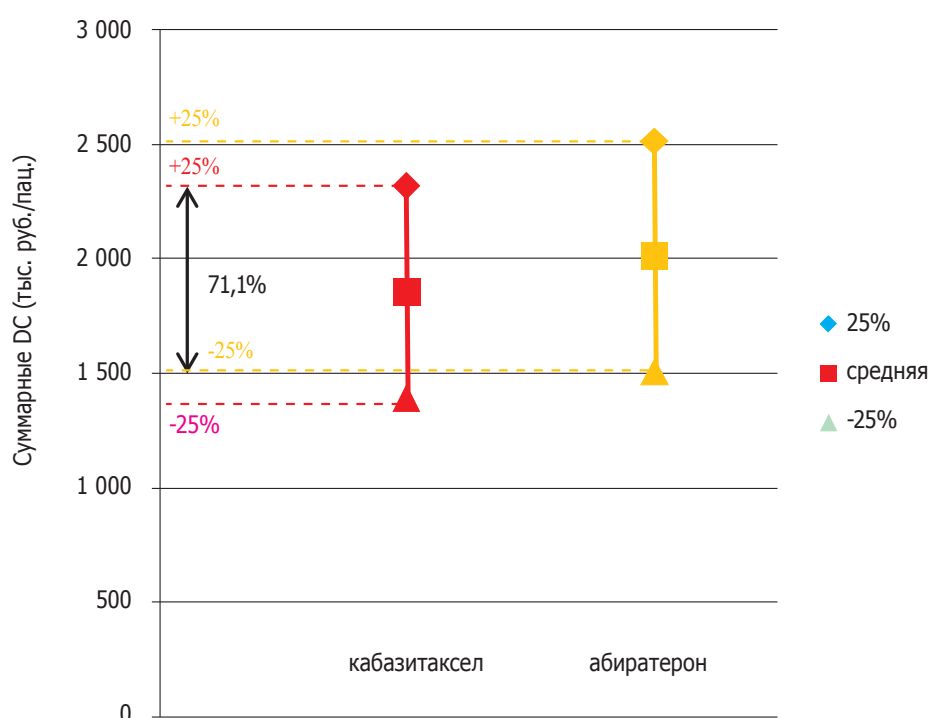


Рис. 4. Результаты анализа чувствительности для Модели 1

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

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

Итоги анализа чувствительности

- 1) Анализ чувствительности Модели 1 не подтвердил выводы основного сценария о меньшей стоимости кабазитаксела. В Модели 1 обе стратегии были одинаково эффективными, а их суммарные прямые затраты также не отличались.
- 2) Анализ чувствительности Модели 2 не подтвердил выводы основного сценария о меньшей стоимости кабазитаксела. В Модели 2 при равных суммарных прямых затратах большей эффективностью обладала стратегия химиотерапии кабазитакселем.

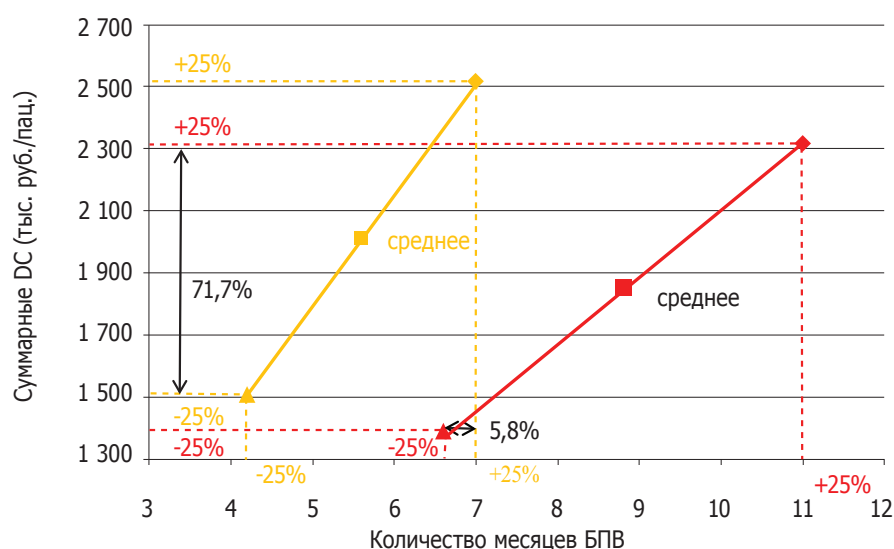


Рис. 5. Результаты анализа чувствительности для Модели 2

Основные выводы

1. Кабазитаксел и абиратерон, применяемые во второй линии химиотерапии МГРПРЖ, увеличивают ОВ и БПВ.
2. Данные о сравнительной эффективности кабазитаксела и абиратерона, полученные в РКИ и обсервационных исследованиях, различаются, что не позволяет однозначно высказаться в пользу применения той или иной стратегии.
3. Различий в клинко-экономической эффективности кабазитаксела и абиратерона по заявленному показанию не получено. Эти средства не имеют экономических преимуществ друг перед другом.
4. Решение о применении той или иной стратегии химиотерапии должно приниматься врачом на основании представлений об эффекте кабазитаксела или абиратерона, затраты же на лечение этими препаратами, в том числе и прогнозные, практически не различаются.
5. При включении препаратов в Перечень ЖНВЛП следует ожидать снижения стоимости, что повысит доступность этих препаратов для больных, страдающих МГРПЖ.

Ограничения исследования

Данные об эффективности терапии взяты из клинических исследований, в которых наряду с химиотерапией кабазитакселом и абиратероном пациенты получали наилучшее поддерживающее лечение, что отчасти отсутствует в Стандартах оказания медицинской помощи больным в нашей стране. Поддерживающая терапия в известной степени оказывает влияние на показатели общей выживаемости таких пациентов, а именно лучшее качество поддерживающей терапии позволяет пациентам с последней стадией онкологического заболевания прожить больший период времени.

В настоящем исследовании использованы данные ретроспективных и обсервационных исследований, большинство из которых являются малочисленными. Результаты таких нескольких малочисленных исследований различаются, в том числе по причине различных тактик терапии, используемых в разных медицинских центрах.

В виду отсутствия достоверных данных о стоимости паллиативной терапии и пребывания в хосписе, эти расходы не учтены в прямых затратах.

Литература

1. Здравоохранение в России. 2011: Стат.сб./Росстат. — М., 2011. — 326 с.
2. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. // Экспериментальная и клиническая урология. 2011;2–3:6–7.
3. Анолихин О.И., Сивков А.В., Бешишев Д.А. и соавт. Анализ уронефрологической заболеваемости в РФ по данным официальной статистики. // Экспериментальная и клиническая урология. 2010;1:4–12.
4. Северин С.Е., Сивков А.В., Кешишев Н.Г. и соавт. Роль молекулярно-генетических маркеров в скрининге рака предстательной железы: обзор литературы // Экспериментальная и клиническая урология. 2012; 3:63–67.
5. Деркач Е.В., Игнатьева В.И., Широкопад В.И. и соавт. Социально-экономическое бремя рака предстательной железы в Российской Федерации // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012;2 (8):34–45.
6. Стародубов В.И., Каграманян И.Н., Хохлов А.Л. и соавт. Оценка медицинских технологий. Международный опыт. — М.: АИРМ. 2012. — 101с.
7. Schröder F., Crawford E.D., Axcrone K. et al. Androgen deprivation therapy: past, present and future // BJU Int. 2012; 109 (Suppl. 6):1–12.
8. Tammela T.L. Endocrine prevention and treatment of prostate cancer // Mol Cell Endocrinol. 2012;360 (1–2):59–67.
9. Уварова Ю.Ю. Рынок противоопухолевых препаратов. Практическая фармакоэкономика. Онкология. — Ред. Р.И. Ягудина. М.: Ремедиум. 2011. С.151–169.
10. Reis L.O. Old issues and new perspectives on prostate cancer hormonal therapy: the molecular substratum // Med Oncol. 2012;29 (3):1948–1955.
11. Freedland S.J. Screening, risk assessment, and the approach to therapy in patients with prostate cancer // Cancer. 2011;117 (6):1123–1135.
12. Bellmunt J., Carles J., Albanell J. Predictive modelling in hormone-refractory prostate cancer (HRPC) // Clin Transl Oncol. 2009;11 (2):82–85.
13. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer // New Engl J Med. — 2004;351 (15):1502–1512.
14. Basch E.M., Somerfield M.R., Beer T.M. et al. American Society of Clinical Oncology endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on nonhormonal therapy for men with metastatic hormone-refractory (castration-resistant) prostate cancer // J Clin Oncol. 2007;25 (33):5313–5318.
15. http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf (по состоянию 17 января 2013 г.).
16. Wang H., Liao L., Obi-Tabot E. et al. Patterns of second-line chemotherapy for metastatic prostate cancer in the USA // J Clin Oncol. 2012;30 (Suppl. 5), abstr.169.
17. Auzière S., Flinois A., Obi-Tabot E. et al. Survey on management of metastatic hormone-refractory prostate cancer upon progression during or following first-line chemotherapy in five European countries // J Clin Oncol. 2012;30 (Suppl. 5), abstr.232.
18. Paller C.J., Antonarakis E.S. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer // Drug Des Devel Ther. 2011;5:117–124.
19. Nightingale G., Ryu J. Cabazitaxel (Jevtana): a novel agent for metastatic castration-resistant prostate cancer // P T. 2012;37 (8):440–448.
20. Kim J.J., Keizman D., Denmeade S.R., Antonarakis E.S. The unfolding treatment landscape for men with castration-resistant prostate cancer // Clin Investig (Lond). 2011; 1 (11): 1533–1544.
21. Jeong C.W., Yoon C.Y., Jeong S.J. et al. Limited expression of cytochrome p450 17 α -hydroxylase/17,20-lyase in prostate cancer cell lines // Korean J Urol. 2011;52 (7):494–497.
22. Rehman Y., Rosenberg J.E. Abiraterone acetate: oral androgen biosynthesis inhibitor for treatment of castration-resistant prostate cancer // Drug Des Devel Ther. 2012;6:13–18.
23. Mukherji D., Pezaro C.J., Bianchini D. et al. Response to abiraterone acetate in the postchemotherapy setting in patients with castration-resistant prostate cancer whose disease progresses early on docetaxel // J Clin Oncol. 2012; 30 (5 suppl.): 17.
24. Оценка медицинских технологий и формирование политики здравоохранения в странах Европы. Современное состояние, проблемы и перспективы. Пер. с англ. — ВОЗ, 2010. — 215с.
25. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352с.
26. Колбин А.С., Курылев А.А., Павлыш А.В. и соавт. Научный анализ исходов в онкологии. Особенности фармакоэкономической экспертизы // Медицинские технологии. Оценка и выбор. — 2012;2 (8):87–93.
27. www.medlux.ru по состоянию на 20 декабря 2012 г.
28. <http://grls.rosminzdrav.ru> по состоянию на 20 декабря 2012 г.
29. Ягудина Р.И., Новиков И.В., Серпик В.Г. Информационный поиск при проведении фармакоэкономических исследований // Фармакоэкономика. — 2012;5 (3):3–7.
30. Gaultney J.G., Redekop W.K., Sonneveld P., Uyl-de Groot C.A. Critical review of economic evaluations in multiple myeloma: an overview of the economic evidence and quality of the methodology // Eur J Cancer. 2011;47 (10):1458–1467.
31. Mittmann N., Evans W.K., Rocchi A. et al. Guidelines for health technologies: specific guidance for oncology products in Canada // Value Health. 2012;15 (3):580–585.
32. Berger M.L., Dreyer N., Anderson F., et al. Prospective observational studies to assess comparative effectiveness: the ISPOR good research practices task force report // Value Health. 2012;15 (2):217–230.
33. Grimshaw J.M., Thomas R.E., MacLennan G. et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies // Queen's Printer and Controller of HMSO. — 2004. (<http://www.hta.ac.uk/pdf/excs/summ806.pdf>).
34. Heidenreich A., Scholz H.-J., Sebastian Rogenhofer S. et al. Cabazitaxel plus prednisone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel: results from the german compassionate-use programme // Eur Urol. 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.08.058>.

35. *Hershman D. L., Wright J. D.* Comparative effectiveness research in oncology methodology: observational data // *J Clin Oncol.* 2012;30 (34):4215–4222.
36. *de Bono J. S., Oudard S., Ozguroglu M. et al.* Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial // *Lancet.* 2010;376 (9747):1147–1154.
37. *de Bono J. S., Logothetis C. J., Molina A. et al.* Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer // *N Engl J Med.* 2011;364 (21):1995–2005.
38. *Malik Z. I., Di Lorenzo G., Basaran M.* 931P. Cabazitaxel (CBZ) + prednison (P; CBZP) in patients (PTS) with metastatic castration-resistant prostate cancer (MCRPC) previously treated with docetaxel (D): interim results from compassionate-use programme (CUP) and early-access programme (EAP) // *Ann Oncol.* 2012;23 (Suppl. 9): ix306-ix307.
39. *Heck M. M., Hoppner M., Horn T. et al.* Compassionate use of abiraterone and cabazitaxel: first experiences in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer patients // *Urologist.* 2012; 51 (3): 390–397 DOI 10.1007/s00120–012–2804-y.
40. *Nicacio L., Raina P., Sands R., Neibart S.* 948 Analysis of the USA postmarketing safety profile of cabazitaxel in the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer (MCRPC) previously treated with a docetaxel-containing treatment regimen. *Annals of Oncology.* 2012;23 (suppl 9): ix312-ix3.
41. *Houede N., Eymard J., Zoubir T.* 955 Safety data of cabazitaxel (JEVTANA®) in patients treated for metastatic castration resistant prostate cancer after docetaxel treatment: results of a cohort of patients during the temporary authorization for use in France (ATU). *Annals of Oncology.* 2012;23 (suppl 9): ix314-ix5.
42. *Bianchini D., Loriot Y., Illeana E.* 924P abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and MDV3100: a multicentre study. *Annals of Oncology.* 2012;23 (suppl 9): ix311.
43. *Procopio G., Verzoni E., Testa I. et al.* 926P safety of abiraterone acetate (AA) in patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) and concomitant cardiac risk. *Annals of Oncology.* 2012;23 (suppl 9): ix311.
44. Стандарт Медицинской помощи больным злокачественными новообразованиями предстательной железы. Приказ МЗСР Российской Федерации от 8 июля 2005 г. № 445.
45. Комитет по здравоохранению Администрации г. Санкт-Петербурга. Закон Санкт-Петербурга № 766–9 от 09.01.2011. Приложение № 6 (1,2) март-май к Генеральному тарифному соглашению ОМС на 2011 г.
46. Постановление Правительства Российской Федерации от 22 октября 2012 г. № 1074 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов».
47. Цены на медицинские услуги Санкт-Петербургское ГУЗ «Городская покровская больница». 2012. (www.pokrov.spb.ru, дата обращения 1 декабря 2012 г.).
48. Стоимость медицинских услуг клиник Первого Московского Государственного Университета им. И. М. Сеченова. 2012 (<http://www.mma.ru/medicine/patient/>, дата обращения 1 декабря 2012 г.)

Клинико-экономический анализ Тимоглобулина для профилактики и лечения острой реакции отторжения трансплантата при пересадке почки

Колбин А.С., Курылёв А.А., Прасолов А.В.

Санкт-Петербургский государственный университет

Иммуносупрессивная терапия играет ключевую роль в трансплантации солидных органов. Её эффективность фактически определяет продолжительность и качество жизни реципиента, напрямую зависящую от выживания трансплантата, отсутствия инфекций и/или токсичности препарата [1]. Важную роль на начальном этапе иммуносупрессии играет индукционная терапия, которая с 1990-х годов проводится различными препаратами, причём в каждой стране имеются предпочтения трансплантологов к тому, чем её проводить. Так, в США наиболее часто (в 54% случаев) применяются биологические иммуносупрессоры, подавляющие функции лимфоцитов [2]. Динамика использования свидетельствует о том, что всё чаще стали применять антиtimoцитарный кроличий иммуноглобулин (Тимоглобулин®) в сравнении с лошадиным антиtimoцитарным иммуноглобулином (Атгам®) и базиликсимабом (Симулект®) (рис. 1).

Экономичность индукционной иммуносупрессии определяется не столько стоимостью применяющихся для её целей препаратов, сколько стоимостью лечения основных осложнений, непосредственно

связанных с трансплантацией (острой реакции отторжения трансплантата (ОРОТ), отсроченной функции трансплантата), и нежелательных побочных реакций, связанных с применением того или иного препарата. С учётом того, что трансплантация солидных органов относится к одной из высокозатратных областей медицины, данные аспекты приобретают особое значение для принятия решения о выборе препарата. Вполне объяснимо, что рациональное использование бюджетных средств подразумевает учёт непосредственных и отдалённых результатов трансплантации и возможностей их клинико-экономической оценки. Поэтому определение наиболее эффективной тактики индукционной иммуносупрессивной терапии важно не только с точки зрения её эффективности, но и для планирования комплексных расходов бюджета на трансплантацию почки.

Фармакоэкономические аспекты индукционной терапии в нашей стране практически не изучены. Поэтому целью нашего сравнительного анализа этой медицинской технологии было определение

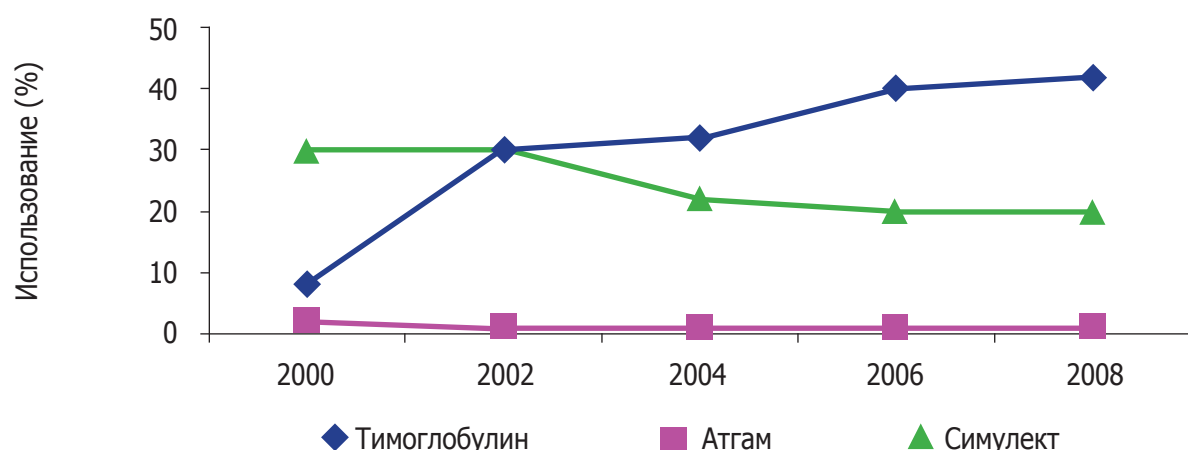


Рис. 1. Динамика применения иммуносупрессоров для индукционной терапии при пересадке почки (по данным Scientific Registry of Transplant Recipients (США))

клинико-экономических последствий применения кроличьего антиtimoцитарного иммуноглобулина (Тимоглобулин®), лошадиного антиtimoцитарного иммуноглобулина (Атгам®) и препарата из группы моноклональных антител базиликсимаба (Симулект®) для профилактики ОРОТ, а также первых двух препаратов для фармакотерапии стероид-резистентной ОРОТ после пересадки почки.

Методы

Для клинико-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования», применяемые в Российской Федерации [3]. Применяли следующую методологическую схему:

- выбор альтернатив лечения;
- выбор методов анализа;
- определение затрат (издержек);
- определение критериев эффективности, исходов;
- анализ основного и альтернативного сценариев;
- анализ чувствительности;
- формирование выводов и рекомендаций [4-7].

Собственно фармакоэкономический анализ включал «эффективность затрат» (cost-effectiveness analysis — CEA) с расчётом показателя коэффициента эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER) по формуле:

$$CER = DC/Ef$$

где DC — direct costs / прямые затраты;
Ef — effectiveness / эффективность.

При превышении Ef и DC одного из исследуемых режимов по сравнению с другим, был проведён инкрементальный анализ (incremental cost-effectiveness ratio's — ICER's) по следующей формуле:

$$ICER = DC_1 - DC_2 / Ef_1 - Ef_2$$

где DC₁ — прямые затраты на более дорогой метод фармакотерапии;
DC₂ — прямые затраты на менее дорогой метод фармакотерапии;
Ef₁ — эффективность более действенного, но более дорогого метода;
Ef₂ — эффективность 2 метода.

Этот анализ проводят для определения дополнительных затрат (стоимости) предотвращения 1 случая смерти и/или 1 года сохранённой жизни при использовании более дорогой технологии. Результаты оценены по показателю «порог готовности общества платить» (wtR — willingness to pay ratio), фармакоэкономической целесообразности, cost-effectiveness threshold), который рассчитан как 3-кратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения [8].

Анализ «затраты-выгода» (cost benefit analysis — CBA) — тип клинико-экономического анализа, при котором как затраты, так и результаты представлены в денежном выражении. Это даёт возможность сравнивать экономическую эффективность различных вмешательств с результатами, выраженными в различных единицах. При выражении чистой выгоды в монетарных единицах рассчитывали показатель NMB (net monetary benefit, чистая денежная выгода) для каждой из стратегий по следующей формуле [4-7]:

$$NMB = Ef \times (wtR - DC)$$

где Ef — эффективность метода;
DC — прямые затраты на осуществление метода.

Определения

Хроническая болезнь почек (ХБП) — повреждение почек, либо снижение их функции в течение 3-х месяцев [9].

Терминальная хроническая почечная недостаточность (ТХПН) — крайняя стадия заболевания, характеризующаяся снижением скорости клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин [9].

Трансплантация почки — хирургическая операция по пересадке почки от донора реципиенту [10-12].

Острая реакция отторжения трансплантата (ОРОТ) — реакция иммунной системы реципиента на трансплантат [10]. Диагноз ОРОТ устанавливается морфологически по результатам биопсии аллотрансплантата. Следует отметить, что при трансплантации почки иммуносупрессивная медицинская технология показана всем без исключения реципиентам с целью профилактики ОРОТ [10, 13].

Из перечня прямых затрат были исключены затраты на терапию отсроченной функции трансплантата, поскольку статистические данные противоречивы в различных исследованиях [14]. Затраты на лечение были оценены на основании данных «Фарминдекс» [15], Государственного реестра предельных отпускных цен [16] и других источников.

За эффективность при лечении была взята **действительность** — эффект полученный в условиях рандомизированных клинических исследований. Для этого осуществлён анализ литературных данных по применению Тимоглобулина®, Атгама® и Симулекта® в качестве средств индукционной терапии для профилактики и/или лечения стероид-резистентной ОРОТ. На основании этих исследований был определён **критерий эффективности** — количество пациентов без ОРОТ в течение 1 года после трансплантации почки.

Использовали модель «дерево решений» для клинико-экономической оценки Тимоглобулина® в сравнении с Атгамом® или Симулектом®, согласно рекомендациям международного общества фарма-

коэкономических исследований (ISPOR, 2002) [17]. Модель «дерево решений» основана на клинических исследованиях различных схем индукционной терапии для профилактики или лечения ОРОТ.

Критерии включения исследований в анализ. В анализ вошли клинические исследования по применению иммуноглобулина антитимоцитарного кроличьего (Тимоглобулин®, Джензайм Поликлоналс С.А.С. [группа компаний Санофи], Франция) иммуноглобулина антитимоцитарного лошадиного (Атгам®, Фармация и Апджон Кампани, США), и базиликсимаба (Симулект®, Новартис Фарма АГ, Швей-

цария) для профилактики ОРОТ, а также исследования по применению первых двух препаратов для лечения стероид-резистентной ОРОТ.

Критерии исключения из анализа. В анализ не вошли клинические исследования с периодом наблюдения за больными менее 1 года.

Фармакоэкономическая модель «дерево решений» построена таким образом, что в каждой из ветвей модели были проанализированы затраты и эффективность в группах по 100 пациентов (табл. 1). Затем для каждой из групп рассчитана стоимость лечения для одного пациента.

Таблица 1

Базовые характеристики пациентов, включённых в модель (по данным РКИ)

Параметр	Тимоглобулин® (n=141) [18]	Атгам® (n=24) [19]	Симулект® (n=137) [18]
<i>Реципиент</i>			
Возраст, лет	51,3±13,1	52	49,7±13,0
Пол, %, мужчин	56	63	59,9
<i>Донор</i>			
Возраст, лет	46,8±17,5	40	46,9±17,3
Время холодовой ишемии, ч (донор мёртв) (CP±CO)	25,4±8,6	14	27,1±8,4
<i>Серологическое определение цитомегаловирусной инфекции, %</i>			
Донор(+*)/Реципиент(+)	46,8	46	38
Донор(+)/Реципиент(-**)	14,9	21	22,6
Донор(-)/Реципиент(+)	23,4	21	21,2
Донор(-)/Реципиент(-)	5,7	12	10,2
Неизвестно	9,2	0	8
Количество случаев, требующих проведения профилактики ЦМВ-инфекции	85	88	81

Примечания. * – положительная серологическая реакция на цитомегаловирусную инфекцию;

** – отрицательная серологическая реакция на цитомегаловирусную инфекцию.

Модель. Оценка эффективности стратегий профилактики и лечения ОРОТ

Средствами, используемыми в модели, были:

- Тимоглобулин® в дозе 1,5 мг/кг массы тела интраоперационно и затем в течение 4 дней, так что суммарная курсовая доза составляла 7,5 мг/кг;
- Атгам® в дозе 15 мг/кг/сут в течение 7 дней, суммарная курсовая доза при массе тела 70 кг = 7350 мг (следует отметить, что согласно инструкции по применению рекомендуемая суммарная доза препарата больше и составляет 10 500 мг);
- Симулект® в курсовой дозе 40 мг.

Профилактика считалась начатой интраоперационно и продолжавшейся в течение одного курса. Оценка результата была проведена в течение одного года, в случае эффективности профилактики дополнительно оценивали частоту неблагоприятных

побочных реакций (НПР). При неэффективности профилактики используется терапия стероид-резистентной ОРОТ, в этом случае переходили к выбору препарата для лечения реакции отторжения:

- Тимоглобулин® в дозе 1,5 мг/кг массы тела и затем в течение 10 дней;
- Атгам® в дозе 15 мг/кг/сут в течение 10 дней.

Терапия считалась начатой от момента стероид-резистентной ОРОТ и продолжавшейся в течение одного курса. Неэффективность терапии ОРОТ означала потерю трансплантата. Также оценивалась частота НПР.

Схематическое представление модели приведено на рис. 2.

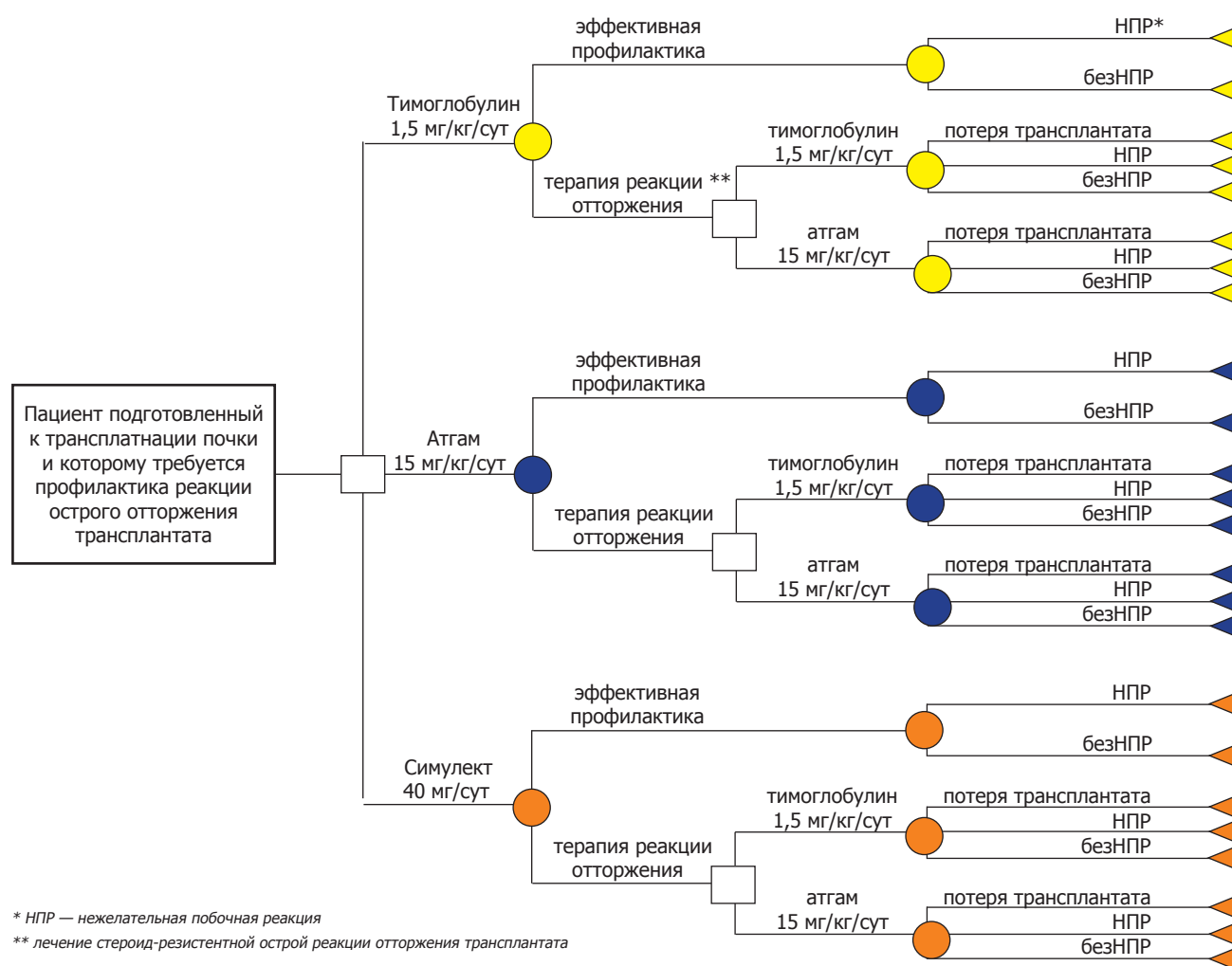


Рис. 2. Модель «дерево решений» для клинко-экономической оценки профилактики реакции острого отторжения трансплантата и лечения стероид-резистентной реакции отторжения трансплантата

Результаты

Согласно данным клинических исследований [18-20] большую эффективность для профилактики и лечения ОРОТ демонстрировал Тимоглобулин® (табл. 2). Во всех включённых в анализ исследовани-

ях группы больных, получавших разные препараты, не различались по режиму назначения поддерживающей иммуносупрессивной терапии, поэтому её стоимость не учитывали.

Таблица 2

Эффективность профилактики и лечения острой реакции отторжения трансплантата

Стратегии фармакотерапии	Количество пациентов в исследовании [18, 19]	Количество пациентов без ОРОТ в течение 1 года	Количество пациентов в исследовании [20]	Количество пациентов с сохранённой функцией трансплантата через 1 год
Профилактика ОРОТ			Лечение ОРОТ	
Тимоглобулин®	141 [18]	119 (84,4%)	82	68 (83%)
Атгам®	24 [19]	18 (75%)	81	61 (75%)
Симуллект®	137 [18]	102 (74,4%)	—	—

Прямые затраты включали:

- стоимость индукционной терапии профилактики ОРОТ (Тимоглобулин®, Атгам®, Симуллект®) (табл. 3) [21];
- стоимость профилактики ЦМВ-инфекции, в случае если у донора или реципиента была обнаружена положительная серологическая реакция на ЦМВ-инфекцию;
- стоимости терапии НПР, развившихся на фоне иммуносупрессивной профилактической терапии;
- затраты на повторную трансплантацию;
- стоимость терапии ОРОТ (Тимоглобулин®, Атгам®);
- стоимости терапии НПР, развившихся на фоне терапии ОРОТ;
- количество пациентов через 1 год после трансплантации с ненарушенной функцией трансплантата.

