

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА



№1 2014



- Независимая научная организация в области экономической оценки программ здравоохранения
- Более 160 исследований в области экономической оценки медицинских технологий
- Опубликовано около 180 научных работ в рецензируемых медицинских журналах
- Партнёры – 30 ведущих зарубежных и российских фармацевтических компаний

Основные направления научных исследований

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

ПОЛНЫЙ СПЕКТР УСЛУГ ПО ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ

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

**№1
2014 г.**



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Белоусов Ю.Б.**

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

Редакционная коллегия

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

Издательская группа:

Научный редактор: Белоусов Д.Ю.
Дизайн, верстка: Design2pro.ru
Подписано в печать: 15.05.2014 г.
Типография: Издательское бюро «Филигрань»,
г. Ярославль, ул. Свободы, 91
Тираж: 3700 экз.
Свободная цена.

Учредитель: Общество клинических исследователей

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

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

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

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

Журналы

Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Клиническая фармация

WEB-порталы

HealthEconomics.ru Центр фармакоэкономических исследований
Market-Access-Solutions.ru Market Access Solutions
izdat-oki.ru Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

- Базальные аналоги инсулина в контроле сахарного диабета 2 типа —
экономические аспекты
Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. 3
- Фармакоэкономика применения препаратов ботулинического токсина
в комплексной терапии ДЦП
Колбин А.С., Виллом И.А., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. 14
- Фармакоэкономический анализ применения перампанела
при резистентной парциальной эпилепсии
Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А. 24

ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

- Анализ медицинских технологий лечения остеоартроза
коленных суставов гиалуроновой кислотой
Колбин А.С., Виллом И.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. 40
- Оценка экономической целесообразности
применения контрастного препарата Мультихэнс
Колбин А.С., Виллом И.А. 57
- Оценка экономической целесообразности применения контрастного
средства Йомерон при чрескожных коронарных вмешательствах
Колбин А.С., Виллом И.А. 68

МНЕНИЯ ЭКСПЕРТОВ

- Анализ закупок лекарственных средств после вступления в силу
закона о федеральной контрактной системе
Малаев М.Г. 77
- Анализ закупок лекарственных средств для обеспечения оказания
медицинской помощи в условиях стационаров
Малаев М.Г. 83



**EDITOR-IN-CHIEF
Belousov U.B.**

**Deputy Editor-In-Chief
Leonova M.V.**

Editorial Board

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

Publishing Group:

Scientific editor: Belousov D.U.
Design by Design2pro.ru
Signed in print: 15.05.2014
Printing house: Publishing Office «Filigran»,
Yaroslavl, ul. Svobody, 91
Circulation: 3700 copies. Free price.

Founder: Russian society of clinical investigators

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

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

LLC «Publisher OCI»

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

Sites

Pharmacokinetics.ru
ClinVest.ru
Clinical-Pharmacy.ru

Journals

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
Good Clinical Practice
Clinical Pharmacy

WEB-portals

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

CONTENTS

PHARMACOECONOMICS

- Basal insulin analogues in the diabetes mellitus type 2 control — economic aspects
Belousov D.U., Afanasyeva E.V. 3
- Pharmacoeconomic analysis of botulinum toxin in complex therapy for cerebral palsy
Kolbin A.S., Vilium I.A., Proskurin M.A., Balikina U.E. 14
- Pharmacoeconomic analysis of perampanel for resistance partial epilepsy
Belousov D.U., Afanasyeva E.V., Efremova E.A. 24

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

- Health technology assessment of hyaluronans in osteoarthritis treatment
Kolbin A.S., Vilium I.A., Balikina U.E., Proskurin M.A. 40
- Assessment of the economic evaluation of the contrast agent MultiHance
Kolbin A.S., Vilium I.A. 57
- Assessment of the economic evaluation of the contrast agent Iomeron in percutaneous coronary intervention
Kolbin A.S., Vilium I.A. 68

EXPERT OPINION

- Analysis of drug purchases after the entry into force of the federal contract system
Malaev M.G. 77
- Analysis of drugs procurement to ensure the provision of medical care in hospitals
Malaev M.G. 83

Базальные аналоги инсулина в контроле сахарного диабета 2 типа — экономические аспекты

Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В.

Центр фармакоэкономических исследований, г. Москва

Резюме. Обсуждаются экономические вопросы контроля сахарного диабета 2 типа (СД 2) с применением базальных аналогов инсулина — гларгин и детемир, актуальные для отечественного здравоохранения. На основании анализа рандомизированных контролируемых клинических исследований установлено, что для достижения одинакового контроля необходимы меньшие дозы инсулина гларгин. Результаты обсервационных исследований реальной практики назначений, проведенные в Российской Федерации в последние годы, не выявляют разницы в дозировках этих препаратов. Тем не менее, эффективность инсулина гларгин, оцененная по количеству больных СД 2, достигших целевых уровней контроля, достоверно выше. Кроме того, количество гипогликемий выше при использовании инсулина детемир. Поэтому клинико-экономический анализ, а также анализ чувствительности не выявили экономических преимуществ инсулина детемир, перед инсулином гларгин, несмотря на меньшую утилитарную стоимость инсулина детемир. Различия в требуемых дозировках базальных аналогов инсулина должны быть приняты во внимание при возмещении их стоимости.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин гларгин, инсулин детемир, фармакоэкономика, оценка технологий здравоохранения

Basal insulin analogues in the diabetes mellitus type 2 control — economic aspects

Belousov D.U., Afanasyeva E.V.

Center of Pharmacoeconomics Research, Moscow

Summary. Economic aspects of insulin analogues — glargine and detemir — in the control of diabetes mellitus type 2 (DM 2) has been prepared in according to needs of the Russian health care system. It has been done that for equal control of DM 2 insulin glargine should be administered in less doses than insulin glargine based on randomized clinical trials results. Results of Russian observational studies of real practice do not show difference in doses of both. In the same time glargine has a better efficacy and