Таблица 3

Стоимость индукционной терапии для профилактики острой реакции отторжения трансплантата

Лекарственные средства	Курсовая доза (масса тела 70 кг)	Форма выпуска	Стоимость*, руб. [21]	Курсовая стоимость, руб./больной
Тимоглобулин®	525 мг	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 25 мг — флаконы (1)	12 148,00	255 108,00
Атгам®	7 350 мг**	концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл, 5 мл — ампулы (5)	56 879,76	341 278,56
Симулект®	40 мг	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 20 мг — флаконы /с р-лем — вода д/инъ. (амп.) 5мл	51 874,12	103 748,24

Примечания. * — максимальная отпускная цена производителя согласно Госреестру цен с учётом предельной торговой надбавки в оптовом канале (по г. Москва) и НДС 10%;

** — курсовая доза в исследовании (по инструкции к применению рекомендуемая доза 10 500 мг).

Таблица 4

Нежелательные побочные реакции после применения режимов профилактики острой реакции отторжения трансплантата

Нежелательная побочная реакция	Тимоглобулин® (n=141) [18] n (%)	Атгам® (n=24) [18] n (%)	Симулект® (n=137) [20] n (%)
<i>Гематологические</i>			
Лейкопения	47 (33,3)	1 (4,0)	20 (14,6)
<i>Инфекционные осложнения</i>			
Бактериальные инфекции	74 (52,5)	18 (75,0)	51 (37,2)
Микозы	20 (14,2)	4 (16,0)	20 (14,6)
Цитомегаловирусная инфекция	11 (7,8)	8 (33,0)	24 (17,5)

При расчёте стоимости коррекции НПР использовали следующий алгоритм:

- рассчитывали стоимость курсовой дозы для каждого препарата;
- рассчитывали стоимость коррекции одного случая НПР по формуле:

$$\text{Стоимость НПР} = 20 \text{ дней} \times 1380,60 \text{ руб} + \sum_{i=1}^n \text{курс. стоимость ЛС}_i \times \text{частота назн. ЛС}_i$$

где

Курс. стоимость ЛС — стоимость коррекции НПР соответствующим препаратом (табл. 5);

Частота назн. ЛС — частота назначения соответствующего препарата при развитии НПР.

Расчёт стоимости одного случая профилактики ЦМВ-инфекции проводили по следующей формуле:

$$\text{Стоимость проф.ЦМВ} = \sum_{i=1}^n \text{курс. стоимость ЛС}_i \times \text{частота назн. ЛС}_i$$

где

Курс. стоимость ЛС — стоимость применения препарата для профилактики ЦМВ-инфекции (табл. 5);

Частота назн. ЛС — частота назначения соответствующего препарата при развитии НПР.

Таблица 5

Стоимость коррекции нежелательных побочных реакций при применении препаратов для профилактики острой реакции отторжения трансплантата

НПР	Торговое название	Частота назначения [23]	Курсовая доза, мг	Форма выпуска	Цена*, руб.	Стоимость коррекции одного случая НПР, руб.
Гематологические						
Лейкопения	Филграстим (Нейпоген)	1	490 млн. ЕД.	30 млн. ЕД., 0,5 мл — шприц	4097,82	86 594,76
	Декстроза 5%	1	2 800 мл	Р-р 10% 200 мл	23,95	
Негематологические						
Бактериальные инфекции	Доксициклин	0,2	1 400	капс. 100 мг, 10 шт.	13,00	13 800,48
	Линезолид	0,3	6 000	раствор для инфузий 2 мг/мл, 100 мл — пакеты инфузионные одноразовые (10)	7612,5	
	Имипенем + циластатин	0,6	15 000	порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 500 мг+500 мг, 20 мл — флаконы (100)	943,8	
	Ванкомицин	0,2	10 000	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 0,5 г — флаконы (10)	341,55	
	Левовфлоксацин	0,2	2 500	таб. 250 мг, 10 шт.	608,19	
	Цефотаксим	0,5	20 000	порошок — 1 г	11,43	
	Цефоперазон+сульбактам	0,5	20 000	порошок 1 г+1 г	319,3	
	Цефтриаксон	0,6	10 000	порошок — 1 г	284,5	
	Цефепим	0,3	21 000	порошок — 1 г	505,49	
Инвазивные микозы	Амфотерицин В	0,05	500 000 ЕД.	лиофилизат 50 тыс. ЕД.	18,97	420,82
	Флуконазол	0,4	1 000 мг	капс. 150 мг, 1 шт.	154,25	
Цитомегаловирусная инфекция [22]						
Лечение ЦМВ-инфекции	Ганцикловир	1	5 000	лиофилизат 500 мг	1450,30	14 500,30
Профилактика	Валганцикловир	0,5	9000 мг	таб. п/о 450 мг, 60 шт. – фл.	51 832,97	19 516,08
	Ганцикловир	0,5	7350 мг	лиофилизат 500 мг	1450,30	

Примечание. НПР – неблагоприятная побочная реакция;

* – с учётом предельной торговой надбавки в оптовом канале (по г. Москва) и НДС 10%.

Стоимость одного дня стационарного лечения по программе государственных гарантий оказания гражданам медицинской помощи составляет – 1 380,60 руб. [22]. В виду высокой вероятности развития у одного пациента нескольких НПР средняя длительность

госпитализации была принята равной 20 дням [23]. Госпитализации не учитывали при расчёте стоимости одного случая профилактики ЦМВ-инфекции.

Стоимость терапии стероид-резистентной ОРОТ представлена в табл. 6.

Таблица 6

Стоимость терапии стероид-резистентной реакции отторжения трансплантата

Препарат	Курсовая доза (масса тела 70 кг)	Форма выпуска	Цена*, руб. [21]	Курсовая стоимость, руб./больной	Курсовая доза метилпреднизолона, мг [20]	Курсовая стоимость метилпреднизолона, руб.	Количество случаев эффективной трансплантации, % [20]
Тимоглобулин®	1 050 мг	лиофилизат 25 мг — фл	12 148,00	510 216,00	617	607,20	83
Атгам®	10 500 мг	концентрат 50 мг/мл, 5 мл — ампулы (5)	56 869,76	477 705,98	772	809,60	75

Примечание. * – с учётом предельной торговой надбавки и НДС 10%.

Таким образом, стоимость курса терапии реакции острого отторжения трансплантата составила (стоимость препарата + стоимость метилпреднизолона):

- при применении Тимоглобулина® — 510 823,20 руб.;

$$\text{Стоимость терапии Тимоглобулином} = \frac{1050(\text{мг})}{25 (\text{мг})} \times 12\,148 (\text{руб.}) + 607,20 (\text{руб.})$$

- при применении Атгама® — 478 515,58 руб.

$$\text{Стоимость терапии Атгамом} = \frac{10\,500(\text{мг})}{50 (\frac{\text{мг}}{\text{мл}}) \times 5 \text{ мл}} \times \frac{56\,869,76 (\text{руб.})}{5 \text{ ампл.}} + 809,60 (\text{руб.})$$

Результаты расчётов стоимости профилактики и лечения ОРОТ приведены в табл. 7 и на рис. 3.

Таблица 7

Фармакоэкономические результаты профилактики и лечения реакции отторжения трансплантата для разных стратегий применения препаратов

Стратегия, №	Препарат		Суммарные DC*	Вероятность сохранения функции трансплантата	CER**, руб.
	профилактика	лечение			
1	Тимоглобулин®	Тимоглобулин®	488 774,37	0,95	515 549,43
2		Атгам®	495 451,08	0,93	532 522,64
3	Атгам®	Тимоглобулин®	609 716,93	0,92	666 357,30
4		Атгам®	617 269,77	0,90	689 686,89
5	Симулект®	Тимоглобулин®	489 727,42	0,89	547 695,52
6		Атгам®	420 171,03	0,81	521 443,75

Примечания. * DC – прямые затраты;

** CER – коэффициент эффективности затрат (cost-effectiveness ratio).

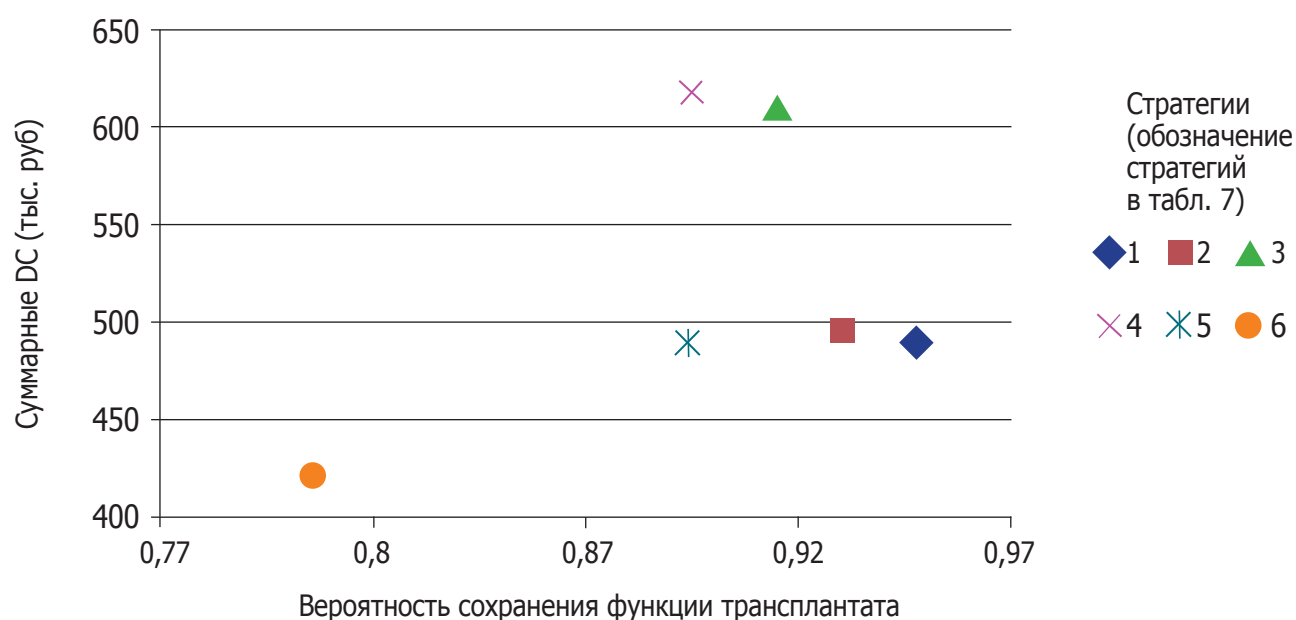


Рис. 3. Суммарные затраты (на 1 больного) и эффективность стратегий профилактики и лечения реакции острого отторжения трансплантата

Минимальный коэффициент CER (предпочтительно с экономической точки зрения) был у стратегий с применением Тимоглобулина® (табл. 7). Стратегии 2-6 обладают большей стоимостью и менее эффективны по сравнению со стратегией 1 (профилактика ОРОТ Тимоглобулином®).

Поскольку стратегии 1 (ТИМО-ТИМО) и 6 (БАЗ- АТГАМ) были близки по экономическим ре-

зультатам, было проведено сравнение по получению чистой денежной выгоды от каждой из них (рис. 4). Тимоглобулин® в качестве профилактики ОРОТ оказался стратегией с наибольшей чистой денежной выгодой: при пороге готовности платить, равном 1 065 510 руб., коэффициент NMB составил 523 460 руб., что на 15% выше в сравнении с базиликсимабом (Симулектом®).

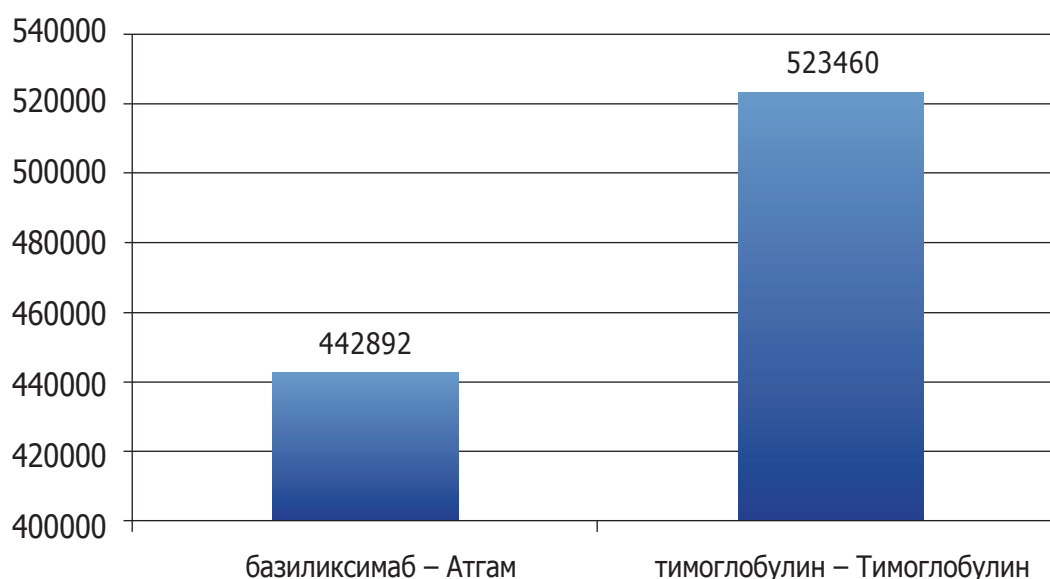


Рис. 4. Коэффициент NMB для стратегий профилактики острой реакции отторжения трансплантата, руб.

При сравнении стратегий лечения стероид-резистентной ОРОТ Тимоглобулином® или Атгамом® выявлено доминирование (большая экономичность) применения Тимоглобулина® (рис. 5). *Стратегия терапии Тимоглобулином® была более эффективной и менее затратной.* При применении Тимоглобулина® вероятность эффективной терапии была выше на 8%. Другими словами, при лечении Тимоглобулином® количество пациентов в группе из 100 с сохранённой функцией трансплантата, т.е. те, кому не потребовалась бы повторная трансплантация почки, было на 8 человек выше по сравнению с Атгамом®. При этом стоимость лечения одного пациента при применении Тимоглобулина® по сравнению с Атгамом® была ниже на 4% (745 680,55 руб. и 775 891,90 руб., соответственно).

Для проверки устойчивости полученных результатов к изменениям значений входных параметров проводили многосторонний анализ чувствительности (рис. 6).

Диапазоны суммарных прямых затрат стратегий ТИМО+ТИМО, ТИМО+АТГАМ, БА3+ТИМО и БА3+АТГАМ значительно перекрывались, что свидетельствует о сходных прогнозных расходах при планировании пересадки почки в части, касающейся профилактики ОРОТ. Однако стратегии ТИМО+ТИМО и ТИМО+АТГАМ имеют самую высокую эффективность среди рассматриваемых и наименьшие сходные затраты, при этом наибольшая эффективность отмечена у стратегии ТИМО+ТИМО. Следовательно, с экономической точки зрения она и является наиболее предпочтительной.

Аналогично проведённый расчёт для анализа чувствительности полученных результатов по стоимости терапии стероид-резистентной ОРОТ (рис. 7) показывает перекрытие диапазонов стоимостей лечения при большей эффективности Тимоглобулина®.

Таким образом, результаты проведённого анализа чувствительности подтверждают большую экономичность Тимоглобулина® перед остальными стратегиями профилактики и лечения ОРОТ.

В итоге, при анализе основного сценария были получены следующие результаты. Минимальный коэффициент CER был характерен для стратегии профилактики и последующего лечения ОРОТ Тимоглобулином®. По сравнению со стратегией применения Симулекта® вероятность сохранения функции трансплантата в течение года увеличивалась на 14% (или в группе из 100 пациентов число пациентов с сохранённой функцией трансплантата прирост на 14 человек). При этом ICER составил 490 023,86 руб./пациента в год. Обычно коэффициент ICER сравнивают со значением порога готовности общества платить [4], который определяет какие средства целесообразно потратить для получения дополнительной эффективности медицинского вмешательства. По некоторым оценкам порог готовности общества платить в РФ составляет 1 062 510 руб. [8]. Таким образом, необходимые дополнительные затраты связанные с использованием Тимоглобулина®, составляют менее половины порога готовности общества платить. Поэтому применение Тимоглобулина® для указанных целей экономически целесообразно.

При лечении стероид-резистентной ОРОТ стратегия с Тимоглобулином® доминировала стратегией с Атгамом®, так как она была более эффективна и менее затратна (на 4%). При лечении Тимоглобулином® количество пациентов в группе из 100 человек с сохранённой функцией трансплантата, т.е. те, кому не потребовалась бы повторная трансплантация почки, была на 8 человек больше по сравнению с применением Атгама®.

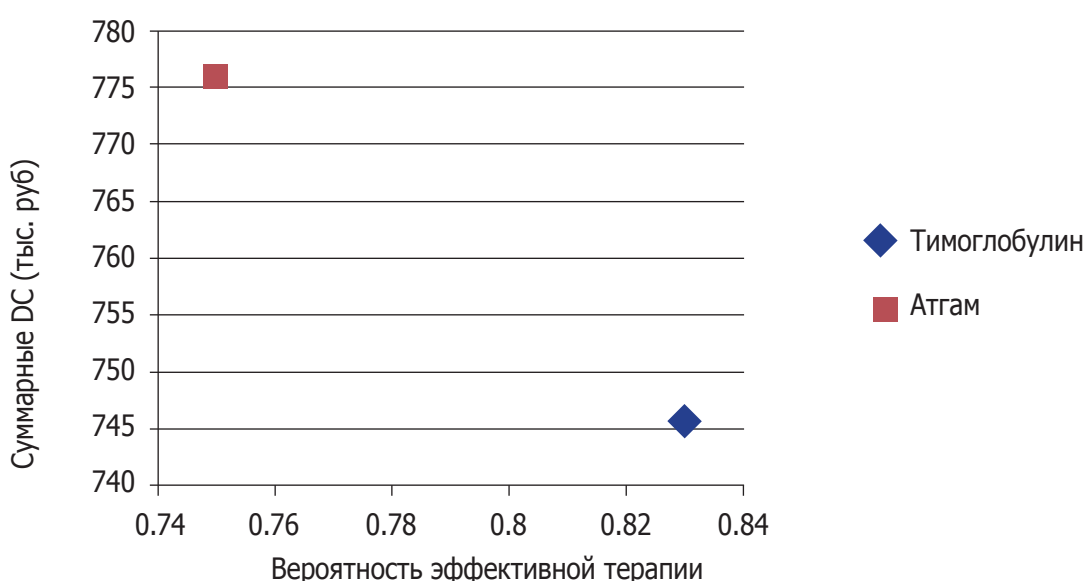
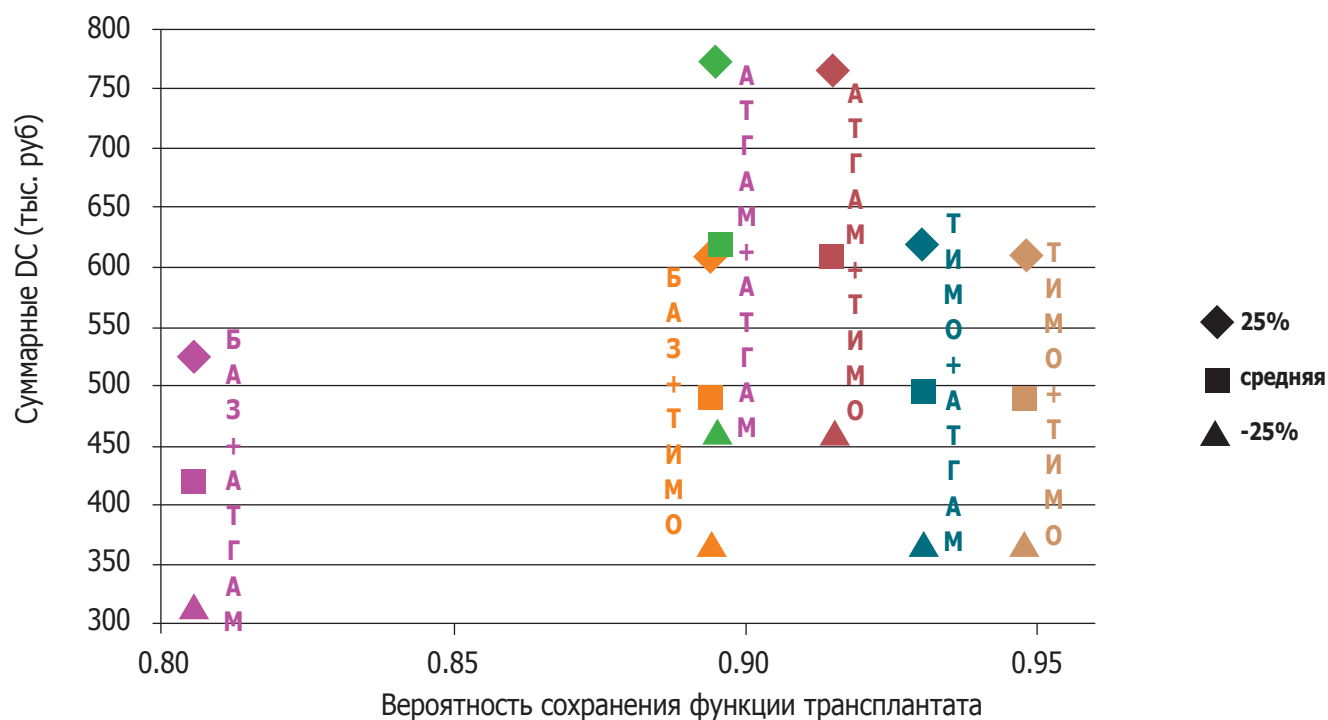


Рис. 5. Суммарные прямые затраты (на 1 больного) и эффективность стратегий терапии острой реакции отторжения трансплантата с применением Тимоглобулина® и Атгама®.



Примечания: в названии стратегии на первом месте указано лекарственное средство, применяемое для профилактики ОРОТ, на втором – для лечения стероид-резистентной ОРОТ в случае её развития после профилактики препаратом, стоящим в паре первым. ТИМО – Тимоглобулин®, АТГАМ – Атгам®, БАЗ – базиликсимаб.

Рис. 6. Результаты анализа чувствительности стратегий профилактики острой реакции отторжения трансплантата

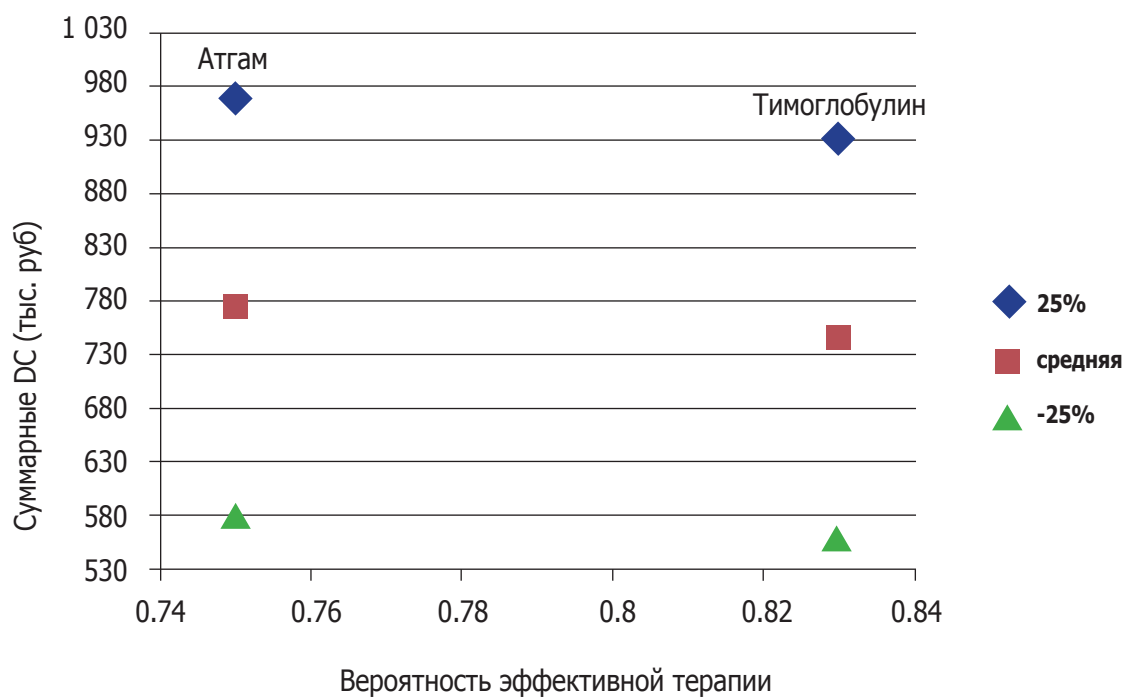


Рис. 7. Анализ чувствительности стратегий терапии стероид-резистентной острой реакции отторжения трансплантата

Выводы

1. Среди рассматриваемых стратегий профилактики острой реакции отторжения трансплантата наиболее целесообразной с клинко-экономических позиций является стратегия профилактики Тимоглобулином®, при этом в случае неуспеха профилактики лечение с клинко-экономических позиций следует продолжать также Тимоглобулином®.
2. Тимоглобулин® для профилактики реакции острого отторжения трансплантата является стратегией с наибольшей денежной выгодой в сравнении с режимами применения Атгама® или Симулекта®.
3. Для терапии стероид-резистентной острой реакции отторжения трансплантата независимо от того, что использовалось для профилактики, наиболее предпочтительной с клинко-экономических позиций является использование Тимоглобулина®, т.к. при отсутствии разницы в суммарных прямых затратах с другими стратегиями он показывает лучшую эффективность.

4. В случае неэффективности профилактики Симулектом® назначение Тимоглобулина® для лечения острой реакции отторжения трансплантата в сравнении с Атгамом® более эффективно (дополнительно сохраняется функция трансплантата у 8 больных на каждые 100 человек с развившейся реакцией), что в стоимостном выражении ниже порога готовности общества платить, а потому экономически оправданно.

Ограничения исследования

Данные об эффективности терапии взяты из клинических исследований, некоторые из которых проведены с интервалом более чем 10 лет. За это время рекомендации и протоколы иммуносупрессивной терапии претерпели изменения. Не все медицинские стратегии иммуносупрессии с целью профилактики реакций острого отторжения трансплантата были взяты в анализ.

Дозы Атгама®, использованные для анализа, взяты из исследований, в инструкции по применению препарата рекомендуемые дозы выше, что должно учитываться при определении прогнозных затрат на профилактику ОРОТ этим препаратом (расходы должны быть выше).

Литература

1. Hardinger K.L., Brennan D.C., Klein C.L. Selection of induction therapy in kidney transplantation Transpl Int. 2012 Dec 31. doi: 10.1111/tri.12043.
2. Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). 2009 <http://www.srtr.org> дата обращения 18 февраля 2013 г.
3. Об утверждении отраслевого стандарта «Клинко-экономические исследования. Общие положения»: приказ №163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011 г.
4. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. Ред. В.Б.Герасимов, А.Л.Хохлов, О.И.Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352с.
5. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. — М.: Общество клинических исследователей, 2000. — 579с.
6. Gold M.R., Siegel J.E., Russell L.B. et al. Cost-effectiveness in Health and Medicine. — New York: Oxford University Press, 1996. — 425 с.
7. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoeconomics. Elsevier Health Sciences, 2004. — 216 с.
8. Язудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. — 2011. — Т. 4. — № 1. — С. 7-13.
9. Сигитова О.Н. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность: современные подходы к терминологии, классификации и диагностике // Вестник современной клинической медицины — 2008. — № 1. — С.87-90.
10. Kalble T., Lucan M., Nicita G. et al. EAU guidelines on renal transplantation. Eur Urol. 2005; 47 (2):156-66.
11. Wolfe R.A., Ashby V.B., Milford E.L., et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med. 1999; 341 (23):1725-1730.
12. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. American Journal of Transplantation. 2009;9:S1-S155.
13. Cecka J.M., Cho Y.W., Terasaki P.I. Analyses of the UNOS Scientific Renal Transplant Registry at three years-early events affecting transplant success. Transplantation. 1992;53 (1):59-64.
14. Malinow L., Walker J., Klassen D. et al. Antilymphocyte induction immunosuppression in the post-Minnesota anti-lymphocyte globulin era: incidence of renal dysfunction and delayed graft function. A single center experience. Clin Transplant. 1996;10 (3):237-242.
15. Справочная система о наличии лекарств в аптеках г.Москвы — Медлюкс. [Электронный ресурс]. URL: www.medlux.ru дата обращения 12 января 2013.
16. Цены на медицинские услуги СПб ГУЗ «Городская покровская больница». 2012 г. (<http://www.pokrov.spb.ru/stoimostq-uslug.html> дата обращения 12 января 2013).

17. Weinstein M.C., O'Brien B., Hornberger J. *et al.* Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices — Modeling Studies. *Value Health*. 2003; 6 (1): 9-17.
18. Brennan D.C., Daller J.A., Lake K.D. *et al.* Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2006; 355(9):1967-1977.
19. Brennan D.C., Flavin K., Lowell J.A. *et al.* A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 1999; 67 (7): 1011-1018.
20. Gaber A.O., First M.R., Tesi R.J. *et al.* Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation*. 1998; 66 (1):29-37.
21. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения: 12.12.2012).
22. Программа государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2013 г: Постановление №1074 Правительства Российской Федерации от 22.10.2012.
23. Министерство Здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Приказ №447 от 08.07.2005. Стандарт медицинской помощи больным с хронической почечной недостаточностью.

Фармакоэкономический анализ применения противопаркинсонических препаратов в режиме монотерапии на ранних стадиях болезни Паркинсона

Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А.

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

Введение

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

По данным российского сплошного эпидемиологического исследования (2003 г.) распространённость БП составляет 139,9 человек на 100 000 населения (среди лиц старше 40 лет — 268,2 на 100 000 населения). Заболеваемость БП составила 16,3 на 100 тыс. населения в год [12].

Среди лиц старше 60 лет распространённость достигает 1%, а среди лиц старше 80 лет — 4% [12].

Соотношение мужчин и женщин среди пациентов с БП в среднем составляет 1,46 [12].

В течение нескольких десятилетий в арсенале врачей для терапии БП были препараты леводопы, однако их длительный приём неизбежно приводит к появлению двигательных флуктуаций и лекарственных дискинезий. В среднем частота моторных флуктуаций возрастает на 10% в год при длительной леводопотерапии [24]. Более того, согласно последним данным литературы, моторные флуктуации (колебания двигательной активности) и лекарственные дискинезии (непроизвольные движения) диагностируются на более ранних этапах лечения, если для их выявления используются специальные шкалы. Так, в течение двухлетнего периода лечения больных БП леводопой «истощение» эффекта дозы наблюдается в 38—50% случаев, феномен «включения—выключения» — в 5—10%, а лекарственные дискинезии — в 30%. Частота двигательных флуктуаций зависит и от

стадии БП: на I стадии заболевания она составляет 10% случаев, на II стадии — 38%, а на III стадии — 50%. Патогенетическими факторами развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий являются: пульсирующая нефизиологическая стимуляция дофаминовых рецепторов, отражающая колебания концентрации леводопы в плазме; утрата буферной функции нигростриарных нейронов; нарушение способности сохранившихся нигростриарных нейронов к захвату, депонированию леводопы и синтезу из неё дофамина; изменение функции постсинаптических дофаминовых рецепторов [24].

В настоящее время считается, что раннее назначение симптоматической терапии оказывает благоприятное влияние в отношении ближайшего и долгосрочного улучшения двигательных симптомов (моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий) и качества жизни больных. Начало лечения сразу после диагностики заболевания рассматривается как более перспективная и эффективная стратегия фармакотерапии БП [24].

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

К самому старейшему классу противопаркинсонических препаратов, применяемых с конца XIX века, относятся антихолинергические средства (холинолитики). В настоящее время они обычно назначаются относительно молодым пациентом (до 55 лет) с дрожательными формами БП при сохранении когнитивных функций. Холинолитики незначительно влияют на ригидность и акинезию, постуральную нестабильность. Побочные эффекты при применении этой группы лекарственных средств

встречаются значительно чаще (галлюцинации, дезориентация, нарушение аккомодации, повышение внутриглазного давления, задержка мочеиспускания, тахикардия и др.), чем при применении других препаратов.

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

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

С 1971 г. в качестве терапии больных БП применяются АДР, которые благодаря своим химическим свойствам напрямую стимулируют дофаминовые рецепторы, воспроизводя эффект дофамина [24]. Исторически они сначала назначались больным БП в качестве дополнения к леводопе, однако в дальнейшем было установлено, что на ранних стадиях АДР обладают сопоставимым по эффективности с леводопой эффектом. Кроме того, их раннее назначение приводит к уменьшению риска возникновения моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Они эффективно контролируют основные симптомы БП, в том числе и тремор, уменьшают выраженность депрессии и тревоги, которые часто сопутствуют БП.

Современная терапия БП позволяет эффективно контролировать симптомы заболевания, но при этом не способна остановить или предотвратить дальнейшее повреждение дофаминсодержащих клеток. Проблема фармакотерапии БП связана с необходимостью длительной стимуляции высвобождения дофамина для снижения риска развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. В этой связи, поиск новых возможностей лечения был направлен на создание длительнодействующих препаратов с большим периодом полувыведения и пролонгированным высвобождением [13].

Период полувыведения из плазмы крови ($T_{1/2}$) АДР последнего поколения в 3—4 раза превышает период стандартных препаратов леводопы. Это обеспечивает более продолжительную, близкую к физиологическим условиям стимуляцию дофаминовых рецепторов, предупреждает или уменьшает выраженность уже развившихся двигательных флуктуаций и лекарственных дискинезий, связанных с колебанием уровня леводопы в крови и изменением чувствительности рецепторов [24].

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

Цель анализа

Целью данного анализа являлась оценка фармакоэкономических показателей эффективности, полезности и выгоды затрат у пациентов с болезнью Паркинсона при применении противопаркинсонических препаратов в режиме монотерапии.

Задачи анализа

Задачи анализа включали в себя:

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

Методология анализа

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

Анализ российского рынка противопаркинсонических препаратов. При анализе данных о рынке препаратов для лечения БП была использована база данных аналитической компании IMS Health за 2012 г. [3].

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

Целевая популяция. Вновь диагностированные пациенты с БП на ранних стадиях по функциональной клинической шкале *Hoehn* и *Yahr* (НУ I—III стадия),

старше 60 лет, которым показано назначение монотерапии противопаркинсоническими препаратами (1-я линия терапии).

Временной горизонт. Модель анализа охватывает интервал равный 1 году.

Препараты сравнения. При выборе препаратов сравнения мы ориентировались на:

- современные препараты;
- доказанную клиническую эффективность и безопасность.

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

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

Методология фармакоэкономического анализа. При проведении фармакоэкономического анализа был использован Отраслевой стандарт «Клинико-экономического исследования» [15], который включал анализ эффективности затрат (CEA), анализ полезности затрат (CUA), дисконтирование, анализ фармакоэкономической целесообразности, анализ чувствительности. Все экономические анализы выполнены в программе MS Excel, 2010.

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

Дисконтирование. Дисконтирование исходов и затрат не проводилось, т.к. временной горизонт анализа не превысил 1 год [27].

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

$$CER = DC \div Ef$$

где

DC — прямые медицинские затраты на лечение 1 больного;

Ef — эффективность, выраженная в % ответивших на лечение.

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

$$CUR = DC \div Ut$$

где

DC — прямые медицинские затраты на лечение 1 больного;

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

Фармакоэкономическая целесообразность. Для определения экономической целесообразности применения сравниваемых стратегий лечения БП 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 2012 г. составлял: 62 356,9 млрд. руб. ÷ 143 056,4 тыс. человек = 435 890 руб./чел./год × 3 = 1 307 670 руб. [9, 14, 25, 26]. Применительно к данному фармакоэкономическому анализу wtR отражает ту сумму, которую общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения противопаркинсонических препаратов. Интерпретируется порог следующим образом: применение препарата с показателем CER, выраженным в рублях, и не превосходящем wtR, является экономически эффективным в рамках системы лекарственного возмещения в РФ [11].

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

Анализ чувствительности. Для проведения анализа чувствительности мы пошагово (±5%) увеличивали и уменьшали стоимости, эффективность (% ответивших на лечение) и полезность (баллы по шкале UPDRS) до ±25%, что приводило к соответствующим изменениям показателей CER и CUR.

Экономические показатели. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2013 года (условный курс руб./\$ США = ³⁰/₁). Окончательные расчёты выражены в показателях CER и CUR.

Основные результаты анализа

Анализ российского рынка противопаркинсонических препаратов

При анализе данных о рынке препаратов для лечения БП была использована база данных аналитической компании IMS Health за 2012 г. [3]. При анализе было выявлено, что ¼ рынка по уровню продаж в денежном выражении приходится на Проноран® (прибедил) — 26,80% (рис. 1).

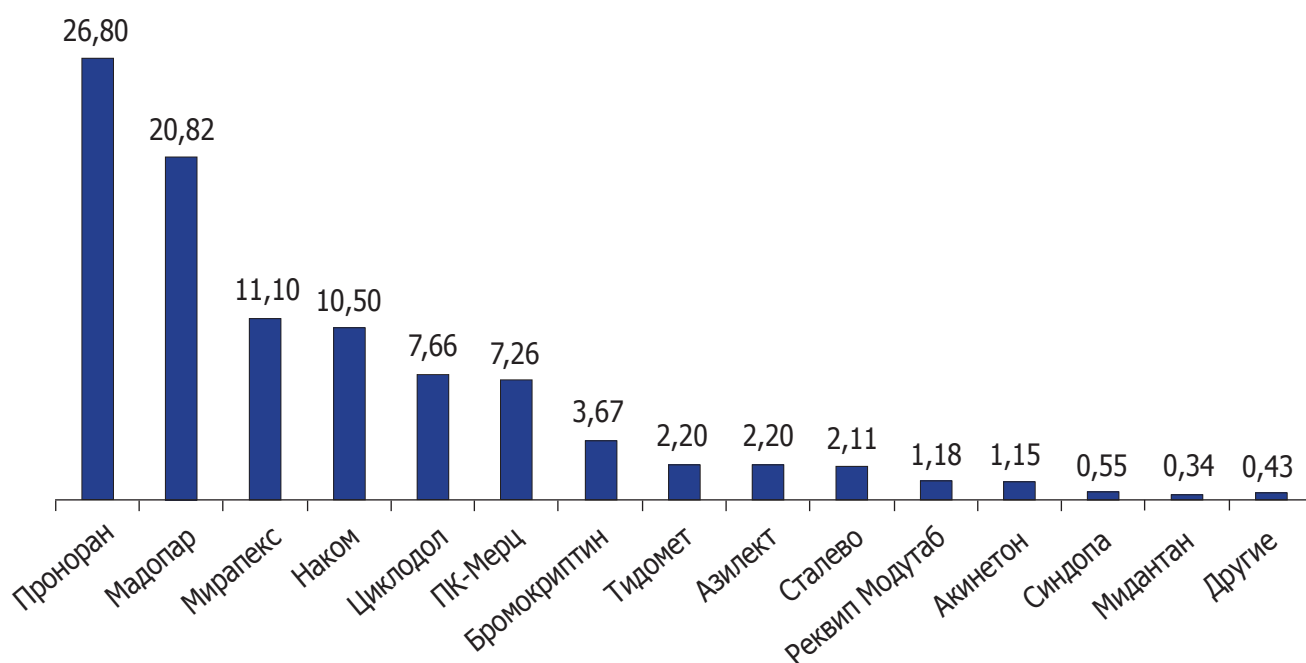


Рис. 1. Объем продаж противопаркинсонических препаратов в денежном выражении, % (РФ, 2012 г.) [3]

Выбор препаратов для сравнительного фармакоэкономического анализа

Агонисты дофаминовых рецепторов. Открытие АДР обеспечило новую важную фармакотерапевтическую стратегию при лечении БП. Агонисты обладают способностью непосредственно стимулировать дофаминовые рецепторы в головном мозге, при этом вызывают селективную стимуляцию разных подтипов рецепторов. Фармакологический эффект препаратов этого класса осуществляется в «обход» дегенерирующих нигростриарных нейронов и не связан с превращением леводопы в дофамин (ДА).

АДР представляют собой разнородную по химическому составу группу препаратов. Эффект АДР зависит от типа ДА-рецепторов, с которыми они взаимодействуют. Традиционно выделяют два основных типа ДА-рецепторов (D_1 и D_2), а в последние годы с помощью молекулярно-генетических методов исследования удалось выявить не менее 5 подтипов рецепторов, при этом некоторые из них имеют фармакологические свойства D_1 -рецепторов (D_1 , D_5), другие — свойства D_2 -рецепторов (D_2 , D_3 , D_4). Подтипы ДА-рецепторов отличаются разной локализацией на пре- и постсинаптических мембранах и разной чувствительностью к эндогенному ДА и к АДР.

Рецепторы подтипа D_2 локализуются на холинергических и ГАМК-ергических нейронах стриатума и на ДА-нейронах чёрной субстанции. Рецепторы подтипа D_1 расположены на стриарных нейронах, дающих проекции на ретикулярную часть чёрной субстанции. Противопаркинсонический эффект связан со стимуляцией D_2 -рецепторов. Дофаминергические нейроны имеют пресинаптические ауторецепторы, влияющие на активность нейрона, синтез и высвобождение ДА. Их роль выполняют D_2 - и D_3 -рецепторы. Предполагается, что с активацией именно этих рецепторов связан нейропротекторный эффект АДР. Функция D_4 - и D_5 -рецепторов остаётся неизвестной. Некоторые из АДР повышают умственную работоспособность, память, внимание за счёт избирательного взаимодействия с D_2/D_3 -рецепторами мезолимбической системы и уменьшения разрушения ДА в лобной коре.

Существуют значительные различия между агонистами в продолжительности периода полувыведения в плазме крови, связывания с норадренергическими и серотонинергическими рецепторами.

Прямых сравнительных исследований эффективности различных АДР не проводилось, что затрудняет выявление их специфических свойств.

Действие АДР на различные типы рецепторов представлено в табл. 1.

Таблица 1

Действие АДР на разные типы ДА-рецепторов [24]

МНН	Тип ДА-рецепторов				
	D1	D2	D3	D4	D5
Ропинирол	-	++	+++	++	?
Прамипексол	-	+++	++++	++	+
Пирибедил	-	+++	+++	++	+
Перголид	+	+++	+++	+++	+
Лизурид	+/-	++	++	++	?
Каберголин	+	++	++	+	?
Бромокриптин	-	++	+	+	+

Традиционно АДР подразделяются на две группы — эрголиновые и неэрголиновые производные (табл. 2).

Таблица 2

Агонисты ДА-рецепторов [16, 23]

МНН	Торговое название	T ¹ / ₂ , ч	В 1 таблетке, мг	Кратность, раз в сут.	Сут. доза, мг
Эрголиновые					
Бромокриптин	Парлодел®	2—8	2,5	3	10—40
	Бромокриптин		2,5		
	Абергин®		4		
	Бромокриптин Поли		2,5; 5; 10		
	Бромокриптин-КВ		2,5		
	Бромокриптин-Рихтер		2,5		
	Бромэргон		2,5; 10		
Перголид	Пермакс	3—20	0,05; 0,25; 1,0	3	0,75—5,0
Каберголин	Достинек®🐾	63—69	0,5	1	1,5—4,0
	Берголак🐾				
	Агалатес🐾				
Неэрголиновые					
Пирибедил	Проноран®*	1,7—6,9	50	3	150—250
Прамипексол	Мирапекс®	8—12	0,25; 1,0	3	1,5—4,5
	Мирапекс® ПД*🐾		0,375; 1,5; 3	1	
	Опримея		1	3	
Ропинирол	Реквип Модутаб*🐾	6	2; 4; 8	1	2—8

Примечание. * — нет дженериков; — пролонгированного действия, однократно в сутки; $T^{1/2}$ — период полувыведения из плазмы крови.

Таким образом, для дальнейшего анализа мы отобрали АДР пролонгированного действия с возможностью приёма раз в сутки: из группы эрголиновых производных — каберголин (Достинек®, Берголак, Агалатес); из группы неэрголиновых производных — пирибедил (Проноран®), прамипексол (Мирапекс® и Мирапекс® ПД) и ропинирол (Реквип Модутаб).

В дальнейшем, в ходе изучения литературы было

обнаружено, что каберголин не отвечает требованиям безопасности, т.к. он увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а именно стеноза трёхстворчатого клапана сердца, что приводит к трикуспидальной регургитации — току крови из правого желудочка в правое предсердие во время систолы (стандартизированный показатель добавленной заболеваемости 4,9; 95% ДИ 1,5—15,6) [7].

Поэтому для дальнейшего фармакоэкономического анализа мы оставили четыре АДР препарата:

1. *пирибедил* (Проноран®) — как самый продаваемый противопаркинсонический препарат;
2. *прамипексол* (Мирапекс®) — как современный противопаркинсонический препарат;
3. *прамипексол* (Мирапекс® ПД) — как препарат пролонгированного действия, принимаемый 1 раз в сутки;
4. *ропинирол* (Реквип Модутаб) — как препарат пролонгированного действия, принимаемый 1 раз в сутки.

Ингибиторы МАО. Моноаминоксидаза (МАО) — это фермент, катализирующий окисление аминокрупп биогенных моноаминов (так называемое, окислительное дезаминирование) с образованием соответствующих аминов и восстановленного фермента. Вещества, которые способны подвергаться окислительному дезаминированию с участием МАО, называются субстратами МАО. Субстратами МАО являются главным образом первичные арилалкиламины, а также вторичные и третичные амины с метильными заместителями. К природным субстратам МАО относятся тирамин, дофамин, серотонин (5-окситриптами), гриптамин, 2-фенилэтиламин, норадреналин и адреналин. Субстратами МАО также являются и экзогенные моноамины, попадающие в организм с пищей или с лекарственными веществами. У млекопитающих МАО имеет два основных изофермента — МАО-А и МАО-В, отличающихся по молекулярной массе, аминокислотной последовательности, антигенным свойствам, ингибиторной и субстратной специфичности.

Субстратами для МАО-А являются адреналин, норадреналин, серотонин, мелатонин, гистамин, дофамин, а также многие фенилэтиламиновые и триптаминовые психоактивные вещества. Субстратами МАО-В являются фенилэтиламин и дофамин. В организме оба типа моноаминоксидаз находятся во внешних оболочках митохондрий многих клеток. МАО-А локализована, главным образом, в клетках печени, желудочно-кишечном тракте и плаценте. МАО-В присутствует в тромбоцитах. Оба типа в большом количестве могут быть найдены в нервной ткани: в нейронах и астроглии.

В базальных ганглиях отношение изоформ МАО-В и МАО-А составляет $80/20$ в пользу МАО-В.

Таким образом, наиболее селективным препаратом для лечения БП ингибиторами МАО является лекарство, ингибирующее МАО-В.

Место действия препаратов, содержащих ингибитор МАО-В (таких как, селегилин, разагилин), обуславливает их терапевтический эффект. Фармакотерапевтический эффект ингибиторов МАО-В связывают с повышением уровня дофамина в стриатуме; с повышением чувствительности нейронов головного мозга к дофамину, что приводит к повышению

паттерна потенциалов действия и высвобождению дофамина; увеличение в стриатуме фенилэтиламина, стимулирующего высвобождение и вызывающего торможение обратного захвата дофамина.

Новый ингибитор МАО-В второго поколения разагилин (Азилект®) является необратимым ингибитором фермента моноаминоксидазы, метаболизирующего дофамин. В результате в нейронах повышается уровень дофамина, что ведёт к усилению дофаминергической передачи. Разагилин (Азилект®) обеспечивает в 5—10 раз более сильное ингибирование активности МАО-В по сравнению с селегилином, а также характеризуется выраженной нейропротективной активностью *in vitro*. Метаболический профиль разагилина также более благоприятен по сравнению с селегилином. Так, основным метаболитом разагилина — 1(R)-аминоиндан — не влияет на антиапоптотические свойства препарата и не имеет симпатомиметического эффекта, в то время как метаболиты селегилина (L-амфетамин и L-метамфетамин) являются нейротоксичными, могут вызывать тахикардию и артериальную гипертензию и ингибируют нейропротективную активность основного препарата.

Достоинствами разагилина (Азилект®) являются:

1. возможность на ранней стадии БП отсрочить назначение препаратов леводопы;
2. возможность применения на более поздней стадии БП, помогая скорректировать осложнения длительной терапии препаратами леводопы.

Описание препаратов сравнения

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

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

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

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

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

При подборе дозы в случае её увеличения рекомендуется титровать дозу, постепенно увеличивая её на 1 табл. (50 мг) каждые 2 нед. [16].

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

Мирапекс®. С 1996 г. для терапии ранних и поздних стадий БП стали применять прамипексол (Мирапекс®). С 1998 г. проводятся широкие многоцентровые международные рандомизированные контролируемые исследования по изучению эффективности прамипексола на ранних и развёрнутых стадиях заболевания. В двойных слепых контролируемых исследованиях эффективности прамипексола при назначении в виде монотерапии на ранних стадиях БП продемонстрировано, что препарат оказывает выраженный антипаркинсонический эффект. Больше половины больных БП оставались на монотерапии прамипексомом в течение 3 лет наблюдения, а через 5 лет — 35% больных [24].

При начальной терапии, как представлено ниже, дозу следует постепенно увеличивать, начиная со стартовой дозы 0,375 мг/сут. и затем повышать каждые 5-7 дней. Для предотвращения нежелательных побочных эффектов, дозу следует подбирать до достижения максимального терапевтического эффекта. При необходимости дальнейшего увеличения суточной дозы, добавляют 0,75 мг в неделю до максимальной дозы 4,5 мг/сут. При необходимости дальнейшего увеличения суточной дозы, добавляют 0,75 мг в неделю до максимальной дозы 4,5 мг/сут. [16].

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

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

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

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

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

При начальной терапии, как представлено ниже, дозу следует постепенно увеличивать, начиная со стартовой — 0,375 мг/сут. и затем повышать каждые 7 дней. Для предотвращения нежелательных побочных эффектов, дозу следует подбирать до достижения максимального терапевтического эффекта [16].

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

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

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

Реквип Модутаб (ропинирол) является селективным неэрголиновым агонистом дофаминовых D₂- и D₃-рецепторов. Возможный механизм действия при лечении БП связан со стимулирующим влиянием на постсинаптические D₂-рецепторы базальных ядер мозга (хвостатое ядро/скорлупа) [16].

Компенсируя дефицит дофамина, ропинирол уменьшает степень гиподинамии, ригидности и тремора, которые являются симптомами паркинсонизма. Ропинирол усиливает эффекты леводопы, включая контроль частоты феномена «включения/выключения» и эффект «конца дозы», связанные с длительной терапией препаратами леводопы, и позволяет уменьшать суточную дозу леводопы [16].

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

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

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

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

При монотерапии рекомендованная начальная доза препарата Реквип Модутаб составляет 2 мг 1 раз/сут. в течение одной недели. Впоследствии дозу увеличивают на 2 мг с интервалами не менее 1 недели до 8 мг/сут. [16].

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

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

Азилект®. Максимальная концентрация разагилина в плазме крови достигается менее чем через один час после приёма; также препарат хорошо проникает через

гематоэнцефалический барьер. Ввиду необратимого характера ингибирования МАО-В длительность эффекта разагилина не лимитирована периодом полужизни и его частый повторный приём не требуется. Поэтому разагиллин принимается однократно в день (рекомендуемая средняя дозировка 1 мг/сут). Этот факт в сочетании с тем, что для разагилина не нужен период титрации, одинаково возможен приём с едой и натощак, а также обычно не требуется изменение дозировки у пожилых лиц, что значительно упрощает соответствующие схемы лечения и повышает комплаентность больных.

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

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

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

Побочные эффекты препаратов сравнения

Сравнительная частота побочных эффектов препаратов Проноран®, Мирапекс®, Мирапекс® ПД, Реквип Модутаб и Азилект® показана в табл. 3.

Таблица 3

Сравнительная частота побочных эффектов, встречающаяся у $\geq 5\%$ пациентов, принимающих препараты Проноран® [6], Мирапекс® [18], Мирапекс® ПД [19], Реквип Модутаб [20] и Азилект® [17]

Побочный эффект ^{†*}	Проноран®, %	Мирапекс®, %	Мирапекс® ПД, %	Реквип Модутаб, %	Азилект®, %	Лечение**	Стоимость, уп., руб
<i>Желудочно-кишечный тракт</i>							
Тошнота	12	28	22	12	—	Мотилиум 10 мг №10	230,00р.
Рвота	—	—	—	12	—	Мотилиум 10 мг №10	230,00р.
Боль/дискомфорт в животе	6	—	—	6	7	Но-шпа 40 мг №20	87,90р.
Гастроэнтерит	—	—	—	—	3	Регидрон пор. д/р-ра внутрь пак 18.9г №4	135,00р.
Запор	—	14	12	—	—	Сенаде 13,5 мг №20	18,00р.
<i>Центральная нервная система</i>							
Головокружение	7,5	25	25	6	—	Бетасерк 8 мг №30	300,00р.
Головная боль	—	—	—	5	14	Парацетамол 500 мг №10	2,80р.
Падения	—	—	—	10	5	Нет	—
Парестезии	—	—	—	5	—	Нет	—
Гипокинезия	—	—	—	5	—	Нет	—
Сонливость	6	22	6	11	—	Кофеин-бензоат натрия 100 мг №10	16,00р.
Спутанность сознания	6,5	—	—	5	—	Нет	—
Галлюцинации	—	9	9	5	—	Нет	—
Депрессия	—	—	—	—	5	Ново-Пассит тб п/о 200 мг бл №30	279,00р.
Тревога	6,5	—	—	—	—	Ново-Пассит тб п/о 200 мг бл №30	279,00р.
Бессонница	6,5	17	17	—	—	Донормил 15 мг №30	180,00р.
<i>Сердечно-сосудистая система</i>							
Обморок	—	—	—	11	—	Нашатырно-анисовые капли 25 мл	7,00р.
Постуральная гипотензия	6,5	—	—	—	—	Нет	—
Ортостатическая гипотензия	—	—	—	6	—	Нет	—
Артериальная гипертензия	9,5	—	—	5	—	Эналаприл 10 мг №20	5,40р.

Продолжение таблицы 3

Побочный эффект ^{‡*}	Проноран®, %	Мирапекс®, %	Мирапекс® ПД, %	Реквив Модутаб, %	Азилект®, %	Лечение**	Стоимость, уп., руб
Мочеполовая система							
↑ диурез	—	—	6	—	—	Нет	—
Иммунологические							
Вирусные инфекции	—	—	—	8	—	Зовиракс крем для наружного применения 5% туба 2г №1	65,00р.
Общие							
Усталость	—	—	—	7	—	Нет	—
Боль	—	—	—	8	—	Парацетамол 500 мг №10	2,80р.
Отёки голеней	5	5	5	6	—	↓ дозы	—
Астения	—	14	14	5	—	Нет	—
Органов дыхания							
Фарингит	—	—	—	6	—	Фарингосепт 10 мг №10	51,00р.
Органов зрения							
Нарушенное зрение	—	—	—	6	—	Нет	—
Костно-мышечная система							
Артралгия	—	—	—	—	7	Вольтарен тб п/о пролонгированного действия 100 мг №10	67,50р.
Инфекции							
Гриппоподобные состояния	—	—	—	—	5	Аспирин 500 мг №10	59,00р.

Примечания. [‡] — в анализ мы брали риск развития неблагоприятных лекарственных реакций (НЛР) $\geq 5\%$.

Черта — в таблице не означает, что нет НЛР, просто их $<5\%$.

* — мы сделали допущение о минимальном риске развития НЛР.

** — мы сделали допущение, что при развитии НЛР вместе со снижением дозы противопаркинсонического препарата будут назначены сопутствующие лекарства, которые пациент (или его родственник) купит за свой счёт в аптечной сети без рецепта врача (т.е. самолечением).

Нет — обозначает, что мы не знаем терапию НЛР.

Таблица 4

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

Побочный эффект *	Проноран®	Мирапекс®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб	Азилект®
Желудочно-кишечный тракт					
Тошнота	27,60р.	64,40р.	50,60р.	27,60р.	—
Рвота	—	—	—	27,60р.	—
Боль/дискомфорт в животе	5,27р.	—	—	5,27р.	6,15р.
Гастроэнтерит	—	—	—	—	4,05р.
Запор	—	2,52р.	2,16р.	—	—
Центральная нервная система					
Головокружение	25,50р.	75,00р.	75,00р.	18,00р.	—
Головная боль	—	—	—	0,14р.	0,39р.
Падения	—	—	—	—	—
Парестезии	—	—	—	—	—
Гипокинезия	—	—	—	—	—
Сонливость	0,96р.	3,52р.	0,96р.	1,76р.	—
Спутанность сознания	—	—	—	—	—
Галлюцинации	—	—	—	—	—
Депрессия	—	—	—	—	13,95р.
Тревога	18,14р.	—	—	—	—
Бессонница	11,70р.	30,60р.	30,60р.	—	—
Сердечно-сосудистая система					
Обморок	—	—	—	0,77р.	—
Постуральная гипотензия	—	—	—	—	—
Ортостатическая гипотензия	—	—	—	—	—
Артериальная гипертензия	0,51р.	—	—	0,27р.	—
Мочеполовая система					
↑ диурез	—	—	—	—	—
Иммунологические					
Вирусные инфекции	—	—	—	5,20р.	—
Общие					
Усталость	—	—	—	—	—
Боль	—	—	—	0,22р.	—
Отёки голеней	—	—	—	—	—
Астения	—	—	—	—	—
Органов дыхания					
Фарингит	—	—	—	3,06р.	—
Органов зрения					
Ненормальное зрение	—	—	—	—	—
Костно-мышечная система					
Артралгия	—	—	—	—	4,73р.
Инфекции					
Гриппоподобные состояния	—	—	—	—	2,95р.
ИТОГО	86,68р.	176,04р.	159,32р.	89,90р.	32,22р.

Примечание. * — Мы сделали допущение, что все неблагоприятные лекарственные реакции разовьются в течение первых 6 мес. лечения.

** — Цены на препараты были взяты из базы данных [21] за март 2013 г., учитывалась минимальная стоимость 1 упаковки.

Стоимость препаратов сравнения

Средняя оптовая стоимость препаратов сравнения была получена из базы данных аналитической компании «ФармАналитик» за март 2013 г. (табл. 5) [22].

Таблица 5

Средняя оптовая стоимость препаратов сравнения [22]

Препарат	Доза, упаковка	Ср. цена за уп., руб.	Цена за 1 таблетку, руб.
Проноран®	табл. 50 мг №30	512,74	17,09
Мирапекс®	табл. 0,25 мг №30	563,73	18,79
	табл. 1 мг №30	2 137,02	71,23
Мирапекс® ПД	табл. 0,375 мг №10	273,12	27,31
	табл. 1,5 мг №30	3 242,50	108,08
	табл. 3 мг №30	6 472,47	215,75
Реквип Модутаб	табл. 2 мг №28	1 405,95	50,21
	табл. 4 мг №28	1 883,20	67,26
	табл. 8 мг №28	3 621,55	129,34
Азилект®	табл. 1 мг №30	4 805,88	160,20

Расчёт стоимости первого года терапии (табл. 6) показал:

- Проноран® — 29 787 руб.;
- Мирапекс® — 37 992 руб.;
- Мирапекс® ПД — 38 401 руб.;
- Реквип Модутаб — 46 008 рублей;
- Азилект® — 58 312 рублей.

Таблица 6

Расчёт стоимости подбора дозировок и монотерапии в течение 1 года лечения

Препарат	Недели терапии					1 год
	1	2	3	4	следующие 48	
Суточная доза, мг	50	100	150	150	250	
Проноран®, руб.	119,63	239,26	358,89	358,89	28 711,20	29 787,87
Суточная доза, мг	2	4	6	8	8	
Реквип Модутаб, руб.	351,47	470,82	822,29	905,38	43 458,24	46 008,20
Суточная доза, мг	0,375	0,75	1,5	1,5	1,5	
Мирапекс®, руб.	197,40	394,59	748,02	748,02	35 904,96	37 992,99
Суточная доза, мг	0,375	0,75	1,5	1,5	1,5	
Мирапекс® ПД, руб.	191,17	382,34	756,56	756,56	36 314,88	38 401,51
Суточная доза, мг	1	1	1	1	1	
Азилект®, руб.	1 121,40	1 121,40	1 121,40	1 121,40	53 827,20	58 312,80

Расчёт стоимости первого года терапии с учётом лечения побочных эффектов (табл. 7) показал:

- Проноран® — 29 874 руб.;
- Мирапекс® — 38 169 руб.;
- Мирапекс® ПД — 38 560 руб.;
- Реквип Модутаб — 46 098 руб.;
- Азилект® — 58 345 руб.

Таблица 7

Расчёт стоимости подбора дозировок и монотерапии в течение 1 года лечения с учётом лечения побочных эффектов

Показатели	Проноран®	Мирапекс®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб	Азилект®
1 год терапии, руб.	29 787,87	37 992,99	38 401,51	46 008,20	58 312,80
Побочные эффекты, руб.	86,68	176,04	159,32	89,90	32,22
ИТОГО, руб.	29 874,55	38 169,03	38 560,83	46 098,10	58 345,02

Эффективность препаратов сравнения

Были проанализированы данные клинических исследований: пирибедил [5], прамипексол [4], ропинирол [8], разагилин [6]. Сравнительная эффективность показана в табл. 8.

Таблица 8

Эффективность препаратов сравнения

Показатели	Проноран®	Мирапекс®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб	Азилект®
UPDRS часть II	-1,2	-2,4	-2,1	0,1	-0,86
UPDRS часть III	-4,9	-6,4	-6,1	-0,4	-1,88
Общая оценка UPDRS II + III	-6,1	-8,8	-8,2	-0,3	-2,74
Отвечившие на терапию, %	42	63,8	66,7	64	64
Источники	Rascol O. et al., 2006 [5]	Poewe W. et al., 2011 [4]	Poewe W. et al., 2011 [4]	Stocchi F. et al., 2008 [8]	Rascol O. et al., 2011 [6]

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

Анализ эффективности затрат

При анализе эффективности затрат (CEA) мы получили, что препарат Мирапекс® ПД имеет наименьший показатель CER равный 57 572 рублей, т.е. доминирует (табл. 9).

Таблица 9

Анализ эффективности затрат (CEA) препаратов сравнения

Показатели	Проноран®	Мирапекс®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб	Азилект®
Стоимость 1 года, руб.	29 787	37 992	38 401	46 008	58 312
Отвечившие на терапию	0,420	0,638	0,667	0,640	0,640
CER, руб.	70 921	59 548	57 572	71 887	91 112
Результат	—	—	доминирует	—	—

Анализ полезности затрат

При анализе полезности затрат (CUA) мы получили, что препарат Мирапекс® имеет наименьший показатель CUR равный 4 317 рублей (табл. 10).

Таблица 10

Анализ полезности затрат (CUA) препаратов сравнения

Показатели	Проноран®	Мирапекс®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб	Азилект®
Стоимость 1 года, руб.	29 787	37 992	38 401	46 008	58 312
Общая оценка UPDRS II + III, баллы	-6,1	-8,8	-8,2	-0,3	-2,74
CUR, руб.	4 883	4 317	4 683	153 360	21 281
Результат	—	доминирует	—	—	—

Оценка фармакоэкономической целесообразности

Анализ фармакоэкономической целесообразности показал, что все сравниваемые препараты не превышают установленный «порог готовности общества платить» (wtR), равный в 2012 году 1 307 670 рублей (табл. 11).

Таблица 11

Оценка фармакоэкономической целесообразности препаратов сравнения

Показатели	Проноран®	Мирапекс®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб	Азилект®
wtR, руб., 2012 г.	1 307 670				
CER, руб.	70 921	59 548	57 572	71 887	91 112
Коэффициент: wtR/CER	18,44	21,96	22,71	18,19	14,35

Примечания. wtR — порог готовности общества платить; CER — показатель эффективности затрат.

Анализ чувствительности

CER. При пошаговом $\pm 5\%$ увеличении или уменьшении стоимости и эффективности до $\pm 25\%$ показатель CER изменялся линейно. Препарат Мирапекс® ПД оставался наиболее затратно-эффективным (табл. 12 и рис. 2).

Таблица 12

Анализ чувствительности показателей эффективности затрат (CER)

CER	Проноран®	Мирапекс®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб	Азилект®
-25%	42 553р.	35 729р.	34 544р.	43 133р.	54 668р.
-20%	47 281р.	39 699р.	38 382р.	47 925р.	60 742р.
-15%	52 420р.	44 014р.	42 554р.	53 134р.	67 344р.
-10%	61 081р.	51 286р.	49 584р.	61 913р.	78 470р.
-5%	64 167р.	53 877р.	52 090р.	65 041р.	82 435р.
0%	70 921р.	59 548р.	57 572р.	71 887р.	91 112р.
5%	78 387р.	65 817р.	63 633р.	79 455р.	100 703р.
10%	86 682р.	72 782р.	70 367р.	87 863р.	111 360р.
15%	95 953р.	80 566р.	77 892р.	97 260р.	123 270р.
20%	106 382р.	89 323р.	86 359р.	107 831р.	136 669р.
25%	118 202р.	99 248р.	95 955р.	119 813р.	151 854р.

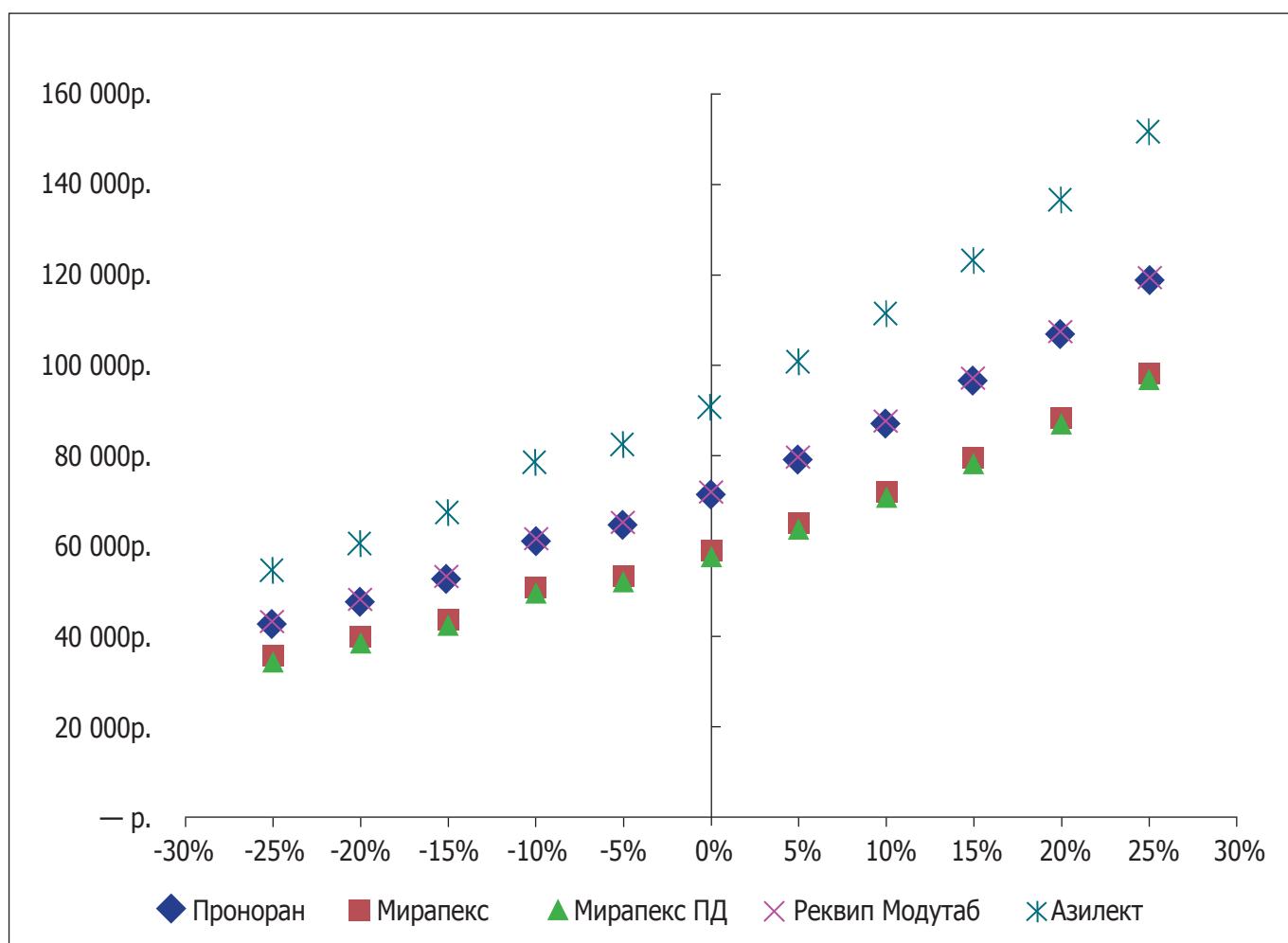


Рис. 2. Анализ чувствительности показателей эффективности и затрат (CER)

CUR. При пошаговом $\pm 5\%$ увеличении или уменьшении стоимости и полезности (утилитарности) до $\pm 25\%$ показатель CUR изменялся линейно. Препараты Мирапекс® и Мирапекс® ПД оставались наиболее утилитарно-эффективными (табл. 13 и рис. 3).

Таблица 13

Анализ чувствительности показателей полезности затрат (CUR)

CUR	Проноран®	Мирапекс®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб	Азилект®
-25%	2 930р.	2 590р.	2 810р.	92 016р.	12 769р.
-20%	3 255р.	2 878р.	3 122р.	102 240р.	14 188р.
-15%	3 609р.	3 191р.	3 461р.	113 353р.	15 730р.
-10%	4 206р.	3 718р.	4 033р.	132 080р.	18 329р.
-5%	4 418р.	3 906р.	4 237р.	138 754р.	19 255р.
0%	4 883р.	4 317р.	4 683р.	153 360р.	21 281р.
5%	5 397р.	4 772р.	5 176р.	169 503р.	23 522р.
10%	5 968р.	5 277р.	5 724р.	187 440р.	26 011р.
15%	6 607р.	5 841р.	6 336р.	207 487р.	28 793р.
20%	7 325р.	6 476р.	7 025р.	230 040р.	31 923р.
25%	8 139р.	7 195р.	7 805р.	255 600р.	35 470р.

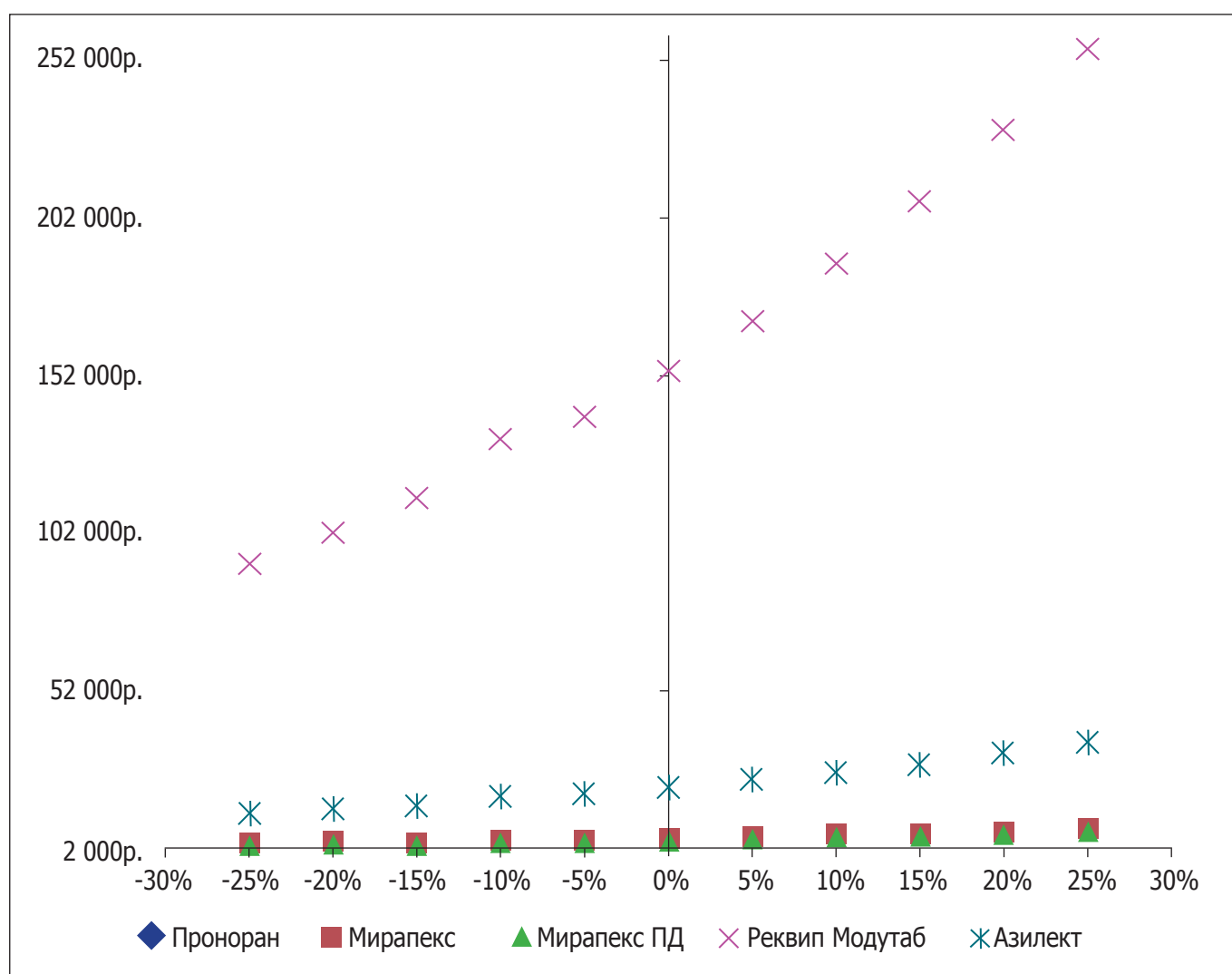


Рис. 3. Анализ чувствительности показателей полезности затрат (CUR)

Основные выводы

Фармакоэкономический анализ показал:

- Препарат Мирапекс® ПД имеет наименьший показатель эффективности затрат (CER) равный 57 572 рублей за одного пациента в год, ответившего на противопаркинсоническую терапию. Таким образом, препарат Мирапекс® ПД является наиболее эффективным противопаркинсоническим препаратом с клинико-экономической точки зрения. По показателю CER исследуемые препараты можно расположить в следующем порядке: Мирапекс® ПД → Мирапекс® → Проноран® → Реквип Модутаб → Азилект®;
- Препарат Мирапекс® имеет наименьший показатель полезности затрат (CUR) равный 4 317 рублей за снижение степени нарушения дневной активности и выраженности двигательных нарушений на 1 балл по шкале UPDRS. По показателю CUR исследуемые препараты можно расположить в следующем порядке: Мирапекс® → Мирапекс® ПД → Проноран® → Азилект® → Реквип Модутаб;
- Показатель CER всех 5-и изученных препаратов: Проноран®, Мирапекс®, Мирапекс® ПД, Реквип Модутаб и Азилект® более чем в 14—22 раз меньше установленного «порога готовности общества платить», поэтому эти препараты могут быть рекомендованы для применения в системе государственного возмещения;
- Анализ чувствительности подтвердил полученные результаты.

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

Ограничения исследования

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

- в расчётах были использованы данные клинических исследований оригинальных препаратов, что не позволяет перенести их на генерические — нет взаимозаменяемости результатов исследований, в том числе, доказанной фармацевтической и терапевтической эквивалентности;
- отсутствие прямых сравнительных рандомизированных слепых контролируемых клинических исследований затрудняет интерпретацию полученных результатов;
- краткосрочность клинических исследований (не более 2-х лет) не позволяет определить влияние фармакотерапии на развитие моторных лекарственных флуктуаций;
- полученные результаты не отображают популяцию больных в «реальном мире».

Конфликт интересов

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

Литература

1. *Fahn S., Elton R. et al.* Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Recent developments in Parkinson's disease. In: McMillan Healthcare Information. S. Fahn, C. Marsden, D. Calne et al. 1987.
2. *Hauser R. et al.* Randomized, Double-Blind, Multicenter Evaluation of Pramipexole Extended Release Once Daily in Early Parkinson's Disease. // *Movement Disorders*. Vol. 25, No. 15, 2010, pp. 2542—2549.
3. IMS Health, 2012 г., <http://www.imshealth.com>.
4. *Poewe W., Rascol O., Barone P., Hauser R.A., Mizuno Y., Haaksma M., Salin L., Juhel N., Schapira A.H.V.* Extended-release pramipexole in early Parkinson disease. *Neurology*, 2011;77:759—766.
5. *Rascol O., Dubois B., Caldas A.C., Senn S., Signore S.D., Lees A.* Early Piribedil Monotherapy of Parkinson's Disease: A Planned Seven-Month Report of the REGAIN Study. // *Movement Disorders*. Vol. 21, No. 12, 2006, pp. 2110—2115.
6. *Rascol O., Fitzer-Attas C.J., Hauser R., Jankovic J., Lang A., Langston J.W., Melamed E., Poewe W., Stocchi F., Tolosa E., Eyal E., Weiss Y.M., Olanow C.W.* A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. // www.thelancet.com/neurology Vol 10 May 2011.
7. *Schade R., Andersohn F., Suissa S., et al.* Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356 (1): 29-38. on-line: <http://www.abbmcertification.org/inc/assets/articles/Dopamine%20Agonists%20and%20the%20Risk%20of%20Cardiac%20Valve%20Regurgittion.pdf>.
8. *Stocchi F., Hersch B.P., Scott B.L., Nausieda P.A., Giorgi L.; Ease-PD Monotherapy Study Investigators.* Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. // *Curr Med Res Opin*. 2008 Oct;24(10):2883-95.
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. Болезнь Паркинсона / Левин О.С., Фёдорова Н.В. — 3-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 353 с.: ил.
11. 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.
12. Левин О.С., Докадина Л.В. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона // *Неврологический журнал*, 2005 г., №5.
13. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и системы доставки лекарств: особенности фармакокинетики и клиническая эффективность // Ю.Б. Белоусов, В.М. Буман, С.Б. Ерофеева, М.В. Леонова, О.А. Манешина, М.А. Мухина, А.Б. Строк. — М.: Литтера, 2011. — 656 с. (Серия «Практические руководства»).
14. О производстве и использовании валового внутреннего продукта (ВВП) за 2011 год. Федеральная служба государственной статистики, 2013 г. <http://www.gks.ru>.
15. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001-2002.
16. Регистр лекарственных средств России® РЛС® [Электронный ресурс]. URL: <http://www.rlsnet.ru>.
17. Справочная система — Drug Information Online. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.drugs.com/pro/azilect.html>.
18. Справочная система — Drug Information Online. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.drugs.com/pro/mirapex.html>.
19. Справочная система — Drug Information Online. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.drugs.com/sfx/mirapex-er-side-effects.html>.
20. Справочная система — Drug Information Online. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.drugs.com/sfx/requip-xl-side-effects.html>.
21. Справочная система о наличии лекарств в аптеках г.Москвы — Медлюкс. [Электронный ресурс]. URL: www.medlux.ru. Дата обращения: март 2013.
22. Справочная система об оптовых предложениях лекарств. — ФармАналитик. [Электронный ресурс]. URL: <http://fbr.info/>. Дата обращения: март 2013.
23. Справочник VIDAL. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.vidal.ru>.
24. Фёдорова Н.В. Применение прамипексола немедленного и постепенного высвобождения на разных стадиях болезни Паркинсона // *Нервные болезни*, №1, 2012 г., стр. 18-23.
25. 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.
26. 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.
27. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серник В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика*. 2009; №4: с.10-13.

Анализ минимизации затрат терапии в схемах первой линии терапии ВИЧ-инфекции рилпивирином и ралтегравиром

Белоусов Ю.Б.¹, Афанасьева Е.В.², Белоусов Д.Ю.², Ефремова Е.А.²

¹— Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

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

Введение

Несмотря на все достижения современной медицины, ВИЧ-инфекция остаётся для человечества недугом, продолжающим уносить жизни людей на нашей планете и являющимся тяжёлым экономическим бременем для экономик государств и мира в целом. В настоящее время в мире проживает около 34 млн. человек с ВИЧ-инфекцией [1].

Согласно последним данным Федерального научно-методологического центра по профилактике и борьбе со СПИДом общее число ВИЧ-инфицированных россиян, зарегистрированных в Российской Федерации до 1 ноября 2012 г. составило 703 781 человек (по данным, сообщенным территориальными центрами по профилактике и борьбе со СПИД на 22 ноября 2012 г.). В целом по стране в 2012 г. наблюдалось ухудшение эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции. В первом полугодии 2012 г. уменьшилось только количество выявленных ВИЧ-инфицированных среди медицинских работников, во всех остальных группах населения наблюдался быстрый рост числа больных [8].

Очевидно, что показатели заболеваемости в России находятся в некотором противоречии с общемировыми тенденциями, отмечаемыми экспертами UNAIDS [1], которые прогнозируют к 2015 году достижение «нулевых показателей»: ноль новых инфицированных и ноль смертей от болезней, связанных со СПИДом.

Одним из определяющих факторов изменения эпидемиологической ситуации является назначение антиретровирусной (АРВ) терапии. Современные

методы лечения позволили перевести заболевание ВИЧ-инфекцией из разряда фатальных в хронические, тем самым позволив миллионам людей вести нормальный образ жизни. Ввиду того, что АРВ терапия требует пожизненного лечения, помимо гарантированной эффективности всё большую важность приобретают показатели безопасности и удобства применения, которые увеличивают приверженность к терапии и, тем самым, позволяют прогнозировать более благоприятный исход лечения.

Среди препаратов, вышедших на рынок за последние годы, наибольший интерес с точки зрения высокой эффективности и хорошей переносимости представляют ралтегравир (Исентресс®, компании Merk Sharp & Dohme B.V.) и рилпивирин (Эдурант®, компании Janssen) предназначенные для лечения инфекции вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1).

Так как в настоящий момент нет прямых сравнительных исследований данных препаратов существует возможность использования мета-анализа, который позволяет объединить результаты различных исследований для дальнейшего сравнительного анализа. В целях сопоставления эффективности ралтегравира и рилпивирина в рамках данного исследования были рассмотрены результаты сравнительных исследований препаратов ралтегравир (*Markowitz et. al.*, 2007 [4], *Lennox et. al.*, 2009 [5]) и рилпивирин (*Molina et. al.*, 2011 [6], *Cohen et. al.*, 2011 [7]) с «золотым стандартом» терапии ВИЧ-инфекции — комбинации 2-х нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) и эфавиренза.

Таблица 1

Исследования и результаты 48 недель

Исследование	Препарат	Доза	Численность выборки	Вирусная нагрузка < 50 копий/мл	
Markowitz[4]	Ралтегравир	400 мг (2 раза в день)	41	36/41	87,8%
	Эфавиренз	600 мг (1 раз в день)	38	33/38	86,8%
Lennox [5]	Ралтегравир	400 мг (2 раза в день)	263	241/263	91,6%
	Эфавиренз	600 мг (1 раз в день)	258	230/258	89,2%
Molina [6]	Рилпивириин	25 мг (1 раз в день)	346	287/346	83,0%
	Эфавиренз	600 мг (1 раз в день)	344	275/344	80,0%
Cohen [7]	Рилпивириин	25 мг (1 раз в день)	334	287/334	85,9%
	Эфавиренз	600 мг (1 раз в день)	332	273/332	82,2%

Проведённый мета-анализ позволил выявить общие черты дизайна, подбора пациентов, оценки эффективности и безопасности:

- пациенты с ВИЧ-1 инфекцией старше 18 лет, со средним возрастом 36-37 лет, долей женщин 10-28%;
- пациенты ранее нелеченные с подтверждённой чувствительностью к НИОТ;
- вирусная нагрузка более 5000 копий в мл, сходное распределение больных по вирусной нагрузке;
- общий критерий эффективности — вирусная нагрузка менее 50 копий в мл к 48 неделе терапии;
- оценка числа CD4 клеток;
- схожая оценка безопасности, в том числе, по серьёзным побочным эффектам 2 степени и выше, а также изменению липидного профиля.

Исходя из данных эффективности по результатам исследований, препараты ралтегравир и рилпивириин, применяемые в суточных дозах 800 и 25 мг, соответственно, в дополнение к различной базисной терапии 2-мя НИОТ равноэффективны препарату эфавиренз в суточной дозе 600 мг также в дополнение к различной базисной терапии 2-мя НИОТ по критерию эффективности, представленному в доле больных, достигших уровня вирусной нагрузки ниже 50 копий в мл к 48 неделе терапии. При этом эффективность эфавиренза находится в диапазоне 83—89,1%, ралтегравира — 88—91,6%, рилпивирина — 83—86%.

Цель исследования

Проведение фармакоэкономического анализа антиретровирусной терапии (АРВТ) больных ВИЧ-инфекцией рилпивирином и ралтегравиром.

Метод фармакоэкономического анализа

В данном исследовании в качестве клинико-экономического метода был использован анализ «минимизации затрат» (СМА — cost-minimization analysis). Для расчёта показателя разницы затрат использовалась следующая формула [2]:

$$CMA = C_1 - C_2$$

где

СМА — показатель разницы затрат;

C_1 — затраты на лекарственные средства при применении первого метода;

C_2 — затраты на лекарственные средства при применении второго метода.

В данном анализе были использованы только затраты на лекарственные средства (АРВ терапия), так как было принято допущение, что остальные затраты для данной группы пациентов сопоставимы.

Результаты анализа

Оценка прямых затрат на лекарственную терапию ралтегравиром и рилпивирином отражена в табл. 2.

Таблица 2

Расчёт стоимости препаратов сравнения

МНН	Торговое наименование	Цена за упаковку, руб. (с НДС)	Суточная стоимость, руб. (с НДС)	СМА-анализ, руб.
Рилпивириин	Эдурент® 25мг №30	25 850,00	861,67	доминирует
Ралтегравир	Исентресс® 400 мг №60	38 286,04	1 276,20	—
Разница				414,53

Примечание. МНН — международное непатентованное название.

В соответствии с данными Государственного реестра предельных отпускных цен [3] по состоянию на 18.02.2013 года предельная цена без НДС препарата ралтегравир в форме выпуска таблетки, покрытые плёночной оболочкой 400 мг №60 составляет 34 805,49 руб. (дата регистрации — 14.02.2011). Соответственно, с учётом НДС 10% суточная стоимость препарата ралтегравир в дозе 800 мг составляет 1 276,20 руб.

В соответствии с данными компании Janssen цена без НДС препарата рилпивирин в форме выпуска таблетки 25 мг №30 составляет 23 500 руб. Соответственно, с учётом НДС 10% суточная стоимость препарата рилпивирин в дозе 25 мг составляет 861,67 руб.

Вывод

Таким образом, применение препарата рилпивирин в суточной дозе 25 мг вместо препарата ралтегравир в суточной дозе 800 мг в дополнение к различной базисной терапии 2-мя НИОТ у пациентов с ВИЧ-1-инфекцией, которым впервые назначается АРВТ по схемам высокоактивной терапии, позволит сохранить 151 303, 45 руб. в год (365 дней) на 1 пациента.

Анализ чувствительности показал, что при увеличении цены препарата рилпивирин на 10%, рилпивирин остается доминирующей альтернативой при сравнении с ралтегравиром.

Литература

1. Доклад UNAIDS 2011. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216_WorldAIDSday_report_2011_ru.pdf
2. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001-2002.
3. Государственный реестр предельных отпускных цен. 18.02.2012 <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
4. Markowitz M., Nguyen B.Y., Gotuzzo E., et al. Rapid and Durable Antiretroviral Effect of the HIV-1 Integrase Inhibitor Raltegravir as Part of Combination Therapy in Treatment-Naive Patients With HIV-1 Infection: result of 48-week controlled study. J. Acquir. ImmuneDefic/ syndr., 46, 125-133.
5. Lennox J.L., DeJesus E., Lazzarin A., et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. Lancet 2009; 374:796—806.
6. Molina J.M., Cahn P., Grinsztejn B. et al. Efficacy and safety of TMC278 (rilpivirine) versus efavirenz at week 48 in treatment-naive, HIV-1 infected patients: results from a Phase III randomised, controlled trial (ECHO). Lancet 2011; 378:238—246.
7. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B et al. Efficacy and safety of TMC278 (rilpivirine) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naive, HIV-1 infected patients in THRIVE, a randomized double-blind Phase III trial. Lancet 2011; 378:229—237.
8. Сайт Федерального научно-методологического центра по профилактике и борьбе со СПИДом. <http://www.hivrussia.org/>

Фармакоэкономические аспекты поддерживающей терапии бронхиальной астмы ингаляционными кортикостероидами

Рудакова А.В.

Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия

Бронхиальная астма (БА) является причиной около 250 тыс. летальных исходов в мире ежегодно [1]. В связи с этим, адекватная терапия БА — одна из важнейших проблем здравоохранения. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС) — основа поддерживающей терапии БА. Как показало российское клиническое испытание CFOR258DRU01, наи-

более часто в клинической практике назначаются беклометазон (71,7% пациентов), будесонид (14,7% пациентов) и флутиказон (13,6% пациентов) [2]. При назначении в терапевтически эквивалентных дозах (табл. 1), препараты данного класса характеризуются близкой эффективностью и переносимостью.

Таблица 1

Терапевтически эквивалентные дозы ингаляционных глюкокортикостероидов у взрослых пациентов с БА [1]

Препарат	Низкая суточная доза, мкг	Средняя суточная доза, мкг	Высокая суточная доза, мкг
Беклометазона дипропионат	200-500	<500-1000	<1000-2000
Будесонид	200-400	<400-800	<800-1600
Циклесонид	80-160	<160-320	<320-1280
Флунизол	500-1000	<1000-2000	<2000
Флутиказона пропионат	100-250	<250-500	<500-1000
Мометазона фураат	200-400	<400-800	<800-1200
Триамцинолона ацетонид	400-1000	<1000-2000	<2000

Недавно появившийся на фармацевтическом рынке Российской Федерации ингаляционный ГКС циклесонид (Альвеско®) обладает рядом особенностей, прежде всего, малым размером ингалируемых частиц препарата, что позволяет при ингаляции обеспечить доставку ГКС в бронхи до уровня мелких дыхательных путей и, тем самым, обеспечить более надёжный контроль воспалительного процесса на этом уровне [3].

При этом эффективность циклесонида, применяемого однократно в сутки, сравнима с эффективностью других ингаляционных ГКС, применяемых дважды в сутки [4]. Фактором, способствующим эффективности применения циклесонида один раз в сутки, является задержка его активного метаболита — дезциклесонида — в дыхательных путях вследствие формирования его внутриклеточного депо благодаря обратимой эстерификации (образованию эфиров жирных кислот) [5].

При внедрении в клиническую практику новых ингаляционных ГКС важное значение имеют фармакоэкономические аспекты терапии.

Целью данного исследования являлась фармакоэкономическая оценка назначения циклесонида взрослым пациентам с БА в Российской Федерации.

Материалы и методы

Сопоставимая клиническая эффективность циклесонида и других ингаляционных ГКС была продемонстрирована в систематическом обзоре [4]. В связи с равной клинической эффективностью и переносимостью ингаляционных ГКС, был проведён анализ минимизации затрат. Временной горизонт исследования — 1 год.

Предполагали, что доза беклометазона (Беклазон Эко Легкое Дыхание®) составляла 250 мкг 2 раза в сутки, будесонида (Пульмикорт® Турбухалер®) —

200 мкг 2 раза в сутки, флутиказона (Фликсотид®) — 125 мкг в сутки, циклесонида (Альвеско®) — 160 мкг 1 раз в сутки.

Несмотря на то, что в условиях клинических испытаний эффективность ингаляционных ГКС сопоставима, в условиях реальной клинической практики она может различаться в связи с различной приверженностью к лечению, которая, как показывают данные исследований, во многом определяется кратностью приёма препарата в сутки [6].

По данным систематического обзора, средняя приверженность к терапии препаратами, применяемыми один раз в сутки, составила 79%, при этом в случае использования препаратов 2 раза в сутки приверженность к терапии снизилась до 69%, хотя различия в приверженности к лечению не достигли уровня статистической достоверности [5]. Анализ применения мометазона фууроата 1 и 2 раза в сутки показал, что приверженность к лечению при увеличении частоты использования препарата снижалась на 3,8—4,6% [8]. Сравнение мометазона фууроата, назначаемого 1 раз в сутки, и беклометазона, назначаемого 2 раза в сутки, показала, что в первом случае приверженность пациентов к лечению была выше на 9,3% ($p > 0,001$) [9].

В исследовании *Williams et al.* было показано, что увеличение времени без поддерживающей терапии ингаляционными ГКС на 25% влечёт за собой увеличение частоты обусловленных обострениями БА го-

спитализаций в 2,01 раза [6]. Позже было показано, что отношение шансов обострения при тяжёлой БА составляет 0,61 (0,41—0,90) для комплаентных (принимающих более 75% назначенных доз) и некомплаентных пациентов [10].

Частота госпитализаций по поводу БА у комплаентных пациентов, получающих ингаляционные ГКС, была принята равной 16,4% за 1 год, в соответствии с результатами исследования *Авксентьевой М.В. и соавт.* [11]. Расчётный риск госпитализации для некомплаентных пациентов с учётом результатов исследования [10] составил 24,3% в год.

Расчёт средней частоты госпитализации пациентов с БА, получающих терапию ингаляционными ГКС, с учётом наличия как комплаентных, так и некомплаентных пациентов, приведён в табл. 2.

С учётом указанной выше частоты госпитализации для комплаентных и некомплаентных пациентов и предполагаемого уровня приверженности к терапии (79% для циклесонида и 69% для ингаляционных ГКС, назначаемых 2 раза в сутки), риск госпитализации при терапии циклесонидом составит 18,1% в год, а при терапии ингаляционными ГКС, назначаемыми 2 раза в сутки, — 18,8% в год.

Рассчитанная стоимость дня лечения одного пациента беклометазоном (Беклазон Эко Легкое Дыхание®), будесонидом (Пульмикорт® Турбухалер®), флутиказоном (Фликсотид), циклесонидом (Альвеско®) приведена в табл. 3.

Таблица 2

Расчётная частота обострений за год у пациентов, получающих терапию различными ингаляционными ГКС

Показатели	Ингаляционные ГКС, применяемые 1 раз в сутки (циклесонид)	Ингаляционные ГКС, применяемые 2 раза в сутки (беклометазон, будесонид, флутиказон)
Доля комплаентных пациентов, %	79	69
Частота обострений у комплаентных пациентов	$0,79 \times 0,164 = 0,130$	$0,69 \times 0,164 = 0,113$
Доля некомплаентных пациентов, %	21	31
Частота обострений у некомплаентных пациентов	$0,21 \times 0,243 = 0,051$	$0,31 \times 0,243 = 0,075$
Суммарная частота обострений у комплаентных и некомплаентных пациентов	$0,130 + 0,051 = 0,181$	$0,113 + 0,075 = 0,188$

Таблица 3

Стоимость терапии различными ингаляционными ГКС

Препарат	Упаковка	Средняя розничная цена (www.medlux.ru, апрель 2013), руб.	Кратность применения в сутки	Стоимость, руб./сут	Стоимость 1 года терапии, руб.
Беклазон Эко Легкое Дыхание®	250 мкг 200 доз	971,79	2	9,72	3547
Пульмикорт® Турбухалер®	200 мкг 100 доз	818,38	2	16,37	5974
Фликсотид®	125 мкг 60 доз	723,41	2	24,11	8801
Альвеско®	160 мкг 60 доз	901,00	1	15,02	5481

Затраты на терапию обострения БА, в соответствии с тарифом ОМС по г. Санкт-Петербургу на 2013 г., составляли 20 710,56 руб. (www.spboms.ru).

Суммарные затраты на терапию 1 пациента в течение года при назначении различных ингаляционных ГКС представлены в табл. 4.

Таблица 4

Затраты на терапию БА при назначении различных ингаляционных ГКС в расчёте на 1 пациента в год, руб.

Параметры	Ингаляционные ГКС			
	Беклометазон	Будесонид	Флутиказон	Циклесонид
Затраты на ингаляционные ГКС, руб.	3 547	5 974	8 801	5 481
Частота госпитализации в год, %	18,8	18,8	18,8	18,1
Затраты на терапию обострений, руб.	3 894	3 894	3 894	3 749
Общая величина затрат на лечение БА в течение года, руб.	7 441	9 868	12 695	9 230

Заключение

Проведённый анализ показал, что терапия циклесонидом пациентов с БА обеспечивает экономию по сравнению с терапией флутиказоном (на 27%) и

будесонидом (на 6%), что позволяет рекомендовать циклесонид к применению в реальной клинической практике.

Литература

1. Bateman E., Hurd S., Barnes P., et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary // Eur. Respir. J. 2008; 31: 143—178.
2. Открытое проспективное наблюдательное исследование эффективности и безопасности свободной комбинации Форадил Аэролайзера и ингаляционного глюкокортикостероида у больных с бронхиальной астмой. Протокол CFOR258DRU01. Статистический отчёт.
3. Nave R., Mueller H. From inhaler to lung: clinical implications of the formulations of ciclesonide and other inhaled corticosteroids International Journal of General Medicine 2013;6 99—107.
4. Manning P., Gibson P.G., Lasserson T.J. Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2008; (2): CD007031.
5. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н., Стулова О.Ю. Циклесонид (Альвеско®) в лечении больных бронхиальной астмой // РМЖ 2012; 6: 341-344.
6. Williams L.K., Pladevall M., Xi H., et al. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2004; 114(6): 1288-93.
7. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance // Clin. Ther. 2001; 23(8): 1296-310.
8. Price D., Robertson A., Bullen K., et al. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study // BMC Pulm. Med. 2010; 10: 1.
9. Friedman H.S., Urdaneta E., McLaughlin J.M., Navaratnam P. Mometasone furoate versus beclomethasone dipropionate: effectiveness in patients with mild asthma // Am. J. Manag. Care 2010; 16(7): e151-6.
10. Williams L.K., Peterson E.L., Wells K., et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence // J. Allergy Clin. Immunol. 2011; 128(6): 1185-1191.e2.
11. Авксентьева М.В., Ильина Н.И., Лазарева Н.Б., Омеляновский В.В. Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, М., 2010.

Сравнительная фармакоэкономическая оценка Зинфоро[™], Эдицина[™] и Зивокса[™] в терапии осложнённых инфекций кожи и мягких тканей

Куликов А.Ю., Комаров И.А.

Лаборатория фармакоэкономических исследований Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, г. Москва

Введение

По экспертным оценкам, ежегодно в Российской Федерации (РФ) осложнённые инфекции кожи и мягких тканей (оИКМТ) наблюдаются примерно у 700 тысяч пациентов. Некротическая форма рожи, флегмона, обширный абсцесс, тяжёлое течение фурункулёза, инфицированные хирургические раны, инфицированные язвы, а также невозможность перорального приёма антибактериальных препаратов предполагают системную парентеральную антибактериальную терапию.

Наиболее актуальными патогенами при осложнённых инфекциях кожи и мягких тканей являются *Staphylococcus aureus* (включая метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные штаммы [MRSA]) и *Streptococcus pyogenes*. Следует принять во внимание, что этиология оИКМТ может носить и полимикробный характер, включая грамотрицательных патогенов.

Возрастающая устойчивость возбудителей осложнённых инфекций кожи и мягких тканей к антибактериальным препаратам является глобальной проблемой. Эффективность лечения стафилококковых инфекций снижается вследствие широкого распространения в стационарах MRSA штаммов, которые устойчивы ко многим классам антибиотиков.

Инфекции, вызванные MRSA, имеют большое медицинское и социальное значение, так как сопровождаются более высокой летальностью и требуют больших материальных затрат на лечение. В стационарах РФ доля MRSA в структуре возбудителей оИКМТ в последние годы постоянно увеличивается и в среднем составляет 65% (от 5 до 90%) [1].

С учётом редкого появления новых молекул антибиотиков в последние десятилетия, создание эффективных препаратов из этой группы являет-

ся чрезвычайно актуальным. Именно таким событием является появление в РФ нового представителя цефалоспоринов — цефтаролина фосамила (Зинфоро[™]).

Цефтаролина фосамил (далее по тексту — цефтаролин) — это новый антибиотик широкого спектра действия, относящийся к классу цефалоспоринов и являющийся пролекарством, активный метаболит которого (цефтаролин) проявляет бактерицидную активность против грамположительных бактерий (в том числе, MRSA), штаммов *S. aureus* с промежуточной чувствительностью к ванкомицину и резистентных к макролидам *S. pyogenes*, а также к потенциальным грамотрицательным патогенам, включая *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*, не продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС).

Цефтаролин разработан для лечения пациентов с оИКМТ [2].

Зинфоро[™] выпускается в лекарственной форме «порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий», 600 мг (флакон). Зинфоро[™] вводится внутривенно в виде инфузии в течение 60 минут. Продолжительность терапии должна устанавливаться в зависимости от типа и тяжести инфекции, клинического ответа пациента на терапию [3]. Широкая распространённость оИКМТ и большие затраты на их лечение обуславливают необходимость проведения фармакоэкономических исследований в данной области с целью оптимизации лекарственного обеспечения населения.

При этом проведение фармакоэкономической оценки использования Зинфоро[™] в лечении оИКМТ представляется важным на основании имеющихся данных о возникновении резистентности у пациентов к другим антимикробным препаратам, используемым при лечении этого заболевания.

Также стоит отметить, что проблема резистентности является не единственным важным моментом. Имеющиеся на сегодняшний день альтернативные антимикробные средства, предназначенные для лечения взрослых пациентов с оИКМТ, имеют высокую вероятность развития побочных эффектов. Так, широко используемые в настоящее время в лечении оИКМТ ванкомицин и линезолид способны проявлять нефротоксическое действие, в то время как данный побочный эффект не характерен для цефтаролина [4]. Данные исследований показывают, что цефтаролин благодаря сочетанию анти-MRSA активности и активности в отношении грамотрицательных патогенов, может использоваться в монотерапии оИКМТ, в отличие от стандартных режимов комбинированной антибактериальной терапии [2]. Следовательно, внедрение в практику терапии оИКМТ новых высокоэффективных и безопасных антимикробных средств является актуальной задачей.

Цель исследования

Целью настоящего фармакоэкономического исследования является сравнение нового препарата Зинforo™ (цефтаролин) с уже используемыми в клинической практике альтернативными антимикробными средствами: Эдицин™ (ванкомицин) и Зивокс™ (линезолид) у взрослых пациентов с оИКМТ.

Задачи исследования

Для достижения поставленной цели последовательно решались следующие задачи:

1. Оценка затрат на диагностику, лечение и сопутствующую фармакотерапию пациентов с оИКМТ.
2. Расчёт стоимости основной лекарственной терапии с использованием препаратов Зинforo™, Эдицин™ и Зивокс™ в сравниваемых группах лечения пациентов с оИКМТ.
3. Проведение анализов эффективности затрат (СЕА) и «влияния на бюджет» (ВИА) для сравниваемых групп лечения пациентов с оИКМТ, на основании найденных в результате информационного поиска клинических исследований.
4. Расчёт стоимости достижения выбранных критериев эффективности в различных популяциях пациентов при терапии оИКМТ, в каждой сравниваемой группе лечения.

Методология и результаты исследования

В рамках модельного фармакоэкономического исследования была проведена оценка эффективности применения препарата Зинforo™ по сравнению с использованием Эдицина™ и Зивокса™ для лечения взрослых пациентов с оИКМТ. На основании диапазонов длительности курса терапии приве-

дённых в инструкциях по применению препаратов сравнения в качестве средней длительности лечения были взяты: для Зинforo™ — 9 дней, Эдицина™ — 10 дней; Зивокса™ — 12 дней.

В качестве критерия эффективности использовали значения достижения клинического ответа на лечение из расчёта на 1 пациента.

Была учтена частота достижения эффекта из расчёта для ITT (intention-to-treat) и CE (clinically evaluable) популяции.

Затем был проведён анализ прямых медицинских затрат с целью оценки итоговой стоимости терапии в сравниваемых группах лечения.

Следующими этапами исследования стало проведение:

- анализа эффективности затрат;
- анализа «влияния на бюджет».

Далее был проведён однофакторный анализ чувствительности, с целью определения устойчивости результатов исследования к изменениям в цене препаратов.

Все указанные этапы исследования были выполнены при помощи разработанной фармакоэкономической модели с использованием программного обеспечения MS Excel, 2010.

Анализ эффективности. На основании проведённого информационного поиска был выбран источник данных о сравнительной клинической эффективности для проведения фармакоэкономической оценки применения антибиотиков Зинforo™, Эдицин™ и Зивокс™ для лечения взрослых пациентов с оИКМТ.

В качестве источника данных о клинической эффективности был выбран мета-анализ рандомизированных контролируемых клинических исследований, выполненных контрактной исследовательской организацией Mapi Values в 2012 г. [4], т.к. он включает в себя оценку клинической эффективности Зинforo™ и альтернативных препаратов для лечения оИКМТ.

В рамках проведения анализа эффективности при лечении оИКМТ изучаемыми препаратами группы антибиотиков, в качестве критерия эффективности использовали значения достижения клинического ответа на терапию (табл. 1). Данный критерий эффективности применения сравниваемых лекарственных средств был использован вследствие того, что в ходе информационного поиска не были обнаружены более значимые с точки зрения клико-экономического анализа показатели (например, добавленные годы жизни [LYG] или добавленные годы жизни с оценкой их качества [QALY]) [5, 6].

Результаты, характеризующие клинический ответ пациентов с оИКМТ, на проводимую терапию были проанализированы для таких популяций пациентов как ITT (intention-to-treat) и CE (clinically evaluable).

В рамках ИТТ-популяции соответствующие значения были получены для общей когорты пациентов, включённых в начальный протокол клинического исследования [4].

Из данного начального протокола в процессе исследования была сформирована СЕ-популяция (ди-

агноз оИКМТ поставлен на основании клинических методов).

В рамках настоящего фармакоэкономического исследования выбранные критерии эффективности были проанализированы для обеих указанных групп пациентов.

Таблица 1

Результаты анализа эффективности для препаратов сравнения при лечении оИКМТ [4]

Критерий эффективности, % пациентов	Препараты сравнения		
	Цефтаролин	Ванкомицин	Линезолид
<i>ИТТ-популяция</i>			
Вероятность достижения клинического ответа на терапию, %	81,2	80,4	84,9
<i>СЕ-популяция</i>			
Вероятность достижения клинического ответа на терапию, %	89,5	90,2	94,3

На основании проведённого анализа эффективности препаратов сравнения можно предположить, что использование Зинforo™ при лечении пациентов с оИКМТ, позволяет достичь сравнимого клинического ответа на терапию по сравнению с использованием ванкомицина из расчёта на ИТТ-популяцию (различия статистически не достоверны). При этом результаты анализа указанных показателей в СЕ-популяции были сопоставимы по клинической эффективности и не имели статистически достоверных различий.

Анализ затрат. В ходе проведения фармакоэкономического исследования в качестве источника информации об использовании ресурсов здравоохранения был использован Стандарт специализированной медицинской помощи при абсцессе, фурункуле, карбункуле кожи, утверждённый Министрством здравоохранения 30 января 2013 г. Данный Стандарт при оИКМТ включает перечень услуг для диагностики и лечения таких пациентов, а также данные о сопутствующей фармакотерапии.

Затраты на диагностику и лечение пациентов рассчитывались исходя из прейскуранта на платные медицинские услуги клиник Первого МГМУ имени И.М. Сеченова на 2013 год, опубликованного на официальном сайте университета [7]. Цены на Эдицин™ и Зивокс™ были взяты как средние с учётом существующих форм выпуска из «Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включённые в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» по состоянию на апрель 2013 г. [8]. В случае с Зинforo™, была использована планируемая к подаче на регистрацию цена препарата. В качестве цены на лекарства, используемые в сопутствующей терапии или для коррекции побочных эффектов, были использованы зарегистрирован-

ные предельные отпускные цены, а для препаратов не входящих в перечень ЖВНЛС — средневзвешенные цены розничной аптечной сети г. Москвы (www.medlux.ru). Данный подход не отражается на ранжировании сравниваемых препаратов по показателю эффективности затрат, поскольку стоимость сопутствующей терапии и затрат на коррекцию конкретного побочного эффекта остаётся идентичной для сравниваемых терапевтических альтернатив.

Исходя из спектра активности сравниваемых препаратов и опыта клинических исследований моделировалась ситуация с использованием Эдицина™ и Зивокса™ в комбинации с антибиотиками, обладающими активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Так как частота использования различных схем в реальной российской клинической практике нам неизвестна, то в соответствии с Российскими национальными рекомендациями по лечению хирургических инфекций кожи и мягких тканей в фармакоэкономической модели были использованы в качестве комбинированной терапии оригинальные препараты левофлоксацин и цефоперазон/сульбактам в равных пропорциях [1].

Кроме анализа затрат на диагностику, лечение, основную и сопутствующую фармакотерапию и лечебную диету, итоговые значения стоимости терапии в сравниваемых группах были получены с учётом частоты возникновения побочных эффектов и затрат на их коррекцию. Данные о частоте возникновения побочных эффектов были взяты из клинических исследований, вошедших в мета-анализ по применению сравниваемых альтернативных препаратов [4]. Стоит отметить, что расчёт затрат был выполнен на одного пациента с оИКМТ. Таким образом, в результате проведённого анализа затрат были получены следующие результаты (табл. 2).

Таблица 2

Результаты анализа затрат при лечении оИКМТ из расчёта на одного пациента

Препараты сравнения	Затраты на основную фармакотерапию, руб.	Стоимость диагностики, лечения, а также лечебной диеты, руб.	Стоимость сопутствующей фармакотерапии и коррекции побочных эффектов, руб.	Итоговое значение для 1 пациента, руб.
Зинфоро™	37 530	13 528	26 939	77 997
Эдицин™	27 605	15 031	36 180	78 816
Зивокс™	61 177	18 037	38 679	117 893

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что использование Зинфоро™ приводит к меньшим затратам на лечение пациентов с оИКМТ, по сравнению с использованием Эдицина™ и Зивокса™. Это объясняется, прежде всего тем, что затраты на сопутствующую фармакотерапию и коррекцию побочных эффектов в группе Зинфоро™ оказались меньше по сравнению с аналогичными затратами в группе Эдицина™ и Зивокса™. Это объясняется лучшим профилем безопасности Зинфоро™ по сравнению с последними двумя альтернативами, что, как следствие, приводит к меньшим затратам на коррекцию побочных эффектов, возникающих при применении сравниваемых препаратов.

Анализ эффективности затрат (CEA – cost-effectiveness analysis). В ходе проведения фармакоэкономического исследования был выполнен CEA-анализ из расчёта лечения 1 пациента с оИКМТ.

CEA был выполнен из расчёта для 2-х групп пациентов: ИТТ- и СЕ-популяция. Поскольку временной

горизонт исследования не превышал 1 года, дисконтирование затрат не проводилось. Показатель эффективности затрат (CER — cost-effectiveness ratio) определялся по следующей формуле [9]:

$$CER = DC \div Ef$$

где

DC — (Direct Costs) — прямые медицинские затраты на лечение оИКМТ (антибиотик, сопутствующая фармакотерапия, коррекция побочных эффектов и т.п.), руб.;

Ef — (Effectiveness) — показатель эффективности медицинской технологии, выраженный в % вероятности достижения клинического ответа на терапию.

ИТТ-популяция. В ходе анализа эффективности затрат для ИТТ-популяции при терапии оИКМТ из расчёта на 1 пациента, были получены следующие результаты (табл. 3).

Таблица 3

Результаты анализа эффективности затрат при лечении препаратами сравнения оИКМТ из расчёта на 1 пациента (ИТТ-популяция)

Препараты сравнения	Прямые затраты, руб.	Клинический ответ*	CER, руб.	Результат
Зинфоро™	77 997	0,812	96 055	доминирует
Эдицин™	78 816	0,804	98 030	—
Зивокс™	117 893	0,849	138 860	—

Примечания. * — критерий эффективности (вероятность достижения клинического ответа на лечение);

CER — показатель эффективности затрат.

Данные результаты свидетельствуют о том, что Зинфоро™ является доминантной терапевтической альтернативой терапии оИКМТ по сравнению с препаратами Эдицин™ и Зивокс™.

СЕ-популяция. В ходе анализа эффективности затрат для СЕ-популяции из расчёта на 1 пациента были получены следующие результаты (табл. 4).

Таблица 4

Результаты анализа эффективности затрат при лечении препаратами сравнения оИКМТ из расчёта на 1 пациента (СЕ-популяция)

Препараты сравнения	Прямые затраты, руб.	Клинический ответ*	CER, руб.	Результат
Зинфоро™	77 997	0,895	87 147	доминирует
Эдицин™	78 816	0,902	87 379	—
Зивокс™	117 893	0,943	125 019	—

Примечания. * — критерий эффективности (вероятность достижения клинического ответа на лечение);
CER — показатель эффективности затрат.

Таким образом, в группе Зинфоро™ вероятность достижения клинического ответа на лечение из расчёта на 1 пациента с оИКМТ, ниже, чем у других сравниваемых альтернатив. При этом итоговое значение показателя эффективности затрат в группе Зинфоро™ характеризуется как наименьшее, по сравнению с соответствующими значениями в группах Эдицина™ и Зивокса™.

Анализ «влияния на бюджет» (BIA – Budget Impact Analysis) был выполнен из расчёта лечения 1 пациента с оИКМТ, с использованием препаратов Зинфоро™, Эдицин™ и Зивокс™.

В результате проведённого BIA-анализа были получены следующие итоговые значения (табл. 5).

Таблица 5

Результаты анализа «влияния на бюджет» при лечении препаратами сравнения из расчёта на одного пациента с оИКМТ

Препараты сравнения	Затраты в группе за 12 дней лечения, руб.	Δ по сравнению с Зинфоро™, руб.
Зинфоро™	77 997	—
Эдицин™	78 816	819
Зивокс™	117 893	39 896

На основании приведённых результатов BIA-анализа можно сделать вывод о том, что:

- Переход в лечении оИКМТ из расчёта на 1 пациента с Эдицина™ на Зинфоро™ позволяет сэкономить 819 руб.; показатель упущенных возможностей (число пациентов, которых можно было бы дополнительно пролечить на сэкономленные средства при расчёте на 1 пациента) при этом составляет 0,01.
- Переход в лечении из расчёта на 1 пациента с Зивокса™ на Зинфоро™ позволяет сэкономить 39 896 руб.; показатель упущенных возможностей при этом составляет 0,34.

Анализ чувствительности. Для того чтобы определить, будет ли использование Зинфоро™ столь же выгодным при другом соотношении цен на препараты, нами был проведён однофакторный анализ чувствительности (рис. 1). В качестве переменных величин были рассмотрены значения стоимости препаратов сравнения.

Анализ чувствительности показал, что использование Зинфоро™ остаётся экономически предпочтительной терапевтической альтернативой в случае снижения цены Зивокса™ до 65%, снижения цены Эдицина™ до 3%, или повышения цены Зинфоро™ до 2%.

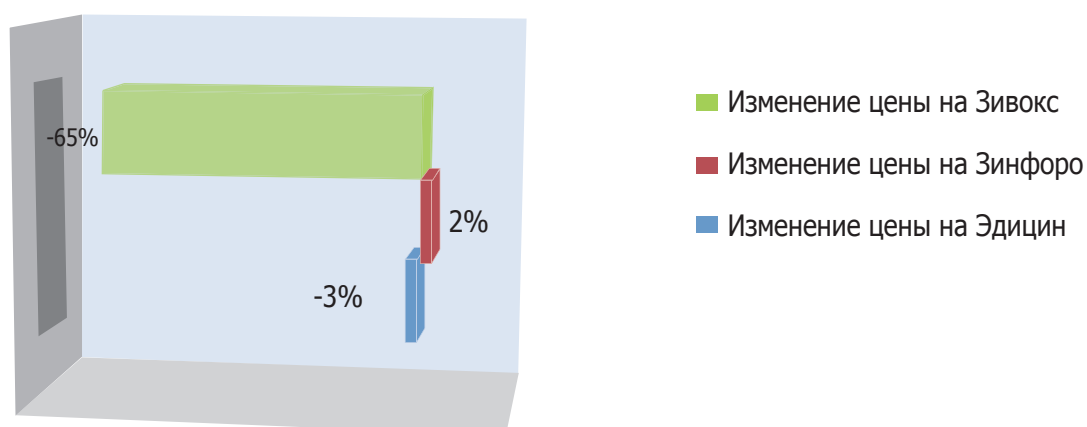


Рис. 1. Результаты анализа чувствительности

Результаты анализа чувствительности продемонстрировали относительную устойчивость выполненного фармакоэкономического анализа и стабильность полученных в результате данных к изменениям в цене препаратов.

Результаты исследования

Проведённый фармакоэкономический анализ дал следующие основные результаты:

1. стоимость лечения в условиях стационара 1 пациента с оИКМТ:

- 77 997 руб. в группе Зинфоро™;
- 78 816 руб. в группе Эдицина™;
- 117 893 руб. в группе Зивокса™.

2. По результатам проведённого анализа эффективности затрат при лечении в условиях стационара 1 пациента с оИКМТ, с использованием в качестве критерия эффективности достижение клинического ответа на лечение в ИТТ-популяции были получены следующие значения показателей эффективности затрат:

- 96 055 руб. в группе Зинфоро™;
- 98 030 руб. в группе Эдицина™;
- 138 860 руб. в группе Зивокса™.

3. При лечении в условиях стационара из расчёта на 1 пациента с оИКМТ, с использованием в качестве критерия эффективности достижения клинического ответа на лечение в СЕ-популяции были получены следующие значения показателей эффективности затрат:

- 87 147 руб. в группе Зинфоро™;
- 87 379 руб. в группе Эдицина™;
- 125 019 руб. в группе Зивокса™.

4. Анализ «влияния на бюджет при лечении оИКМТ каждым препаратом сравнения из расчёта на 1 пациента продемонстрировал следующие результаты:

- переход в лечении с Эдицина™ на Зинфоро™ позволяет сэкономить 819 руб.; показатель упущенных возможностей при этом составляет 0,01;
- переход с Зивокса™ на Зинфоро™ позволяет сэкономить 39 896 руб.; показатель упущенных возможностей при этом составляет 0,34.

Основные выводы

- Результаты клинических исследований показывают высокую клиническую эффективность монотерапии цефтаролином при лечении оИКМТ по сравнению со стандартной комбинированной терапией, в том числе вызванными такими «проблемными» патогенами, как MRSA, *S. aureus* с пониженной чувствительностью к ванкомицину и не чувствительных к линезолиду *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes* и др.
- С точки зрения анализа эффективности затрат применение Зинфоро™ для лечения оИКМТ, является предпочтительным по сравнению с использованием Эдицина™ или Зивокса™ как для ИТТ-, так и для СЕ-популяций.
- Согласно результатам анализа «влияния на бюджет», переход в лечении оИКМТ с Эдицина™ на Зинфоро™ из расчёта на 1 пациента позволяет сэкономить 819 руб.; показатель упущенных возможностей при этом составляет 0,01. Переход в лечении с Зивокса™ на Зинфоро™ из расчёта на 1 пациента позволяет сэкономить 39 896 руб.; показатель упущенных возможностей при этом составляет 0,34.

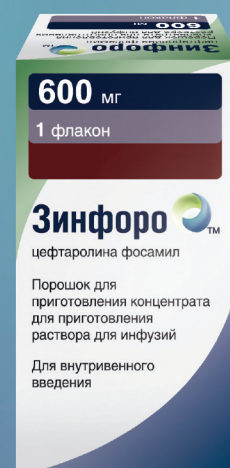
Литература

1. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Под редакцией академика РАН и РАМН В.С. Савельева. Российское общество хирургов. Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям. Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Ассоциация флебологов России. 2009 г.- 89с.
2. *Corey R.G. et al.* Integrated Analysis of CANVAS 1 and 2: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Studies to Evaluate the Safety and Efficacy of Ceftazoline versus Vancomycin plus Aztreonam in Complicated Skin and Skin-Structure Infection // *Clinical Infectious Diseases* 2010; 51 (6): 641-650.
3. <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImgMZ.aspx?idReg=34554&page=1&t=grlsView>
4. Mapi Values (Zinforo™ (ceftazoline fosamil) versus other empiric initial IV antibiotics for Complicated Skin and Soft Tissue Infections and Community-acquired Pneumonia – A Network Meta-Analysis Technical Report).
5. Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Арина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: Медицина, 2011. 128 с.
6. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Комаров И.А. Методология проведения анализа «затрат» при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика*. 2011. №3. С.3-6.
7. <http://www.mma.ru/medicine/patient/dfgdf.html>.
8. <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
9. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Арина Е.Е. Фармакоэкономика сахарного диабета второго типа. М.: МИА, 2011. 352 с.



Зинфоро™ — новый цефалоспорин с расширенной грамположительной активностью:

- анти-MRSA активность при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей¹
- активен в отношении проблемных штаммов *S.pneumoniae* при внебольничной пневмонии²



Регистрационное удостоверение: ЛП-001912 от 20.11.2012.

Торговое название: Зинфоро™ (Zinforo™)

Международное непатентованное название: цефтаролина фосамил.

ПОКАЗАНИЯ. Препарат Зинфоро™ показан для лечения у взрослых следующих инфекций:

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными штаммами следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (включая метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* и *Morganella morganii*;
- внебольничная пневмония, вызванная чувствительными штаммами следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Streptococcus pneumoniae* (включая случаи, сопровождающиеся бактериемией), *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные штаммы), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* и *Escherichia coli*.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к цефтаролина фосамилу или L-аргинину. Повышенная чувствительность к любому антибактериальному средству, имеющему бета-лактамную структуру (например, цефалоспорином, пенициллинам или карбапенемам). Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) ≤ 30 мл/мин) или терминальная стадия почечной недостаточности. Детский возраст до 18 лет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Судорожный синдром в анамнезе.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Наиболее частыми нежелательными реакциями, развившимися у $\geq 3\%$ больных, получавших цефтаролин, были диарея, головная боль, тошнота и зуд, и были обычно слабо или умеренно выраженными.

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с инструкцией по медицинскому применению.

Литература:

1. Louis D. Saravolatz, Gary E. Stein, and Leonard B. Johnson. Ceftaroline: A Novel Cephalosporin with Activity against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clinical Infectious Diseases 2011;52(9):1156–1163.
2. David J. Farrell, Mariana Castanheira, Rodrigo E. Mendes, Helio S. Sader, and Ronald N. Jones. In Vitro Activity of Ceftaroline Against Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*: A Review of Published Studies and the AWARE Surveillance Program (2008–2010). Clinical Infectious Diseases 2012;55(S3):S206–14.

Аудит закупок лекарственных средств для Московской области: 2008—2012 гг.

Малаев М.Г.

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

Организация эффективно действующей системы обеспечения медицинских организаций лекарственными средствами, необходимыми для оказания медицинской помощи, невозможна без оперативного предоставления органам управления данными, необходимых для принятия административных решений. Выполненная работа показала возможность проведения анализа закупок лекарственных средств как по данным, предоставляемым медицинскими организациями, так и по данным, получаемым из других официальных источников, в том числе с официальных сайтов.

Введение

С каждым годом всё актуальнее становится необходимость создания государственной системы «лекарственной» безопасности. Актуальность проблемы определяется, с одной стороны, динамическим ростом фарминдустрии, обеспечивающим создание и продвижение на рынок огромного количества новых медикаментов, содержащих химические вещества, обладающие мощными биологическими эффектами. Появление на фармацевтическом рынке новых лекарственных средств сопровождается не только увеличением затрат финансовых средств на приобретение медикаментов, но и ростом числа случаев осложнений фармакотерапии, требующих экстренных госпитализаций или являющихся причиной летальных исходов пациентов, принимавших медикаменты. С другой стороны, по данным аналитического агентства DSM Group, импорт занимает около 85% от общей суммы закупок для государственных нужд, в том числе в госпитальном сегменте фармацевтического рынка — 70% (115 млрд. рублей в год), в так называемой «программе дополнительного лекарственного обеспечения» — 86% (65,5 млрд. рублей в год) [1].

Ситуация осложняется также тем, что часто выявляются случаи закупок за счёт бюджета или средств ОМС дорогих лекарственных средств, не имеющих доказанного терапевтического действия, а также биологически активных добавок к пище и другой продукции, не имеющей никакого отношения к лекарственным средствам [2].

Новые законодательные и нормативные документы существенно изменили требования к порядку формирования и к структуре территориальных программ оказания медицинской помощи гражданам. С 2013 года становится обязательным описание

порядков и условий лекарственного обеспечения при оказании медицинской помощи с учётом видов и условий оказания медицинской помощи, утверждённых Минздравом РФ порядков и стандартов медицинской помощи, а также сбалансированности финансового обеспечения Программы госгарантий в целом. Законом «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» к полномочиям территориальных фондов ОМС отнесено осуществление контроля над расходами медицинских организаций, в том числе расходами на приобретение лекарственных средств (ст. 35). При ведении персонифицированного учёта сведений о медицинской помощи, оказанной застрахованным лицам, должен осуществляться сбор, обработка, передача и хранение сведений о применённых при оказании медицинской помощи лекарственных препаратах (ст. 44).

Для выполнения требований, установленных нормативными и законодательными документами, каждая медицинская организация должна за счёт ограниченных финансовых средств обеспечить закупку хотя бы минимального ассортимента медикаментов, необходимых для оказания медицинской помощи в соответствии с Программой госгарантий.

Для того чтобы разработать минимально необходимый для оказания медицинской помощи ассортимент лекарственных средств, необходимо, прежде всего, провести комплексный ретроспективный анализ проведённых закупок медикаментов в конкретной медицинской организации. Сочетание статистических видов анализа с анализом эффективности затрат (CEA — Cost Effectiveness Analysis) и другими аналогичными видами фармакоэкономических анализов, позволяет получать качественные и количественные характеристики ассортимента приобретаемых медикаментов, а также использования имеющихся финансовых ресурсов.

Однако в настоящее время в медицинских организациях крайне редко встречаются специалисты, способные провести хотя бы самый простой АВС-анализ затрат финансовых средств, а большинство организаторов здравоохранения не могут правильно интерпретировать результаты этого анализа.

Настоящее исследование ассортимента лекарственных средств, приобретённых для обеспечения медицинской помощи, оказываемой гражданам при лечении в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях, проводилось на территории Московской области.

Методология исследования

С целью получения необходимых для исследования данных был применён аудит. Аудит, в отличие от других методов проверок, проводимых в виде ревизии или надзора, является проверкой, проводимой по желанию проверяемой стороны. Целью аудиторской проверки является не наказание, а оказание помощи в выявлении и решении проблем, имеющих в проверяемой организации.

В качестве объектов для проведения различных видов анализа использовались базы данных о медикаментах, поступивших в аптеки медицинских организаций, а также товарные накладные и спецификации к контрактам, заключённым с фармацевтическими организациями на поставку медикаментов по итогам проведённых торгов. Вся поступающая информация проверялась на достоверность и, в случае выявления ошибок, возвращалась в медицинскую организацию или оперативно исправлялась по согласованию с ответственным лицом проверяемой организации. Информация о закупках лекарственных средств медицинскими организациями собиралась также с официальных сайтов администраций муниципальных образований. Анализировались данные о медикаментах, выданных по рецептам в пунктах отпуска отдельным категориям граждан. В качестве дополнительной информации использовались данные о заболеваниях, послуживших поводом для оказания медицинской помощи в стационарных и амбулаторных условиях, а также данные о кассовых расходах медицинских организаций на приобретение медикаментов и перевязочных средств.

Для ускорения обработки вся первичная информация принималась преимущественно на электронных носителях и, при необходимости, реформировалась в таблицы MS Excel. С целью стандартизации данных в качестве классификатора использовался Государственный реестр лекарственных средств (Госреестр ЛС). Каждая товарная позиция идентифицировалась по международному не защищённому патентом наименованию (МНН) и фармакологической группе (ФГ). В связи с тем, что в Госреестре ЛС МНН и группировочное название

указывается в одном столбце, при обработке данных нами также не проводилось разделение этих понятий. Дополнительно отмечалось включение данного лекарственного средства хотя бы в один из Стандартов медицинской помощи, утверждённых приказами Минздравсоцразвития России и рекомендованных для использования руководителям учреждений здравоохранения. Для быстрого определения наличия у приобретённых лекарственных средств доказанного клинического действия, делалась отметка о наличии информации о данном лекарственном средстве в ежегодно выпускаемом «Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств». Отмечалось также включение приобретённого лекарственного средства в действующий на момент закупки перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств или лекарственных препаратов (ПЖВЛС/ПЖНВЛП). Указывалась цена, зарегистрированная в «Государственном реестре предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включённые в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов», а также максимально возможная на территории области оптовая и розничная цена потребительской упаковки. Максимально возможная цена потребительской упаковки формировалась с учётом предельного размера оптовых и розничных надбавок, установленных постановлениями Правительства Московской области на момент проведения закупок. Дополнительно рассчитывалась фактическая и максимально возможная цена единицы товара (таблетка, ампула, флакон и пр.), включённого в потребительскую упаковку, произведённую производителем продукции.

В результате обработки представленной медицинскими организациями информации в среде программы MS Excel создавался так называемый «формулярный» перечень лекарственных средств, содержащий в 18 столбцах детализированную информацию о приобретённой торговой позиции в стандартизированном виде. Использование математических, статистических, текстовых и прочих функциональных возможностей программы MS Excel позволяло проводить различные виды анализа представленных данных, а также получать результаты в виде таблиц различной степени сложности построения. Все результаты выполненной работы предоставлялись руководителю медицинской организации в комплекте со справочными, нормативными и информационными материалами, необходимыми для организации деятельности формулярной системы обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи.

В зависимости от условий оказания медицинской помощи, имеющихся финансовых и кадровых ресурсов, а также задач, решаемых медицинской организацией, ассортимент приобретаемых лекарственных средств может иметь значительные различия.

Общий ассортимент лекарственных средств, приобретённых в течение 5 лет (2008—2012 гг.) муниципальными учреждениями здравоохранения для оказания медицинской помощи в стационарных условиях, составил 1 233 МНН, входящих в 406 ФГ, из 3 204 МНН и 651 ФГ, включённых в Госреестр ле-

карственных средств, разрешённых к медицинскому применению. Ассортимент лекарственных средств, приобретаемых каждой отдельной медицинской организацией в течение года, в среднем состоит всего из 320—417 торговых позиций, имеющих 219—276 МНН и входящих в 125—150 ФГ (табл. 1).

Таблица 1

Анализ приобретения муниципальными ЛПУ лекарственных средств для оказания медицинской помощи в стационарных условиях

Показатели	2008 г. (n=7)	2009 г. (n=55)	2010 г. (n=47)	2011 г. (n=25)	2012 г. (n=16)
Среднее количество наименований ФГ	135±5,0	131±5,8	123±6,9	144±8,4	150±9,1
Среднее количество МНН	242±11,7	233±13,5	219±15,5	260±20,2	276±28,3
не имеет МНН	35±3	11±1,8	7±0,8	8±1,4	9±1,6
среднее количество торговых позиций	417±27,8	346±23,8	320±27,5	383±34,4	408±43,2
<i>в том числе</i>					
российского производства, % от общего количества позиций	54,4	55,3	56,0	54,1	52,6
импорт, % от общего количества позиций	45,6	44,7	44,0	45,9	47,4
средняя стоимость приобретённых ЛС одной организацией, млн. руб.	10,1±1,6	9,2±1,9	7,7±1,4	10,6±2,2	18,5±4,9
<i>в том числе</i>					
удельный вес стоимости ЛС российского производства, %	43,3	47,5	47,9	50,6	45,2
удельный вес стоимости импортируемых ЛС, %	56,7	52,5	52,1	49,4	54,8
средневзвешенная стоимость 1 уп., руб.	64,78±3,8	75,79±4,7	72,41±4,9	74,35±7,9	79,07±9,8

Удельный вес расходов на приобретение лекарственных средств российского производства остаётся относительно стабильным в течение 5 лет и колеблется в пределах 43,3—50,6% от общей суммы, затраченной на приобретение медикаментов. Средневзвешенная стоимость одной потребительской упаковки за 5 лет возросла с 64,78 до 79,07 рублей.

С 2010 г. добровольная регистрация цен производителями лекарственных средств, входящих в

перечень ЖНВЛС стала обязательной [3]. При анализе представленных данных можно отметить, что на фоне увеличения удельного веса приобретаемых упаковок лекарственных средств, входящих в ПЖНВЛС, с 2010 г. уменьшается средняя стоимость одной приобретённой упаковки. Одновременно отмечается прогрессирующий рост средней стоимости одной потребительской упаковки лекарственных средств, не входящих в ПЖНВЛС/ПЖНВЛП (табл. 2).

Таблица 2

Анализ влияния введения в 2010 г. обязательной регистрации цен на лекарственные средства, входящие в ПЖНВЛС

Показатели	Отношение к ПЖНВЛС	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
удельный вес приобретённых упаковок ЛС, % от общего количества упаковок	входит	56,7	72,1	78,9	84,7	83,8
	не входит	43,3	27,9	21,1	15,3	16,2
удельный вес финансовых затрат на приобретение ЛС, % от общих затрат	входит	58,6	77,4	73,2	74,2	73,8
	не входит	41,4	22,6	26,8	25,8	26,2
средняя стоимость приобретённой потребительской упаковки, руб.	входит	74,10	87,39	70,03	60,62	75,49
	не входит	68,55	65,96	95,78	117,31	138,67

Особенности ассортимента приобретаемых лекарственных средств в зависимости от типа медицинской организации и формы собственности, можно пока-

зать на примере анализа данных о лекарственных средствах, приобретённых в 2009 году 112 медицинскими организациями Московской области (табл. 3).

Таблица 3

Анализ ассортимента лекарственных средств, закупленных для оказания медицинской помощи в 2009 году

Вид ЛПУ	Кол-во ЛПУ	Количество наименований ФГ	Количество МНН	Количество торговых позиций
		M±m	M±m	M±m
ОНЛП ДМП		151	335	778
Муниципальные учреждения здравоохранения				
дневные стационары при поликлиниках	9	48±6,4	70±11,5	84±15,0
родильные дома	3	106±12,2	165±19,2	220±31,6
участковые больницы	12	102±4,1	171±9,4	250±13,4
городские больницы	20	126±9,1	227±21,7	336±39,3
районные больницы	13	148±11,0	270±26,2	396±49,2
центральные районные больницы	8	163±15,7	312±39,9	498±72,5
Государственные учреждения здравоохранения				
кожно-венерологические диспансеры	4	51±11,1	80±20,4	98±26,6
психоневрологические диспансеры	10	60±3,6	90±6,6	111±9,9
противотуберкулёзные диспансеры	13	69±6,4	105±11,1	128±14,9
психиатрические больницы	20	78±6,1	135±12,0	181±17,8

Примечание. ОНЛС ДМП – обеспечение необходимыми лекарственными средствами дополнительной медицинской помощи.

При анализе ассортимента медикаментов, закупленных в 2009 году для оказания медицинской помощи в стационарных условиях, можно отметить, что наибольший ассортимент лекарственных средств (по ФГ, МНН и товарным позициям) используется в районных и городских больницах. В муниципальных поликлиниках, оказывающих так называемые «стационарозамещающие» формы оказания медицинской помощи, и в государственных учреждениях здравоохранения Московской области, ассортимент приобретаемых лекарственных средств существенно меньше.

При анализе также выявлено, что на возмещение стоимости импортируемых лекарственных средств, приобретаемых для обеспечения необходимыми лекарственными средствами дополнительной медицинской помощи (ОНЛС ДМП) в соответствии с Федеральным законом от 17.07.1999 №178 «О государственной социальной помощи» (в редакции от 22.08.2004 №122-ФЗ) [4], было затрачено 91% от общей стоимости лекарственных средств, выданных гражданам по рецептам врачей (табл. 4).

Таблица 4

Анализ приобретения импортных лекарственных средств
и лекарственных средств российского производства

Вид ЛПУ	Уд. вес им- портируемых ЛС (по торг. позициям), %	Уд. вес им- портируемых ЛС (по стои- мости), %	Уд. вес им- портируемых ЛС (по кол-ву уп.), %	Средняя стоимость 1 уп., руб.	в т.ч. рос- сийского производ- ства	в т.ч. импорт
ОНЛС ДМП	68,4	91,0	61,9	723	174	1 084
Муниципальные учреждения здравоохранения	38,2	52,5	16,4	76±4,2	41±1,8	236±17,0
<i>в том числе</i>						
дневные стационары при поликлиниках	38,2	51,6	14,1	75±9,1	36±1,8	250±33,4
участковые больницы	38,9	53,3	18,0	61±6,1	34±2,8	167±13,9
родильные дома	37,5	66,4	17,9	98±31,2	44±9,9	356±74,5
городские больницы	45,6	51,1	14,3	78±8,7	43±3,4	260±43,2
районные больницы	44,9	52,5	18,5	85±9,4	50±5,1	233±28,9
центральные районные больницы	48,3	52,1	15,7	72±6,6	40±1,6	224±23,0
Государственные учреждения здравоохранения МО	39,4	35,3	39,3	78±5,9	87±8,0	68±5,9
<i>в том числе</i>						
кожно-венерологические диспансеры	52,2	41,5	32,5	55±10,5	51±7,3	68±12,4
психоневрологические диспансеры	33,5	34,2	36,2	70±9,5	70±11,4	71±8,6
психиатрические больницы	36,5	30,0	35,5	90±9,7	97±11,8	78±9,8
противотуберкулёзные диспансеры	46,6	45,3	59,7	70±11,2	81±16,7	52±6,9

Примечание. ОНЛС ДМП – обеспечение необходимыми лекарственными средствами дополнительной медицинской помощи.

При анализе отмечается рост средней стоимости 1 потребительской упаковки лекарственных средств, выданных по рецептам врачей в порядке оказания дополнительной медицинской помощи отдельным категориям граждан в соответствии с ФЗ-178. Наи-

более быстрый рост средней стоимости 1 потребительской упаковки отмечается с 2008 года, когда закупками лекарственных средств вместо территориального фонда ОМС стал заниматься орган исполнительной власти в сфере здравоохранения (рис. 1).

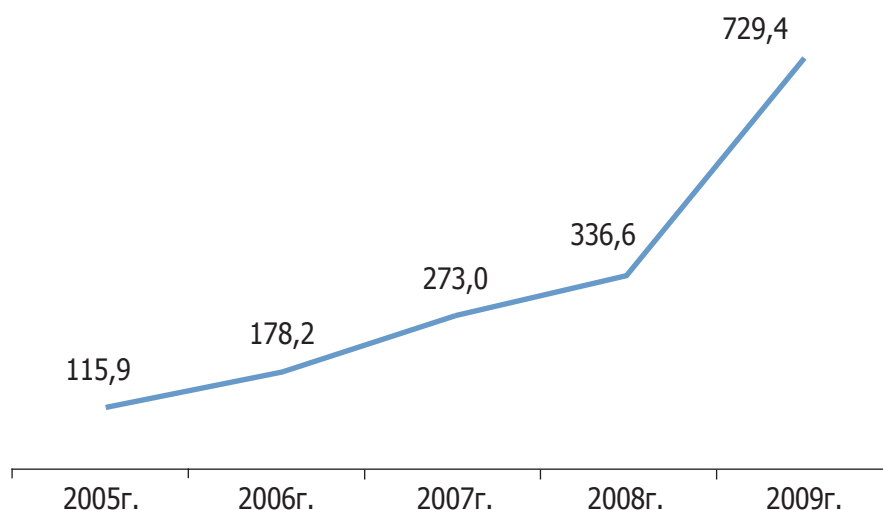


Рис. 1. Средняя стоимость 1 потребительской упаковки, выданной гражданам по рецептам в соответствии с ФЗ-178

Среди оставшихся получателей набора социальных услуг остались преимущественно больные заболеваниями эндокринной системы, злокачественными новообразованиями, а также редко встречающимися заболеваниями, лечение которых требует, как правило, ежедневного применения дорогостоящих медикаментов. Существенное влияние на рост средней стоимости потребительской упаковки

оказало также включение в перечень разрешённых к назначению получателям набора социальных услуг лекарственных средств, выпускаемых для внутримышечного и внутривенного введения в специально созданных условиях и под непосредственным наблюдением врача, способным оказать в случае возникновения осложнений необходимую помощь (табл. 5).

Таблица 5

Данные о выдаваемых по рецептам лекарственных средствах, применение которых требует создания специальных условий

Товарная позиция	Удельный вес граждан, получивших ЛС, %	Удельный вес в общей сумме затрат, %
Герцептин, лиофилизат для пригот. р-ра для инфузий, фл. 440мг №1	0,1	6,5
Зомета, концентрат для пригот. р-ра для инфузий 4 мг 5 мл, фл. №1	0,8	3,2
Ремикейд, лиофилизат для пригот. р-ра для в/в введения, 100 мг №1	0,1	3,2
Авастин, концентрат для пригот. р-ра для инфузий 25 мг/мл 16 мл, фл. №1	0,04	1,2
ИТОГО:	1,0	14,0

В качестве основных финансовых и социальных последствий реализации ФЗ-178 можно отметить уменьшение среднего числа граждан, получающих лекарственные средства в течение месяца, на фоне прогрессирующего увеличения затрат на возмещение стоимости медикаментов, выданных гражданам по рецептам врачей (рис. 2). В отличие от этого в период действия постановления Правительства Московской области от 04.11.2000 N137/33 «О гаран-

тированном лекарственном обеспечении населения Московской области», принявшего формулярную систему лекарственного обеспечения в качестве инструмента для повышения эффективности использования финансовых средств и качества лечения, увеличение расходов на лекарственное обеспечение отдельных категорий граждан сопровождалось соответствующим увеличением количества граждан, получающих лекарственные средства.

Формулярная система лекарственного обеспечения медпомощи



Рис. 2. Основные финансовые и социальные последствия реализации ФЗ-178

При анализе хозяйственной деятельности медицинских организаций, работающих в системе ОМС, выявлено, что на фоне увеличения общей суммы кассовых расходов, удельный вес расходов на приобретение медикаментов и перевязочных средств

имеет тенденцию к снижению. В результате этого средняя сумма, израсходованная на приобретение медикаментов в расчёте на прошедшего курс лечения больного, практически не изменялась в течение 5 лет (табл. 6).

Таблица 6

Удельный вес расходов больничных учреждений Московской области на приобретение медикаментов и перевязочных средств (% от общей суммы кассовых расходов)

Показатели	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.
Уд. вес расходов на медикаменты и перевязочные средства, %	19,6	16,6	16,5	12,1	13,6
Расход на 1 пациента дневного стационара при поликлинике, руб.	758	742	934	598	645
Расход на 1 вышедшего из стационара больного, руб.	1 770	2 094	2 249	1 509	2 019

Анализ спецификаций, товарных накладных и баз данных о медикаментах, поступивших в аптеки медицинских организаций в период 2008—2012 гг., выявил прогрессирующее увеличение в ассортименте приобретаемых лекарственных средств удельного веса количества торговых позиций, входящих в

ПЖНВЛС/ПЖНВЛП. Отмечается также снижение удельного веса количества торговых позиций, не имеющих зарегистрированной производителем цены, не входящих ни в один из Стандартов медицинской помощи и не описанных в «Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств» (табл. 7).

Таблица 7

Анализ распределения товарных позиций и расходов финансовых средств на приобретение различных групп медикаментов ЛПУ

Показатели	2008 г. (n=70)		2009 г. (n=55)		2010 г. (n=47)		2011 г. (n=25)		2012 г. (n=16)	
Количество товарных позиций	417±27,8		346±23,8		320±27,5		383±34,4		408±43,2	
в том числе	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЛС, включённые в ПЖНВЛС/ПЖНВЛП	204±13,0	48,90	210±14,1	60,90	191±16,4	59,30	245±20,0	63,90	269±28,3	66,00
ЛС, включённые в стандарты медпомощи	303±19,4	72,90	257±38,5	74,30	241±20,7	74,70	274±22,9	71,70	295±30,3	72,30
ЛС, включённые в Фед. руководство по использованию ЛС	330±21,8	79,10	294±20,8	85,10	279±24,2	86,50	331±28,9	86,50	349±36,6	85,50
прочие	62±5,2	14,90	37±3,5	10,70	29±2,9	8,90	32±3,9	8,50	33±4,6	8,10

В 2009 г. и 2010 г. отмечалась тенденция к уменьшению ассортимента закупаемых торговых позиций, а в последующие годы ассортимент вновь стал увеличиваться, в том числе и за счёт приобретения лекарственных средств, имеющих новые МНН или новые названия ФГ.

При анализе расходов финансовых средств на приобретение лекарственных средств можно отметить, что около 22-26% финансовых средств используются на приобретение лекарственных средств, не имеющих цены, зарегистрированной производителем, т.е. не входящих в ПЖНВЛС/ПЖНВЛП (табл. 8).

Таблица 8

Анализ расходов финансовых средств на приобретение различных групп медикаментов (% от общей суммы расходов на приобретение ЛС)

Показатели	2008 г. (кол-во ЛПУ n=70)	2009 г. (кол-во ЛПУ n=55)	2010 г. (кол-во ЛПУ n=47)	2011 г. (кол-во ЛПУ n=25)	2012 г. (кол-во ЛПУ n=16)
ЛС, включённые в ПЖНВЛС/ПЖНВЛП, %	48,9	78,0	73,2	74,1	73,8
ЛС, включённые в стандарты медпомощи, %	72,9	83,0	82,8	79,1	77,0
ЛС, включённые в Фед. рук-во по использованию. ЛС, %	79,1	90,9	91,3	91,4	87,8
Прочие, %	14,9	4,8	4,0	3,8	4,0

С целью более детализированной оценки структуры расходов финансовых средств на лекарственное обеспечение проведён анализ по трём группам, выделенных в зависимости от доли затрат на приобретение товарных позиций (АВС-анализ). Группа «А» — медикаменты, на приобретение которых было

израсходовано 80% от общей суммы затрат. Группа «В» — медикаменты, на приобретение которых было израсходовано 15% от общей суммы затрат. Группа «С» — медикаменты, на приобретение которых было израсходовано 5% от общей суммы затрат (табл. 9).

Таблица 9

**АВС-анализ финансовых затрат на приобретение медикаментов
для оказания медицинской помощи в стационарных условиях (2008–2012 гг.)**

Группа в зависимости от уровня затрат финансовых средств	2008 г.		2009 г.		2010 г.		2011 г.		2012 г.	
	количество ЛПУ n=70		количество ЛПУ n=55		количество ЛПУ n=47		количество ЛПУ n=25		количество ЛПУ n=16	
	сред. кол-во торг. по- зиций	уд. вес от сум- мы затрат	сред. кол-во торг. по- зиций	уд. вес от сум- мы затрат	сред. кол-во торг. по- зиций	уд. вес от сум- мы затрат	сред. кол-во торг. по- зиций	уд. вес от сум- мы затрат	сред. кол-во торг. по- зиций	уд. вес от суммы затрат
группа А (80% затрат фин. средств)	89±5,3		80±5,6		76±6,5		84±7,2		89±7,4	
<i>в том числе</i>										
включено в ПЖ-НВЛС/ПЖНВЛП	48±2,9	47,9%	59±3,7	64,9%	53±4,6	60,6%	61±4,9	60,7%	65±5,5	60,4%
включено в стандарты	72±4,3	67,7%	65±4,2	67,6%	61±5,2	67,0%	65±5,5	64,5%	67±5,4	62,1%
включено в Фед. рук-во по исполъз. ЛС	75±4,5	69,4%	72±4,9	73,4%	69±5,9	73,4%	76±6,5	73,8%	79±6,7	70,7%
прочие	8±0,7	6,1%	5±0,6	3,1%	4±0,6	2,6%	4±0,6	2,3%	4±0,7	2,5%
группа В (15% затрат фин. средств)	113±7,6		96±6,5		89±7,7		105±9,6		109±11,1	
<i>в том числе</i>										
включено в ПЖ-НВЛС/ПЖНВЛП	59±3,6	8,2%	61±4,1	10,2%	54±4,8	9,8%	68±5,9	10,3%	72±7,4	10,1%
включено в стандарты	88±5,9	12,1%	74±4,9	11,9%	70±5,9	12,1%	77±6,7	11,1%	79±7,7	11,2%
включено в Фед. рук-во по исполъз. ЛС	94±6,3	12,5%	83±5,6	13,2%	79±7	13,6%	92±8,4	13,3%	93±9,4	12,9%
<i>прочие</i>	12±1,2	1,4%	8±0,9	1,2%	7±0,8	0,9%	8±1,1	1,0%	9±1,6	1,1%
группа С 5% затрат фин. средств)	216±16,5		170±14,5		155±14,6		193±18,7		210±25,5	
<i>в том числе</i>										
включено в ПЖ-НВЛС/ПЖНВЛП	97±7,4	2,4%	90±8,2	2,9%	85±7,7	2,9%	115±10,3	3,1%	132±16,2	3,3%
включено в стандарты	144±10,5	3,5%	118±9,9	3,5%	110±10,4	3,7%	133±11,7	3,5%	149±17,9	3,7%
включено в Фед. рук-во по исполъз. ЛС	161±12,3	3,8%	138±12,1	4,2%	131±12,3	4,3%	162±15,2	4,3%	177±21	4,3%
<i>прочие</i>	42±3,9	0,9%	23±2,2	0,5%	17±2,0	0,5%	20±0,8	0,5%	20±0,3	0,4%

Данные анализа свидетельствуют о том, что основная часть финансовых расходов приходится на приобретение ассортимента лекарственных средств, состоящего всего из 76—89 медикаментов, среди которых имеются около 20 торговых позиций медикаментов, не входящих в ПЖНВЛС/ПЖНВЛП, т.е. не имеющих цены, зарегистрированной производителем.

Основу областной муниципальной системы здравоохранения области составляют 157 участковых, районных и городских больниц, из которых 53 больницы

в 2009 году представили данные о закупленных медикаментах. Общий ассортимент закупленных лекарственных средств составил 998 МНН, входящих в 360 фармакологических групп. Все лекарственные средства были разбиты на 2 группы. В первую группу вошли лекарственные средства, факт приобретения которых был отмечен в большинстве ЛПУ (43 ЛПУ — 80%), а во вторую — лекарственные средства, встречаемые в ассортименте только в ассортименте 10 ЛПУ, т.е. в 20% от общего количества больниц (табл. 10).

Таблица 10

Анализ ассортимента лекарственных средств, приобретенных участковыми, районными и городскими больницами в 2009 году

Показатели	Количество ФГ		Количество МНН		Стоимость ЛС, млн. руб.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Всего	360	100	998	100	481,9	100
<i>в том числе</i>						
ЛС, закупаемые 80% ЛПУ	197	55	376	38	395,3	82
ЛС, закупаемые только 20% ЛПУ	163	45	622	62	86,6	18

Можно отметить, что лекарственные средства, имеющие 376 МНН, входящих в 197 фармакологических групп, приобретаются 80% больниц, а лекарственные средства, имеющие 622 МНН, приобрелись в течение года не более чем 10 больницами.

Лекарственные средства, имеющие одно и то же МНН, могут попадать в разные группы, выделенные по результатам ABC-анализа затрат на приобретение медикаментов (таблица 11).

Таблица 11

Анализ ассортимента лекарственных средств, приобретенных участковыми, районными и городскими больницами в 2009 году

Группа в зависимости от уровня затрат финансовых средств (ABC-анализ)	Общее количество МНН (n=998)	
	ЛС, закупаемые 80% ЛПУ (кол-во МНН = 376)	ЛС, закупаемые 20% ЛПУ (кол-во МНН = 622)
группа А	280	180
группа В	344	287
группа С	373	487

Это обусловлено тем, что приобретаемые на фармацевтическом рынке в виде медикаментов лекарственные средства могут иметь разную форму выпуска (раствор, порошок и т.д.), дозировку или фасовку. Например, медикаменты, имеющие одно и то же МНН «Диклофенак», имеют 24 торговых названия, 70 разных форм выпуска в виде 102 товарных позиций имеющих 22 зарегистрированных производителями цены, включённых в Госреестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные

препараты, включённые в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов от 23.01.2013 г.

При проведении анализа распределения приобретённых медикаментов в зависимости от стоимости одной упаковки можно отметить, что удельный вес количества упаковок с ценой, превышающей 500 рублей, составляет не более 2,5% от общего количества приобретаемых упаковок (табл. 12).

Таблица 12

Анализ распределения приобретённых лекарственных средств в зависимости от стоимости 1 упаковки, % от общего количества упаковок

Ценовой диапазон	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
до 50 руб.	77,2	76,4	78,4	80,1	75,8
до 500 руб.	21,0	21,2	19,6	18,1	21,7
более 500 руб.	1,8	2,4	2,0	1,8	2,5

Несмотря на незначительное количество упаковок лекарственных средств, имеющих цену приобретения, превышающую 500 рублей, удельный вес

расходов финансовых средств на их приобретение составляет около 40% (табл. 13)

Таблица 13

Анализ распределения приобретенных лекарственных средств в зависимости от стоимости 1 упаковки, % от общей суммы расходов

Ценовой диапазон	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
до 50 руб.	20,4	19,9	22,0	25,7	19,2
до 500 руб.	43,0	39,7	39,0	36,3	33,2
более 500 руб.	36,6	40,3	39,0	38,0	47,6

В случае представления медицинской организацией данных о закупках лекарственных средств на протяжении нескольких лет, проводился сравнительный анализ приобретаемого ассортимента товарных

позиций. Исследование показало, что без изменений торговых названий остаётся только чуть больше 50% ранее закупленного ассортимента лекарственных средств (табл. 14).

Таблица 14

Показатели	2009 г. n=48	2010 г. n=41	2011 г. n=20	2012 г. n=12
Исключено из предыдущего формулярного перечня, %	31	29	23	20
Включено в новый формулярный перечень, %	18	18	24	27
Остались без изменений, %	51	53	53	53

С целью проведения сравнительного анализа полноты и достоверности данных, представляемых медицинскими организациями, в качестве источника независимой информации о закупках лекарственных средств использовались 70 официальных сайтов администраций муниципальных образований области. С 2011 года единственным официальным источником информации о государственных и муниципальных заказах стал сайт www.zakupki.gov.ru. Со второй половины 2009 года и на протяжении 3-х лет было исследовано в общей сложности 862 контракта на поставку медикаментов общей стоимостью 910,5 млн. рублей, заключённых 67 ЛПУ муниципальной формы собственности за счёт средств ОМС. По результатам торгов, проведённых в форме открытого аукциона, было заключено 373 (43,3%) контракта на поставку медикаментов. Общая стоимость медикаментов, включённых в эти контракты, составила 83,0% от общей суммы затрат на приобретение медикаментов. Суммарная стоимость медикаментов, включённых в один контракт, заключённый по итогам проведённых торгов, составила в сред-

нем 2 025,4 тыс. рублей, в то время как суммарная стоимость медикаментов включённых в заключаемые без проведения торгов контракты, составила в среднем 317,0 тыс. рублей. Условная экономия финансовых средств, рассчитанная как разность между расчётной стоимостью лекарственных средств и фактической стоимостью, составила в среднем 13%. Расчётная стоимость определялась путём умножения количества приобретённых потребительских упаковок на минимальные из зарегистрированных производителями цен с учётом НДС и размера оптовой торговой надбавки, установленной в области. В результате проведения торгов методом открытого аукциона условная экономия финансовых средств составила в среднем за 3 года 11,5%, а в случае приобретения медикаментов по результатам анализа цен, предлагаемыми поставщиками лекарственных средств — 19,2%.

Средняя стоимость 1 упаковки при закупке на аукционе составила 84,97 рублей, а при закупке методом запроса цен у дистрибьюторов (запрос котировок) — 61,04 рублей (табл. 15).

Таблица 15

Результаты анализа контрактов на поставку лекарственных средств, полученных с официальных сайтов

Способ закупки	% от общего числа контрактов	% от общей стоимости медикаментов, включённых в контракты	Средняя стоимость ЛС, включённых в один контракт, тыс. руб.	Средняя стоимость 1 потребительской упаковки, руб.
аукцион	43,3	83,0	2 025,4	84,97
запрос котировок	56,7	17,0	317,0	61,04

Общий ассортимент закупленных лекарственных средств за весь период исследования составляет 1 060 МНН, входящих в 373 ФГ. Средневзвешенная

стоимость 1 потребительской упаковки составила 79,66 рублей за упаковку (табл. 16).

Таблица 16

Результаты анализа данных о закупках лекарственных средств ЛПУ различного типа, полученных с официальных сайтов

Названия строк	Кол-во ЛПУ	Кол-во фармгрупп	Кол-во МНН	Удельный вес от общей суммы затрат, %	Средняя цена 1 уп., руб.
Всего	67	373	1 060	100	79,66
<i>в том числе:</i>					
родильные дома	4	131	230	3,2	88,10
участковые больницы	8	164	322	1,1	61,31
районные больницы	16	286	682	20,3	72,55
городские больницы	23	267	638	28,8	72,19
центральные районные и городские больницы	16	336	910	46,5	89,24

Можно отметить, что наименьший ассортимент лекарственных средств по ФГ и МНН закупался родильными домами, а наибольший — центральными районными и городскими больницами (23,9% от общего числа ЛПУ), на которые приходится 46,5% от общих затрат финансовых средств на приобретение медикаментов и в которых отмечается наибольшая средняя стоимость 1 потребительской упаковки (89,24 руб.). Наименьшая средняя стоимость 1 упа-

ковки лекарственного средства отмечается в участковых больницах (61,31 руб.).

Исследование, проведенное с разбивкой по полугодиям, показывает, что в течение полугодия каждое лечебное учреждение заключает в среднем 4-6 контрактов на поставку медикаментов. За 3 года наблюдения не было выявлено какой-либо закономерности в изменениях средневзвешенной стоимости потребительской упаковки (табл. 17).

Таблица 17

Результаты исследования закупок медикаментов по данным, размещённым на официальных сайтах

Показатели	2 пол. 2009 г.	1 пол. 2010 г.	2 пол. 2010 г.	1 пол. 2011 г.	2 пол. 2011 г.	1 пол. 2012 г.
Количество ЛПУ	25	38	40	18	26	15
Количество контрактов	108	193	248	106	118	89
<i>в т.ч. в среднем на 1 ЛПУ</i>	4,3	5,1	6,2	5,9	4,5	5,9
Средневзвешенная стоимость 1 уп., руб.	95,16	78,43	65,04	82,02	71,21	88,79

АВС-анализ суммарных затрат, произведённых в течение 3 лет, показал, что 80% финансовых средств затрачено на приобретение лекарственных средств, имеющих 161 МНН или входящих в 62 фармакологические группы. В то же время на приобретение ле-

карственных средств, имеющих 690 МНН или входящих в 247 фармакологических групп, было затрачено всего 5% от общей стоимости медикаментов, включённых в контракты (табл. 18).

Таблица 18

АВС-анализ затрат финансовых средств на приобретение медикаментов (2009—2012 гг.)

Группа в зависимости от уровня затрат финансовых средств	Количество фармакологических групп	Количество МНН
группа А — 80% затрат фин. средств	62	161
группа В — 15% затрат фин. средств	64	211
группа С — 5% затрат фин. средств	247	690
Всего:	373	1 062

Заключение

Выполненная работа показывает, что в случае проведения анализа закупок лекарственных средств, необходимых для оказания медицинской помощи, органы государственной власти субъектов Российской Федерации вполне могут определять порядок и условия оказания медицинской помощи гражданам, включающие порядок и условия обеспечения лекарственными препаратами. Сбалансированность финансового обеспечения Программы госгарантий в целом может быть достигнута за счёт разработки в каждой медицинской организации минимально необходимого для оказания медицинской помощи ассортимента лекарственных средств, имеющих не

только доказанную клиническую, но и экономическую эффективность. Ассортимент приобретаемых лекарственных средств должен формироваться с учётом видов, условий и форм оказания медицинской помощи, стандартов медицинской помощи, а также источников финансового обеспечения.

Конфликт интересов

Данный аудит проводился на безвозмездной основе в инициативном порядке при полном отсутствии административной, финансовой, кадровой и материально-технической поддержки, и не требовал заключения каких-либо договоров на проведение аудиторской проверки.

Литература

1. Российские лекарства в приоритете <http://expert.ru/2013/02/1/rossijskie-lekarstva-v-prioritete/?ny>.
2. Минздрав: регионы дорого покупают ненужные лекарства <http://www.vestifinance.ru/articles/23035>.
3. Постановление Правительства Российской Федерации от 08.08.2009 №654 «О совершенствовании государственного регулирования цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства».
4. Федеральный закон от 17.07.1999 №178 «О государственной социальной помощи».

Исследования сравнительной эффективности

Колбин А.С.¹, Павлыш А.В.², Курылев А.А.¹, Белоусов Д.Ю.³

¹ — Санкт-Петербургский государственный университет

² — Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

³ — Центр фармакоэкономических исследований, г. Москва, www.HealthEconomics.ru

Актуальность

В большинстве стран мира пришли к пониманию того, что любая медицинская технология должна быть подвергнута научной (либо экспертной) оценке. Особенно данный вопрос становится актуальным, когда речь идёт о финансировании или возмещение расходов на лекарственные средства со стороны государства или страховых компаний. Это выразилось в формировании системы, получившей общее название «Health Technology Assessment» (HTA — оценка медицинских технологий (ОМТ)) [1, 2]. Особую роль отводят сравнительным исследованиям, в которых применяют экспертную оценку эффективности различных медицинских технологий. В то же время, даже в тех странах, где ОМТ уже активно используют, окончательно не сформирован понятийный (терминологический) аппарат. В частности, для определения исследований сравнительной эффективности в одних публикациях используют термин «comparative effectiveness research» (CER), в других — «relative effectiveness assessment» (REA) [3, 4]. Хотя в любом случае речь идёт о сравнении альтернативных методов медицинских вмешательств после регистрации медицинской технологии в реальной клинической практике. Тем более затруднительно использование такого понятийного аппарата в России. Мы полагаем, что существует необходимость унифицировать понятия и термины с целью их гармонизации, т.е. повышения доступности их применения.

Цель статьи

Оценка основных понятий, относящихся к исследованию сравнительной эффективности, методологий их проведения.

Методика

Был проведён анализ публикаций в период с 1990 по 2012 гг. на предмет выявления данных, посвящённых исследованиям по сравнительной эффективности. Поиск производили в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE, eLibrary.ru.

Ключевые слова: comparative effectiveness assessment, health technology assessment, health related quality of life, исследования сравнительной эффективности, оценка медицинских технологий, оценка технологий здравоохранения, качество жизни.

Критерии включения. В анализ вошли публикации, в которых описывали исследования по сравнительной эффективности.

Критерии исключения. Исследования, посвящённые обсуждению сравнительной действенности.

Результаты

Определения. История вопроса. Несмотря на незначительный период использования методов ОМТ можно проследить современные тенденции их развития, в том числе, понятийного аппарата, на примере оценки сравнительной эффективности (REA / ОСЭ) или исследований сравнительной эффективности (CER / ИСЭ). Выбор этот неслучаен, так как сегодня на использование именно таких результатов возлагают большие надежды как в США, так и в Европе — основных регионах с точки зрения объёма затрат на здравоохранение. Под термином «сравнительная» подразумевают «comparative» и «relative», под термином «эффективность» — «effectiveness» (позитивный результат, полученный в условиях реальной клинической практики). В 2005 г. в рамках Европейской комиссии с участием стран-членов Европейского парламента, а также широкого круга заинтересованных сторон, был создан Фармацевтический Форум (Pharmaceutical Forum) для анализа проблем, связанных с предоставлением пациентам информации о лекарствах, ценообразовании (pricing), политике возмещения (reimbursement policy), оценке сравнительной эффективности (REA). В отчёте Форума за 2008 год были приняты рабочие определения эффективности, сравнительной (относительной) эффективности, действенности и сравнительной (относительной) действенности (табл. 1) [5].

Таблица 1

Краткая характеристика используемых терминов [5]

Термин	Действенность	Сравнительная действенность	Эффективность	Сравнительная эффективность
Определение: в чём польза	В идеальных (контролируемых) обстоятельствах вмешательство скорее приносит пользу, чем вред	В идеальных обстоятельствах вмешательство скорее приносит пользу, чем вред, в сравнении с альтернативными вмешательствами	В обстоятельствах обычной лечебной практики вмешательство скорее приносит пользу, чем вред	В обстоятельствах обычной лечебной практики вмешательство скорее приносит пользу, чем вред, в сравнении с альтернативными вмешательствами
Основные черты	Рандомизация против плацебо; отбор пациентов; широко известные центры	Рандомизация против активного контроля; либо использование непрямого сравнения испытаний против плацебо, либо активные компараторы	Наблюдательное исследование; гетерогенная выборка пациентов; типичная среда лечения; обычно сравнивается с другими методами лечения	Наблюдательное исследование нескольких соревнующихся вмешательств; или же РКИ*

Примечание. * РКИ — рандомизированные клинические исследования

В 2006 году в Европе по инициативе членов Европейского Союза в Группе Высокого Уровня по Вопросам Здравоохранения (High Level Group on Health Services) была создана Европейская Сеть по Оценке Медицинских Технологий (European Network for Health Technology Assessment, EuNeHTA). Инициатива началась с запуска рабочей программы, предполагавшей создание общей европейской «базовой модели» (pan-European «core model») ОМТ, с первичными отчётами по диагностике, медицинским и хирургическим вмешательствам. Основной целью усилий EuNeHTA было внедрение в обычную медицинскую практику в Европе наиболее эффективного и подходящего варианта использования ОМТ на общеевропейском, национальном и региональном уровнях. С 2011 года рабочая программа EuNeHTA включает в себя исследования медицинских технологий, отражающие современную направленность в Европе на CER / ИСЭ.

В 2009 году в США, в соответствии с законом «О восстановлении и реинвестировании американской экономики» (American Reinvestment and Recovery Act 2009) был создан федеральный координационный совет для ИСЭ (Federal Coordinating Council For Comparative Effectiveness Research) [6]. Этот Совет определил ИСЭ как «проведение и обобщение результатов исследований, сравнивающих преимущества и недостатки различных методов и стратегий для профилактики, диагностики, лечения и мониторинга состояния здоровья в условиях «реального мира» [7]. Отмечено, что целью такого исследования является информирование пациентов, исполнителей и лиц, принимающих решения, в соответствии с их выраженными потребностями, о том, какие мероприятия наиболее эффективны для какой популяции пациентов

и при каких обстоятельствах. Для предоставления этой информации ИСЭ должно оценить полный набор исходов, связанных со здоровьем, у различных групп пациентов. Вмешательства (медицинские технологии) могут включать в себя использование лекарственных средств, процедур, медицинских и вспомогательных устройств и технологий, систем доставки лекарств.

Для содействия в развитии ИСЭ, в соответствии с этим законом, Министру здравоохранения и социального обеспечения США (U.S. Secretary of Health and Human Services), Национальному институту здоровья (National Institutes of Health) и Агентству исследований и оценки качества медицинской помощи (Agency for Healthcare Research and Quality) было предоставлено финансирование в объеме \$1,1 млрд. По поручению Конгресса США, Институт медицины (Institute of Medicine) разработал перечень из 100 приоритетных тем для ИСЭ, большинство из которых включали в себя скорее процессы оказания помощи, а не конкретные методы лечения. В дальнейшем, в ходе проведения в США реформы системы здравоохранения, уже в соответствии с законом «О защите пациентов и доступном медицинском обслуживании» (Patient Protection and Affordable Care Act, 2010), была создана новая организация — Институт исследований пациент-ориентированных исходов (Patient-Centered Outcomes Research Institute — PCORI). Его задача — определять национальные приоритеты США в ИСЭ, консультантов для определения дизайна исследований, облегчать процесс публичного обсуждения и распространения выводов ИСЭ, а также совершенствовать методы ИСЭ путём разработки и обновления стандартов внутренней валидации, обобщаемости (generalizability) и своевременности (timeliness) [8].

ИСЭ — это особый элемент в ОМТ, который фокусируется на клинической пользе вмешательства, в то время как понятие ОМТ — шире и включает в себя другие аспекты, например, вопросы биоэтики, затрат, соотношения эффективности затрат (cost-effectiveness ratio) и т.д. Выделяют два типа ИСЭ — быстрая (rapid assessments) и полная оценка (full assessments) [3, 4]. Быстрая оценка — это оценка одной медицинской технологии в течение короткого промежутка времени в сравнении с одним или несколькими значимыми альтернативными видами вмешательства. Это может быть оценка нового лекарственного средства при его запуске в производство, переоценка лекарства при появлении новых значимых данных или нового назначения, медицинского оборудования и изделий медицинского назначения. Для проведения полной оценки необходимо оценить несколько технологий, используемых при одном заболевании. Важно понимание их влияния на систему здравоохранения в целом. Существенным отличием от быстрой оценки является фармакоэкономическая составляющая. Полная оценка обычно проводится спустя несколько лет после вывода технологии на рынок. Такую оценку нельзя провести в конкретный промежуток времени.

Дизайн. В качестве дизайна ИСЭ предполагают использовать:

- ретроспективные наблюдательные (обсервационные) исследования;

- проспективные наблюдательные исследования;
- рандомизированные клинические исследования (РКИ),
- а также натуралистичные («прагматичные») РКИ, которые ещё называют «прагматическими клиническими исследованиями» (ПКИ) [9-11].

Выбор дизайна определяется задачей исследования, но оптимальный дизайн должен учитывать вопросы ценности получаемой информации, клинического равновесия (clinical equipoise), сроков, осуществимости, затрат, этичности и законности.

Ретроспективные исследования, как правило, осуществляются с использованием существующих баз данных и обычно предполагают преимущества по стоимости и времени исполнения. Однако в уже существующих базах данных может содержаться не вся интересующая информация и, следовательно, определение вмешательств и исходов может оказаться далеко от идеала. Проспективные исследования также могут использовать существующие базы данных, но они предполагают и возможность сбора дополнительной необходимой информации. Поэтому они, как правило, дороже и занимают больше времени. Для принятия решения о таком выборе полезен формальный или неформальный анализ ценности информации.

Воздействие (exposure) — представляет собой фармацевтические, хирургические вмешательства (interventions), использование медицинских устройств, предписаний (prescription) и принятие решений о лечении (decision made to treat).

Наблюдательное исследование (Observational Study) — исследование, в котором участники не рандомизированы и, так или иначе, готовы к прямому воздействию. Выбор лечения остаётся за пациентами и их лечащими врачами (с учётом любых ограничений, которые может внести спонсор исследования).

Проспективное наблюдательное исследование (Prospective Observational Study) — наблюдательное исследование, как правило, длительное, при котором косвенные результаты, представляющие интерес, наступают после начала исследования (т.е. после создания протокола исследования, анализа плана и собственно начала исследования). Противопоставляется ретроспективному.

Ретроспективное наблюдательное исследование (Retrospective Observational Study) — наблюдательное исследование, использующее существующие вторичные источники данных, в которых и вмешательство и его исходы уже имели место.

Рандомизированное клиническое исследование (Randomized Clinical Trials, RCT's) — исследование в котором изучаемая и контрольная выборки пациентов, сходных по основным изучаемым параметрам, формируются методом рандомизации (случайного распределения).

Прагматическое клиническое исследование (Pragmatic Clinical Trials, PCT's) — рандомизированное проспективное клиническое исследование, в котором наблюдение и лечение пациента от момента рандомизации до момента вмешательства, медперсонал осуществляет в соответствии со своей обычной (повседневной, рутинной) практикой (typical practice).

Суррогатная конечная точка (Surrogate endpoint) — лабораторный показатель или физический признак, используемый как замена клинически значимой конечной точке, чётко определяющий, как пациент себя чувствует, функционирует или выживает.

Комбинированная конечная точка (Composite endpoint) — конечная точка, состоящая из нескольких конечных точек, совмещённых в одно новое измерение исхода, используя заданный алгоритм.

Шкала оценки состояния здоровья (Health state utility) — значение, приписываемое качеству жизни в здоровом состоянии, обычно по шкале от 0 (смерть) до 1 (полное здоровье).

Рис. 1. Определения, применяемые для дизайна исследований по сравнительной эффективности

Реальная практика применения понятий и их толкование. Kleijnen и соавт. в 2010—2011 гг. провели анализ реального применения ИСЭ в существующей национальной практике 29 стран (Европейского Союза и ряда других). Изучали основные сходства и различия в методологических аспектах, а именно: выбор медицинской технологии сравнения, использование не прямых сравнений, использование измерения исходов и данных о действенности для оценки эффективности [4]. Информация была получена стандартизованным методом получения данных, разработанным 7-ю партнёрами Европейской сети (AETSA (Эстония), ANTAPol (Польша), CVZ (Нидерланды), HAS (Франция), ESKI (Венгрия), IRF (Дания) и Национальным институтом здоровья и клинических достижений (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) (Великобритания)). Опросник включал в себя 38 вопросов (да/нет или всегда/иногда/никогда). Данные были собраны путём поиска публично доступной информации и запроса информации от представителей указанных выше организаций (рис. 2).

Ответы проверяли на чёткость и прозрачность и при необходимости уточняли. Из 35 включённых стран данные были собраны по 29 (Австралия, Австрия, Бельгия, Канада, Чехия, Дания, Эстония, Финляндия, Германия, Венгрия, Ирландия, Италия, Латвия, Люксембург, Мальта, Нидерланды, Новая Зеландия, Норвегия, Польша, Португалия, Словакия, Словения, Испания, Швеция, Швейцария, Турция и Великобритания (отдельные данные для Англии/Уэльса и Шотландии)). Данные не были получены по Болгарии, Кипру, Греции, Литве и Румынии, поскольку в этих странах не было найдено подходящих источников. Не собирали данные по США, т.к. в данной стране не существует единого стандартизованного подхода к ИСЭ из-за принципа множественных плательщиков (multiplayer environment) [12-14]. По Великобритании были получены отдельные данные по методам, использовавшимся Национальным институтом здравоохранения и клинических достижений и Шотландской медицинской ассоциацией (Scottish Medicines Consortium).

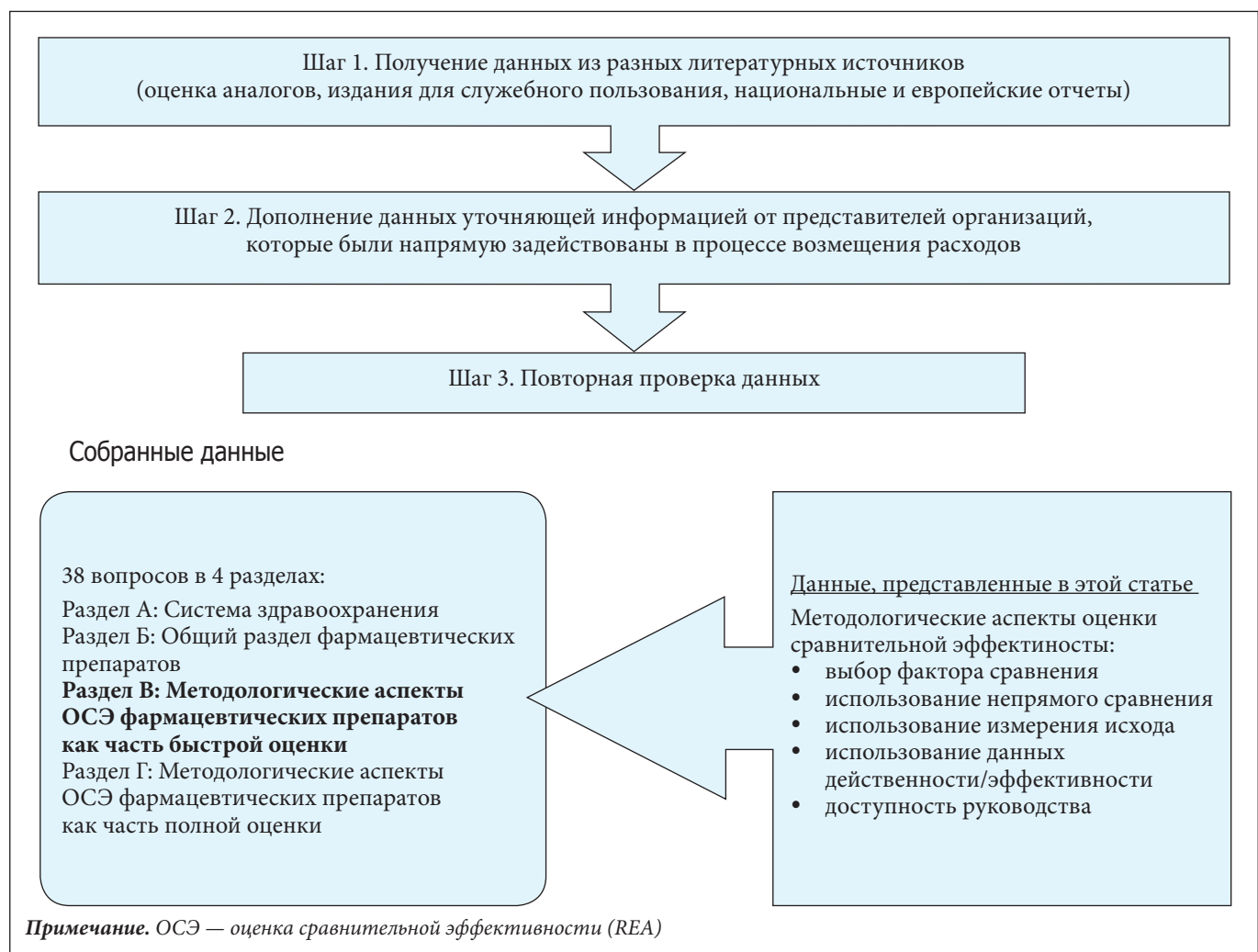


Рис. 2. Методы выявления использования сравнительной оценки эффективности

Частота применения сравнительных исследований. Сравнительную действенность (табл. 1) как часть быстрой оценки, определяют во всех странах: 83% утверждали, что проводят её постоянно; 17% — время от времени. Более 95% всех стран утверждали, что применяли ИСЭ: 41% всегда; 55% иногда.

Выбор сравнения. Во многих странах существуют разные варианты выбора медицинской технологии сравнения (comparator). Например, в Польше медицинской технологией сравнения считали «существующую практику» (existing practice). Однако проводят сравнение и с другими «альтернативами (сравнителями)» — наиболее часто используемыми, наиболее дешёвыми, наиболее эффективными, соответствующими стандартам и клиническим руководствам. Только пять стран (около 20%) утверждали, что вариантом для сравнения может быть «всё, что было использовано в регистрационных испытаниях» (Бельгия, Словакия, Словения, Испания и Швейцария). Большинство (около 70%) стран в качестве варианта выбора сравнения обозначили «наилучшая стандартная помощь» («best standard care») и/или (почти 50%) «другое». У стран просили определить, по какому принципу они выбирали медицинскую технологию сравнения. В обеих категориях («наилучшая стандартная помощь» и «другое») подход был одинаковым. Примеры определения: «лечение используется в текущей клинической практике» (Англия/Уэльс), «наиболее часто (или широко) применяемая терапия» (Бельгия, Эстония, Финляндия и Латвия), «помощь, подтверждённая на практике» («the validated care in the field») (Франция) и «назначенная терапия практики» (Австралия). В 83% стран технологии для сравнения могли включать в себя одно или более нефармацевтических вмешательств (nonpharmaceutical interventions). Однако на практике для некоторых из стран сравнение с нефармацевтическими вмешательствами является исключением. Также отмечено, что нефармацевтические вмешательства, в качестве сравнения лекарственных средств, более часто применяют в группе стационарных больных, чем амбулаторных. Только лекарственные средства для сравнения применяют в Бельгии, Канаде, Дании, Италии и Норвегии.

Непрямое сравнение (indirect comparison). Когда в наличии нет прямых сравнительных исследований (head-to-head trials), которые включают в себя прямое сравнение между испытываемыми медицинскими технологиями, все страны, за исключением Турции, используют непрямое сравнение. Однако только некоторые страны обозначили своё предпочтение к непрямому анализу; например, в Австралии и Новой Зеландии предпочитали метод

частотного анализа (Frequentist method), а в Шотландии — Байесовский анализ (Bayesian analysis).

Исходы (outcomes). Эксперты наиболее часто используют исходы, связанные со смертностью, заболеваемостью и/или качеством жизни. Во всех странах конечные исходы (final outcomes) — это в основном пациент-зависимые и клинически значимые конечные точки, которые более предпочтительны суррогатным конечным точкам.

Применение суррогатных и комбинированных точек. Во всех странах наряду с «твёрдыми» точками используют суррогатные исходы. Однако многие эксперты отмечали, что предпочитают обходиться без них, считая их менее значимыми для принятия решений, чем клинические исходы. Комбинированные исходы (composite outcomes) также используют, но не считают предпочтительными.

Качество жизни. Большинство стран используют данные о качестве жизни (quality-of-life data) с условием, что предварительно был валидирован инструмент измерения данного показателя. Измерения качества жизни у пациентов с конкретным заболеванием (disease-specific quality-of-life measurements (DSQOL)) используют чуть более широко (90%), чем измерения «воспроизведённого» качества жизни (generic quality-of-life measurements (GQOL)) (почти 80%). Почти половина (48%) считали, что для определения сравнительной эффективности может быть использована шкала оценки состояния здоровья (health state utilities).

Нежелательные побочные реакции. Почти все страны при проведении оценки принимают в расчёт данные о безопасности. Различные исходы, такие как прекращение применения лекарства в связи с побочными эффектами (dropout from study due to side effects), смерть в результате побочных эффектов (deaths due to side effects), тяжёлые побочные эффекты (major side effects) и необратимые побочные эффекты (irreversible side effects) считались значимыми конечными точками безопасности.

Действенность против эффективности (efficacy versus effectiveness data). Все страны в определённой степени («всегда» или «иногда») пытаются определить, возможно ли применение данных рандомизированных клинических исследований (РКИ), доступных во время оценки, к общей популяции пациентов («внешняя достоверность» (external validity)). Организациям был задан вопрос, как оценивают эффективность, если в результате клинического исследования не было получено никаких данных об эффективности. Спрашивали, будут ли они всегда/иногда/никогда проводить:

- качественную экстраполяцию (qualitative extrapolation) (определять эффективность лечения на основе доступных данных о действенности);
- количественную экстраполяцию (quantitative extrapolation) (например, моделирование (modeling)).

Качественную экстраполяцию проводят в 75% организаций. Количественную экстраполяцию данных о действенности на данные об эффективности, проводят в 50% организаций. Почти в 70% стран (всегда или иногда) при отсутствии данных за длительный период времени качественно экстраполируются данные за короткий промежуток времени, и более чем в 60% (всегда или иногда) — количественно (с помощью моделирования).

Методические руководства. Более чем 80% стран заявляли, что применяют руководства, в которых описаны методики сравнительного анализа. Некоторые из таких руководств фокусируются на процедуре возмещения расходов (как подать заявку и в какие сроки), или на описании критериев возмещения расходов, используемых для оценки. Некоторые страны, например, Чешская Республика и Португалия, используют национальные руководства по фармакоэкономике как руководства по ИСЭ. Примером детализированного методического руководства, используемого для ИСЭ, является Раздел В руководства Австралийского Консультативного Комитета по Оценке Фармацевтических Преимуществ (Australian Pharmaceutical Benefits Advisory Committee). Это руководство фокусируется на том, как представителям производителей фармацевтической продукции (marketing authorization holders) следует проводить ОСЭ и представлять данные [15].

Обсуждение

Основной целью исследований сравнительной эффективности (ИСЭ) является предоставление обоснованной информации для принятия оптимального решения для пациента, врача и организаторов здравоохранения. Разница между оценкой сравнительной эффективности (ОСЭ) и ИСЭ не всегда чётко определена, и эти понятия могут замещать друг друга в зависимости от субъективного понимания авторов. Сбор сведений о новых лекарственных средствах, в том числе биологического происхождения, всё чаще рассматривается как деятельность, которую нужно вести на протяжении всего жизненного цикла продукта, а не только с целью получения отчёта «для доступа на рынок» (market access). Органы, регулирующие поступление (через регистрацию) на рынок, учитывают как предварительный сбор сведений, так и результаты исследований об эффективности и безопасно-

сти, проводимые после регистрации продукции. Кроме того, для оценки медицинских технологий, ценообразования и возмещения расходов регуляторные органы экспериментируют с «возмещением с последующим доказательством» (coverage with evidence development), включая «разделение рисков» (risk-sharing contracting), в т.ч. путём сбора дополнительных данных постфактум. В то же время, требования безопасности привели к дополнительным требованиям по проведению фармаконадзора после вывода продукции на рынок. Для большинства этих инициатив средством для сбора доказательств стали проспективные наблюдательные исследования. Как и лекарственные средства, изделия медицинского назначения (ИМН) требуют изучения в течение всего жизненного цикла, более короткого по сравнению с лекарствами. Растут споры о будущей необходимости подтверждения эффективности ИМН, как США, так и в Европе [12]. Доказательства безопасности и эффективности ИМН, наряду с новыми хирургическими технологиями и диагностикой, как правило, включают в себя наблюдательные исследования. Согласно обзору *Kleijnen S. и соавт.* на примере 29 стран, существует в целом единый подход в основных методологических аспектах ИСЭ лекарственных средств [4]. Ранее опубликованные подобные исследования были ограничены количеством стран — от 3 до 6 [8, 13, 16-19]. В большинстве стран сравнение новой технологии проводят с «обычной практикой» («usual care») или с «рутинным (повседневным) лечением» (routine treatment) [8]. Основными исходами, анализируемыми экспертами, считаются смертность, заболеваемость и качество жизни. Согласно результатам *Levy и соавт.*, суррогатных точек обычно избегают, но в ситуациях, когда нет данных по значимым клиническим показателям, большинство стран их применяют [14]. Также делаются попытки экстраполяции данных о действенности из РКИ в повседневную клиническую практику. Обращаются к качественной экстраполяции, которая рассчитывает эффективность лечения, основываясь на доступных данных о действенности. Некоторые страны используют методы моделирования, чтобы количественно экстраполировать данные о действенности в данные об эффективности. В идеале, фактором сравнения, одинаковым в разных странах, мог бы быть пример лечения, в соответствии с международными руководствами с качественными доказательствами.

Ещё раз необходимо отметить, что устоявшиеся стереотипы клинической практики (clinical practice patterns) в разных странах различаются, поскольку их определяет множество факторов, включая организацию системы здравоохранения, доступность ресурсов и экономические предпочтения [20]. При этом, как отмечает *Jönsson*, различия в рутинном

лечении со временем могут уменьшаться благодаря конвергенции стереотипов клинической практики, а также росту применения решений, основанных на доказательствах [20]. Хотя данные сравнительных исследований (прямое сравнение) предпочтительны, для большинства лекарственных средств во время вывода продукта на рынок они недоступны [21, 22]. Лица, ответственные за принятие решений, сталкиваются с проблемой, связанной с ограниченной доступностью данных или качеством доказательств [13]. *Clement и соавт.* считают ключевой проблемой в принятии решений по возмещению расходов значительную неопределённость в клинической эффективности [16]. Чтобы решить проблему ограниченных доказательств, некоторые страны рассматривают возможность использования условного покрытия расходов или «покрытия с последующим доказательством» (coverage with evidence development) [20]. В связи с этим, особую роль начинают занимать не прямые исследования [23-26].

Выводы и рекомендации

Таким образом, исследования сравнительной эффективности играют всё возрастающую роль в принятии решений о возмещении расходов на лекарственные средства. Это не только ведёт к распространению идеологии принятия решений, основанных на клинических доказательствах, но и формирует на фармацевтическом рынке значимую долю лекарственных средств с наилучшим соотношением «цена/качество».

Представляется необходимым углубленное сотрудничество между странами в развитии методов для стандартизации данных исследований. Очевидно, существует необходимость создать в этой области согласованные международные руководства. Также важным шагом для обмена результатами оценки будет гармонизация и/или стандартизация подходов экстраполирования данных о действенности в данные об эффективности.

Литература

1. Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Международный опыт оценки технологий в здравоохранении / М. В. Авксентьева, В. В. Омеляновский // Медицинские технологии. Оценка и выбор — 2010.-№1.-С.52-58.
2. <http://www.inahta.net>
3. Berger M.L., Dreyer N., Anderson F., et al. Prospective Observational Studies to Assess Comparative Effectiveness: The ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value Health*. 2012;15(2):217-30.
4. Kleijnen S., George E., Goulden S., et al. Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals: Similarities and Differences in 29 Jurisdictions. *Value In Health* 2012;15:954 — 960.
5. High Level Pharmaceutical Forum. Core principles on relative effectiveness. 2008.
6. Public Law No: 111-5. H.R. 1. American Recovery and Reinvestment Act of 2009 signed by President Barack Obama on 2/17/2009.
7. U.S. Department of Health and Human Services, Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness Research. Report to the President and the Congress, 2009.
8. Sorenson C. Use of comparative effectiveness research in drug coverage and pricing decisions: a six-country comparison. *Issue Brief (Commonw Fund)* 2010;91:1—14.
9. Zwarenstein M., Treweek S., Gagnier J.J., et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ* 2008; 337:a2390.
10. Temple R.J. A regulatory authority's opinion about surrogate endpoints. In: Nimmo WS, Tucker GT, eds., *Clinical Measurement in Drug Evaluation*. New York: Wiley, 1995.
11. Kleist P. Composite endpoints for clinical trials: current perspectives. *Int J Pharmaceut Med* 2007;21:187—98.
12. Institute of Medicine of the National Academies. Medical Devices and the Public's Health: The FDA 510(k) Clearance Process at 35 Years, Committee on the Public Health Effectiveness of the FDA 510(k) Clearance Process, Board on Population Health and Public Health Practice, Washington, D.C.: Institute of Medicine; 2011.
13. Chalkidou K., Tunis S., Lopert R., et al. Comparative effectiveness research and evidence-based health policy: experience from four countries. *Milbank Q* 2009; 87:339—67.
14. Levy A.R., Mitton C., Johnston K.M., et al. International comparison of comparative effectiveness research in five jurisdictions: insights for the US. *Pharmacoeconomics* 2010; 28:813—30.
15. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Guidelines for Preparing Submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Version 4.3. Canberra, Canada: Commonwealth of Australia, 2008.
16. Clement F.M., Harris A., Li J.J., et al. Using effectiveness and cost-effectiveness to make drug coverage decisions: a comparison of Britain, Australia, and Canada. *JAMA* 2009;302:1437—43.
17. Cohen J., Faden L., Predaris S., et al. Patient access to pharmaceuticals: an international comparison. *Eur J Health Econ* 2007; 8:253—66.
18. Morgan S.G., McMahon M., Mitton C., et al. Centralized drug review processes in Australia, Canada, New Zealand, and the United Kingdom. *Health Aff (Millwood)* 2006; 25:337—47.
19. Zentner A., Velasco-Garrido M., Busse R. Methods for the comparative evaluation of pharmaceuticals. *GMS Health Technol Assess* 2005; 1:1—12.
20. Jönsson B. Relative effectiveness and the European pharmaceutical market. *Eur J Health Eco* 2011; 12:97—102.
21. Goldberg N.H., Schneeweiss S., Kowal M.K., et al. Availability of comparative efficacy data at the time of drug approval in the United States. *JAMA* 2011;305:1786—9.
22. van Luijn J.C., Gribnau F.W., Leufkens H.G. Availability of comparative trials for the assessment of new medicines in the European Union at the moment of market authorization. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63:159—62.
23. Gartlehner G., Moore C.G. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care* 2008; 24:170—7.
24. Bucher H.C., Guyatt G.H., Griffith L.E., et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50:683—91.
25. Song F., Altman D.G., Glenny A.M., et al. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003;326:472.
26. Song F., Loke Y.K., Walsh T., et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009;338:b1147.

Пути минимизации систематических отклонений от протокола клинического исследования

Тесленко И.А., Белоцерковский М.В., Косов М.Н.

Контрактная исследовательская организация PSI CRO AG, Швейцария

При проведении клинических исследований нередко случаются отклонения от протокола исследования, которые могут быть как единичными, так и повторяющимися, приобретая системный характер. Минимизация таких системных отклонений от протокола является важной задачей при проведении любого клинического исследования. В статье рассматриваются основные группы и типовые примеры отклонений от протокола клинического исследования, и предлагается алгоритм профилактики и борьбы с возможными системными нарушениями протокола.

Разработка каждого нового лекарственного препарата — это сотни миллионов долларов инвестиций. При этом на фоне кризисных явлений в экономике многих стран и нестабильности финансовых рынков поиск рискованных инвестиций в drug development становится всё труднее и поэтому очевидно, что все спонсоры стремятся оптимизировать имеющиеся средства и сократить свои издержки на проведение клинических исследований. Не возражая по сути необходимости сокращать непродуктивные издержки, мы должны упомянуть, что нередко стремление сократить бюджет конкретного исследования приводит к выбору менее профессиональных партнёров и консультантов, вендоров и контрактных исследовательских организаций (contract research organizations — CRO). Это может, в конечном счёте, привести к провалу исследования или получению неинформативных данных, которые могут иметь следствием необходимость повторного проведения одного или нескольких клинических исследований (это миллионы долларов и годы) или даже прекращение разработки данного препарата.

По 17-летнему опыту нашей компании, показателем неэффективного управления рисками при выполнении клинического исследования является наличие систематических отклонений от протокола клинических испытаний и, мы хотим предложить обсуждение путей их минимизации.

Когда исследователь соглашается на проведение клинического исследования в своём центре, он/она обычно подписывает обязательство строго следовать протоколу клинического исследования. Например, подписывая форму FDA (The Food and Drug

Administration) 1572, исследователь принимает обязательство выполнять исследование в полном соответствии с одобренным протоколом и имеет право отклониться от протокола только в том случае, когда это необходимо для обеспечения безопасности пациента, защиты его прав и благополучия (Раздел 21 Code of Federal Regulations 312.53), причём в случае нарушения правил проведения данного исследования он даже берёт на себя ответственность за возможные юридические последствия [1].

Так же исследователь соглашается выполнять исследование, следуя требованиям ICH GCP (International Conference on Harmonization Guide lines), а также принимает на себя обязательство «выполнять исследование в соответствии с протоколом, согласованным со спонсором и, если требуется, регуляторными органами, а также одобренным этическим комитетом» (ICH E6, раздел 4.5.1) [2].

FDA и ICH не проводят различий между отклонениями от протокола (deviations) и нарушениями протокола (violations). FDA даёт следующее определение термина «отклонение от протокола»: «Отклонение от протокола или нарушение протокола — это, как правило, незапланированное отступление от протокола, которое не планируется для внедрения на систематической основе» [3]. Отклонение от протокола может быть предполагаемым исключением из протокола (например, соглашение между исследователем и спонсором о включении отдельно взятого пациента, который не соответствует всем критериям включения/невключения). Так же, как и в случае разработки компанией-спонсором дополнений к протоколу, обо всех отклонениях от прото-

кола, которые исследователь хочет произвести, он обязан немедленно уведомить этический комитет своего учреждения, равно как и спонсора исследования до того, как он произвёл эти отклонения, за исключением тех случаев, когда отклонение от протокола исследования необходимо для устранения непосредственной угрозы для пациентов (21 CFR 312.66) или для защиты жизни и физического благополучия пациента (21 CFR 812.35(a) (2)) [4,5]. Термин «Отклонение от протокола» (Protocol deviation) также используется для обозначения любого другого незапланированного отклонения.

Надлежащая Клиническая Практика (GCP / Good Clinical Practice) требует, чтобы все отклонения от протокола тщательно документировались и сообщались компании-спонсору или её представителю (CRO) [6]. Иными словами просто документировать отклонение недостаточно. Исследователь должен также объяснить, что было предпринято для того, чтобы предотвратить повторение отклонения. Например, если сотрудники центра несвоевременно провели визит пациента или отправили образцы крови в лабораторию, или ошибочно заказали новую партию исследуемого препарата, необходимо выяснить причину и исправить рабочий процесс, таким образом, который позволит избежать повторения ошибок и превращения единичного отклонения в систематическое [6, 7].

Серьёзные отклонения/нарушения, такие как отсутствие сообщения о Серьёжном Нежелательном Явлении (СНЯ), например, должны рапортоваться в этический комитет. Некоторые этические комитеты предлагают не сообщать им о тех отклонениях, которые не влияют на благополучие и не затрагивают права пациентов, но ситуация с неотрапортованным СНЯ, конечно, к таковым не относится. В тоже время, некоторые этические комитеты проводят различие между незначительными и серьёзными отклонениями от протокола или нарушениями. Например, Национальный Институт Здоровья США (National Health Institute), даёт следующие определения [8]:

- **Отклонение от протокола** — это любое изменение, несоответствие или отступление от дизайна исследования или процедур протокола исследования.
- **Незначительное отклонение от протокола** — не оказывает значительного влияния на права, безопасность и благополучие пациента или полноту, точность и надёжность данных исследования.
- **Нарушение протокола (или значительное отклонение от протокола)** — это отклонение, которое может затрагивать права, безопасность и благополучие пациента или полноту, точность и надёжность данных исследования. Выделяют 4 группы нарушений протокола (табл. 1). О нарушениях протокола следует сообщать в этический комитет.

Таблица 1

Примеры нарушений протокола (National Health Institute, USA)

Группа нарушений	Примеры
Группа 1 Нарушение нанесло ущерб здоровью или благополучию пациента или подвергло пациента риску нанесения ущерба	• Пациент получил неправильное лечение или неверную дозу лечебного препарата • Пациент соответствовал критериям исключения из исследования, но не был исключён • Пациент получил запрещённый препарат сопутствующей терапии
Группа 2 Нарушение подвергло риску научную целостность данных исследования	• Пациент был включён в исследование, хотя не соответствовал критериям включения • Отклонение от процедур исследования, непосредственно затрагивающее основную конечную цель исследования. • Изменение протокола без предварительного одобрения этическим комитетом • Утеря по небрежности данных или образцов, собранных для исследования
Группа 3 Сознательное нарушение исследователем законодательства, политик или процедур защиты субъектов исследований на людях	• Проведение процедур исследования без предварительного получения информированного согласия • Фальсификация исследования или медицинских записей • Выполнение процедур исследования не уполномоченными сотрудниками
Группа 4 Серьёзное продолжающееся неподчинение федеральным, государственным, местным или ведомственным законам, политикам, процедурам по защите субъектов исследований на людях	• Продолжение работы после окончания срока действия лицензии или сертификата • Нарушение федерального или местного законодательства • Нарушение конфиденциальности • Повторяющиеся мелкие нарушения

Наша компания выработала следующие рекомендации о том, о каких отклонениях от протокола сле-

дует сообщать в этические комитеты (табл. 2).

Таблица 2

Нарушения протокола, о которых следует сообщать в этический комитет (PSI CRO)

1. Пациент был включён в исследование, хотя не соответствовал критериям включения.
2. Пациент соответствовал критериям исключения, но не был исключён из исследования.
3. Пациент получил не тот препарат, что должен был, или неправильную дозу препарата.
4. Пациент получил запрещённый препарат сопутствующей терапии.
5. Другие нарушения по решению медицинского монитора исследования.

Как бы нам ни хотелось проводить идеальные клинические испытания, отклонения от протокола происходили, происходят, и, к сожалению, будут происходить. Очень редко, если вообще возможно, можно найти клиническое исследование, в котором вообще не было отклонений от протокола. Следовательно, задача состоит в том, чтобы минимизировать возможность серьёзных и систематических отклонений от протокола [9, 10].

Пациенты не всегда вовремя приходят на визит, не всегда выполняются все тесты, запланированные по протоколу, иногда пациенты могут не соответствовать какому-либо из критериев включения/невключения и др. Это все отклонения от протокола. Но если отклонения происходят на постоянной основе, они становятся правилом, а не исключением из правила, и превращаются в чрезвычайно недоброкачественную практику.

Можно ли избежать отклонений от протокола с точки зрения исследователя?

Исследователь должен в точности следовать протоколу всегда, когда это возможно. В тех случаях, когда отклонение от протокола неизбежно, исследователь должен обратиться к спонсору исследования с просьбой одобрить отклонение, предоставив обоснование своей точки зрения.

Можно ли избежать отклонений от протокола с точки зрения компании-спонсора исследования?

Иногда систематические отклонения от протокола происходят потому, что протокол составлен недостаточно корректно и просто не позволяет избежать отклонений в определённых ситуациях. Например, бывают случаи, когда неопытный спонсор может взять за основу типовой протокол, не адаптировав его к конкретному клиническому исследованию и общепринятой медицинской практике. Однако, такие случаи, к счастью, достаточно редки.

Мы бы хотели разобрать типовые примеры отклонений от протокола из нашего опыта, которые явились причиной систематических отклонений от протокола, и обсудить варианты решения проблемы.

Пример 1:

Протокол онкологического исследования разрешал включение пациентов с метастатической стадией колоректального рака, у которых произошло прогрессирование после проведения первой линии химиотерапии, и требовал, чтобы радиологическое обследование пациента для оценки ответа опухоли на лечение выполнялось не ранее, чем через четыре недели после последней дозы химиотерапии.

Однако, у пациентов с метастатической стадией колоректального рака первая линия химиотерапии часто предполагает лечение 2-недельными циклами. Для того, чтобы оценить ответ опухоли и принять решение о прекращении или продолжении лечения до начала следующего цикла, у исследователя имеется только две недели после последней дозы, а не четыре, как того требует протокол. Соответственно, данное требование приводит к повторяющимся отклонениям от протокола — выполнению радиологического обследования через две недели в соответствии с клиническими стандартами, а не через четыре недели, как того требует протокол, таким образом превращая их в практику.

Решение: Мы предложили компании-спонсору привести протокол в соответствие со стандартами лечения метастатической стадии колоректального рака, изменив протокол исследования таким образом, чтобы разрешить выполнять оценку опухоли в течение двух недель после последней дозы химиотерапии в случаях, когда предшествующая химиотерапия проводилась по 2-недельной схеме. До момента выхода обновлённой версии протокола спонсор должен был предоставить исследователям формальное одобрение данного отклонения от протокола. Такое формальное одобрение было представлено в этический комитет в качестве уведомления.

Пример 2:

Критерии включения/невключения во многих исследованиях устанавливают приемлемые границы для определённых лабораторных анализов. Так, в одном из исследований разрешалось включать пациентов с уровнем гемоглобина не менее 100 г/л. Один из исследователей включил 5 пациентов, у которых

уровень гемоглобина равнялся 96-99 г/л, считая, что это достаточно близко к требованию протокола, то есть округлил данные лаборатории и включил пациентов в исследование, не проинформировав о своём решении заранее.

Решение: Ситуация, когда исследователь не обратил внимания на несоответствие одного из лабораторных показателей требованиям протокола, встречается, к сожалению, достаточно часто. Однако, поскольку в данном случае исследователь включил несколько пациентов с нарушением одного и того же критерия включения, отклонение стало систематическим. Это нарушение было выявлено только во время очередного визита монитора исследования в исследовательский центр. Исследователю были объяснены требования протокола и то, что округление лабораторных данных производить нельзя. Кроме того, было подготовлено письмо во все исследовательские центры этого международного исследования с разъяснением алгоритма интерпретации уровня гемоглобина, что позволило предотвратить повторение подобных ошибок в других клинических центрах. Была также внедрена простейшая процедура проверки соответствия пациента критериям включения, которая состояла в заполнении исследователем односторонней формы с результатами ключевых тестов, которая отсылалась спонсору для получения согласия на включение пациента в исследование, и надёжно предотвратила рандомизацию пациентов с «немного» сниженным гемоглобином.

Пример 3:

Протокол исследования нового антибиотика у больных внебольничной пневмонией разрешал однократное применение антибиотика короткого действия (амоксциллина клавуланата) перорально до начала внутривенной терапии исследуемым препаратом для того, чтобы не оставлять пациентов без антибактериального лечения после того, как пневмония была диагностирована во время проведения скрининга пациента для исследования.

Внимание привлёк преждевременный выход больного из исследования в связи с развитием эмпиемы плевры. При анализе документации данного пациента оказалось, что он поступил в стационар в воскресенье вечером и сразу же после того, как была диагностирована пневмония, он получил одну дозу амоксициллина клавуланата. Однако, включение больного в исследование, и, соответственно, начало внутривенной антибактериальной терапии было отложено на 12 часов до начала следующего рабочего дня. Соответственно, начало эффективного лечения запоздало в данном случае на 14 часов, что, вероятно, и привело к осложненному течению пневмонии и мнимой неэффективности исследуемого препарата.

Решение: Исследователи данного клинического центра были дополнительно оттренированы в требо-

ваниях протокола исследования, и им было дополнительно разъяснено, что пациенты должны включаться в исследование в соответствии с требованиями и протокола, и стандартов лечения. Отсрочка в назначении адекватного лечения внебольничной пневмонии на 4 часа и более, существенно ухудшает течение и прогноз заболевания (IDS Aguide lines: http://www.idsociety.org/IDSA_Practice_Guidelines/). Поскольку не было возможности начать терапию исследуемым препаратом в течение 4-5 часов, то есть времени действия амоксициллина, таких больных нельзя было включать в исследование, а следовало продолжать стандартное лечение внебольничной пневмонии. Письмо с разъяснением необходимости начинать лечение по протоколу в течение ближайшего часа-двух после того, как подтверждается то, что пациент соответствует критериям включения, было также направлено во все центры, где проходило это исследование.

Пример 4:

Часто протоколы клинических исследований содержат требование о снижении или отмене дозы исследуемого препарата при возникновении нежелательных явлений определённой степени тяжести. Иногда исследователи не обращают достаточного внимания на эти указания.

Протокол исследования эукариотического фактора инициации трансляции у больных раком предстательной железы предусматривал приостановку лечения при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) в крови менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ с последующим введением препарата в прежней дозировке в случае восстановления уровня нейтрофилов в срок до 7 дней, либо снижение дозы при более позднем восстановлении. Однако, при проведении очередного визита в один из центров исследования было обнаружено, что, несмотря на выявление у пациента нейтропении 3 степени (АЧН $0,5 - 1,0 \times 10^9$), очередное введение препарата отменено не было.

Решение: Естественно, что исследователи данной клиники получили дополнительный тренинг по протоколу исследования. Однако, кроме того, все исследовательские центры получили дополнительно ламинированные цветные схемы с алгоритмом дозирования препарата, которые позволили предотвратить повторение подобных случаев.

Пример 5:

Исследование противорвотного препарата (антагонист серотониновых рецепторов) при проведении химиотерапии злокачественных новообразований предусматривало введение исследуемого препарата перед назначением наиболее эметогенного (то есть вызывающего тошноту и рвоту) компонента химиотерапии. Было обнаружено, что одному пациенту исследуемый препарат был введён перед менее эметогенным химиопрепаратом, а последующее введение лекарства

с более выраженной эметогенностью привело к возникновению рвоты, что трактовалось как проявление неэффективности исследуемого лекарства.

Решение: В данном случае опять не только исследователи данного центра были дополнительно проинструктированы тщательно следовать требованиям протокола, но и все центры данного исследования, которое проводилось более, чем в 20 странах, получили письмо с дополнительными разъяснениями, а также цветные ламинированные таблицы, где химиотерапевтические препараты были распределены по степени эметогенности. При проведении следующих исследований по данной теме такие таблицы предоставлялись исследователям перед началом проведения исследования.

Пример 6:

Часто встречается такое отклонение, как использование запрещённого протоколом исследования препарата сопутствующей терапии. Чаще всего это обусловлено вероятностью возникновения нежелательных явлений вследствие взаимодействия между препаратами или невозможностью адекватно оценить эффективность исследуемого препарата. В том же исследовании противорвотного препарата (антагонист серотониновых рецепторов) при проведении химиотерапии злокачественных новообразований, на которое мы уже ссылались в примере №5, в качестве неотложной терапии при развитии тошноты и рвоты было разрешено использование любых зарегистрированных противорвотных препаратов, за исключением метоклопрамида. Основанием для этого послужили предположения о возможном взаимодействии между этими препаратами. Однако, метоклопрамид был назначен пациенту во время очередного цикла химиотерапии. Нежелательных эффектов отмечено не было, но использование запрещённого препарата теоретически не исключало вероятность их возникновения, что подвергло пациента необоснованному риску.

Решение: Все исследователи во всех странах, которые участвовали в проекте, были дополнительно предупреждены о нежелательности назначения метоклопрамида в очередном информационном письме, и повторных случаев использования этого противорвотного препарата при проведении исследования выявлено не было.

Пример 7:

Протокол исследования у больных колоректальным раком предусматривал применение исследуемого препарата в сочетании со стандартной схемой химиотерапии FORLFIRI (5-фторурацил + лейковорин + иринотекан). Согласно протоколу пациенты получали 5-фторурацил в первый день лечебного цикла в виде болюса и во второй день цикла в виде продолжительной инфузии. Данная схема введения

соответствовала национальным стандартам во всех странах, участвующих в данном исследовании за исключением Сербии. В Сербии согласно национальному стандарту пациенты получают 5-фторурацил в виде болюса в первый и во второй день цикла, а затем следует продолжительная инфузия. Данное несоответствие протокола национальному стандарту привело к нарушению протокола — передозировке 5-фторурацила из-за того, что один из исследователей обратил внимание только на название стандартной схемы лечения, но не проверил, отличаются ли дозы препаратов и способ введения, указанные в протоколе, от привычной схемы лечения, описанной в местном стандарте.

Решение: Конечно, этому исследователю были предоставлены дополнительные разъяснения, и подобной ситуации более не повторялось. Всем исследовательским центрам в Сербии были направлены письма с просьбой строго следовать протоколу исследования в плане дозировки и пути введения 5-фторурацила. Однако, этим мы не ограничились и после этого мы стремимся дополнительно проверять не только название стандартных схем лечения (причём не только в онкологии!), но и особенности применения этого лечения в исследовательских центрах.

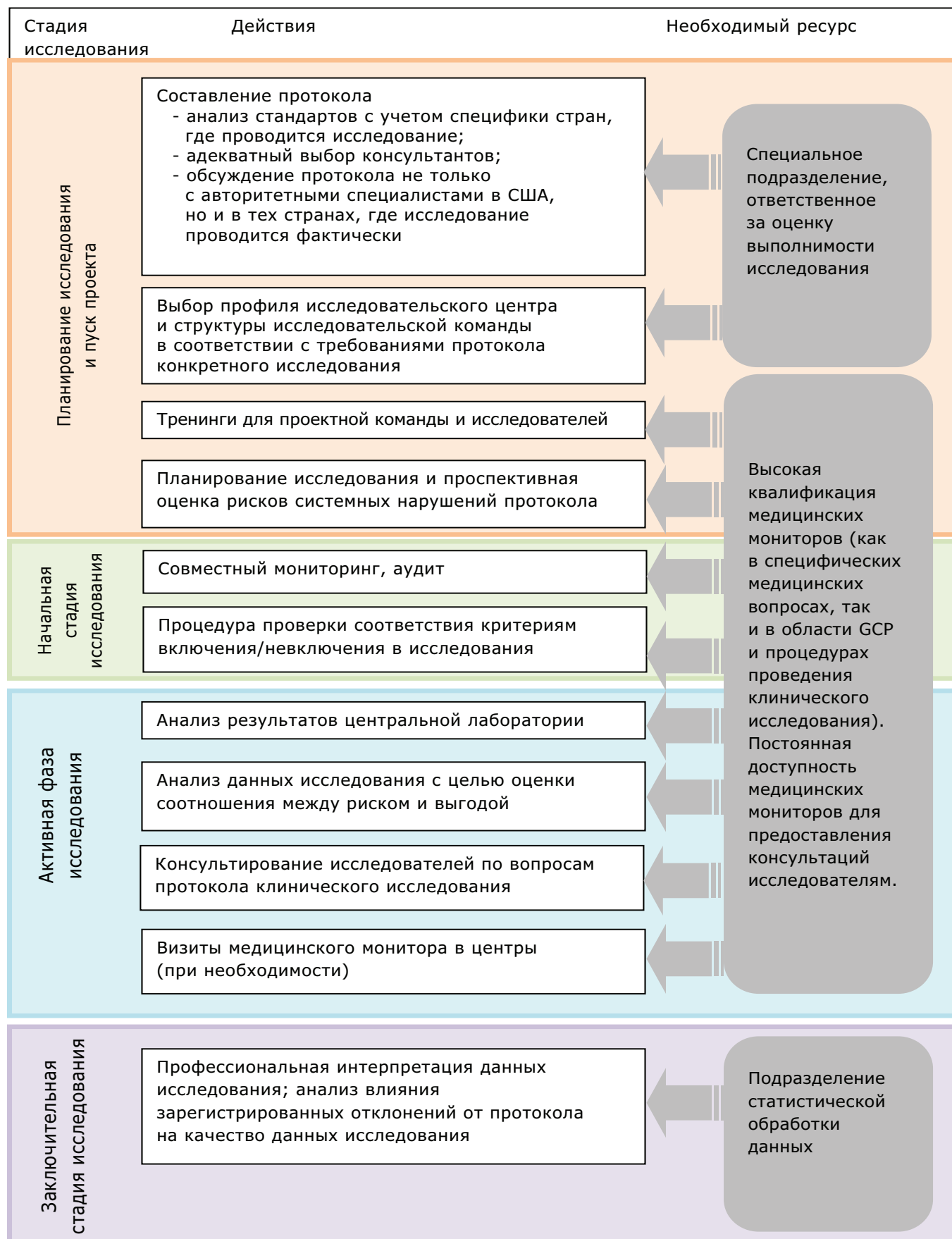
Для того, чтобы избежать включения в исследование пациентов, которые не соответствуют критериям включения/невключения, вовремя обнаружить такие отклонения и минимизировать их риск и возможные последствия, спонсор должен адекватно управлять своим исследованием. Краеугольным камнем является мониторинг процесса сбора данных в исследовательских центрах. Грамотно составленный мониторинговый план, определяющий критические временные точки, частоту мониторинговых процедур, необходимые человеческие ресурсы и т.д., позволяет своевременно идентифицировать проблемы и помогает собрать убедительные и надёжные данные.

Несмотря на то, что не бывает клинических исследований, в которых нет отклонений от протокола, одобренного регуляторными органами и этическим комитетом, спонсор и исследователи должны понимать, что неуправляемые отклонения от протокола, ставшие практикой, могут привести к провалу всего исследования.

Повторяющиеся отклонения — это пренебрежение GCP, потенциально нарушающее права и безопасность участников клинического исследования, а также ставящее под угрозу качество и воспроизводимость данных. Спонсор исследования должен идентифицировать и корректировать повторяющиеся отклонения от протокола, своевременно издавая дополнения к протоколу.

Практика пренебрежения GCP должна быть замещена практикой грамотного управления клиническим исследованием.

Алгоритм профилактики и борьбы с возможными системными нарушениями протокола



Литература

1. Code of Federal Regulations Title 21 [Electronic resource] / Code of Federal Regulations. — 2012. — 1 April. — Vol. 5, Sec. 312.53 -. — Режим доступа: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=312.53>. — Загл. с экрана.
2. Guidance for Industry. E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance [Electronic resource] / ICH. — 1996. — April -. — Режим доступа: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm073122.pdf>. — Загл. с экрана.
3. Guidance for Industry. E3 Structure and Content of Clinical Study Reports. Questions and Answers (R1) [Electronic resource] / ICH. — 2013. — January -. — Режим доступа: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM336889.pdf>. — Загл. с экрана.
4. Code of Federal Regulations Title 21 [Electronic resource] / Code of Federal Regulations. — 2012. — 1 April. — Vol. 5, Sec. 312.66 -. — Режим доступа: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm>. — Загл. с экрана.
5. Code of Federal Regulations Title 21 [Electronic resource] / Code of Federal Regulations. — 2012. — 1 April. — Vol. 8, Sec. 812 -. — Режим доступа: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=812&showFR=1&subpartNode=21:8.0.1.1.9.1>. — Загл. с экрана.
6. Data and Safety Monitoring Guideline [Electronic resource] / University of Medicine and dentistry of New Jersey Guidelines -. — Режим доступа: <http://www.umdj.edu/hsp/guidance/>. — Загл. с экрана.
7. Guidance for Industry. Investigator Responsibilities— Protecting the Rights, Safety, and Welfare of Study Subjects [Electronic resource] / Procedural. — 2009. — October -. — Режим доступа: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM187772.pdf>. — Загл. с экрана.
8. Protocol Deviations and Violations/ NIH IRB Professional Administrators Committee Regulatory Process Workgroup. — Version 5.1 11/18/2005
9. Human Subject Protection Training / University of Connecticut IRB -. — Режим доступа: <http://www.irb.uconn.edu/training.html>. — Загл. с экрана.
10. IRB Guidances [Electronic resource]/ National Cancer Institute -. — Режим доступа: <https://ccrod.cancer.gov/confluence/display/CCRCRO/IRB+Guidances#IRBGuidances-PDV>. — Загл. с экрана.

Расширяя горизонты

Интеленс® — ненуклеозидный ингибитор
обратной транскриптазы нового поколения,
эффективный даже при наличии
мутаций устойчивости к ННИОТ

 **ИНТЕЛЕНС**®
(этравирин) 100 мг
таблетки

- Повышает эффективность терапии
ранее леченых пациентов¹
- Имеет сравнимую эффективность
с препаратами новых классов³
- Сохраняет активность при наличии
распространенных мутаций,
связанных с устойчивостью к ННИОТ²
- Имеет благоприятный профиль
безопасности^{1,4}

Ссылки:

1. Trottier B, Johnson M, Katlama C, et al. CAHR, 2008 Apr 24-27, Poster P167
2. Vingerhoets J, Peeters M, Azijn H, et al. 17th International Drug Resistance Workshop; 2008 Jun 10-14; poster 24
3. Erik Smets, Silas Martin "Cost-minimisation analysis of the use of etravirine or raltegravir in treatment-experienced HIV-1-infected patients"
4. Hawkins N, Davies A. 30th Annual Meeting of Society for Medical Decision Making, Philadelphia, USA, 18-22 October 2008. Abstract 30BMA.

3, 4 - Представлено на 9-м международном конгрессе по ВИЧ и лекарственной терапии ВИЧ-инфекции, Глазго, Соединенное Королевство, 9-13 ноября 2008. Постеры доступны он-лайн на www.tibotec.com

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF 

ID:INT/HIV/ADS/Apr2010/Rus45

Регистрационное удостоверение: ЛСР-004579/08 от 17.06.08

Ознакомьтесь с инструкцией по применению

По всем вопросам, связанным с применением препарата, обращайтесь по адресу:

121 614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корпус 2,

факс 8(495) 755 83 58, тел. 8(495) 755 83 57,

или звонить на бесплатный номер для России и стран СНГ 8-800-700 8810

www.janssencilag.ru

Альвеско® экстрамелкодисперсный ИГКС для лучшего контроля астмы^{1,2}

- Пролечарство – активация в легких^{2,5}
- Высокая степень депозиции в мелких дыхательных путях^{2,4,5}
- Оптимальный профиль безопасности⁴
- Удобный режим дозирования (1 раз в сутки у большинства пациентов)^{3,4,6}



Сокращенная информация по назначению

Рег. удостоверение №: ЛП-000823 07.10.2011

Торговое наименование: Альвеско®. **Международное непатентованное название (МНН):** циклесонид. **Лекарственная форма:** аэрозоль для ингаляций дозированных, 40 мкг/распыление, 80 мкг/распыление, 160 мкг/распыление. **Показания к применению:** бронхиальная астма. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к препарату, возраст до 6 лет. С осторожностью: у пациентов с легочным туберкулезом в активной или хронической форме; у пациентов с бактериальными, вирусными или грибковыми инфекциями дыхательных путей. **Способ применения и дозы:** Альвеско® применяют только для пероральной ингаляции в течение длительного периода времени ежедневно. Дозируют индивидуально. **Побочное действие:** нечасто (>1:1000 <1:100): тошнота, рвота*, неприятный вкус, ощущение раздражения и першения в горле, сухость слизистой оболочки полости рта и глотки, грибковые инфекции полости рта*, головная боль*, дисфония, кашель после ингаляции*, парадоксальный бронхоспазм*, экзема, кожная сыпь (* идентичный или более низкий процент по сравнению с плацебо). **Особые указания:** Альвеско® не показан для лечения астматического статуса или других острых эпизодов астмы. Врач должен постоянно наблюдать за ростом детей, принимающих глюкокортикостероиды длительное время. При парадоксальном бронхоспазме, появившемся непосредственно после ингаляции, терапия с Альвеско® должна продолжаться, если ожидаемый эффект выше, чем возможный риск. Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению.

Дата выпуска рекламы: февраль 2013

ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ».

Адрес: 119048, Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1.

Т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625

www.takeda.com.ru



1. Bjermer L. Targeting small airways, a step further in asthma management. Clin Respir J 2011;5:131-135.
2. Derendorf H. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Inhaled Ciclesonide. Journal of Clinical Pharmacology 2007;47:782-789.
3. Nave R. et al. Metabolism of ciclesonide in the upper and lower airways: review of available data. Journal of Asthma and Allergy 2008;1:11-18.
4. Rossi G.A. et al. Safety of inhaled corticosteroids: Room for improvement. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 2007;20:23-35.
5. Mutch E. et al. The role of esterases in the metabolism of ciclesonide to desisobutyl-ciclesonide in human tissue. Biochem Pharmacol 2007;73:1657-1664.
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Альвеско.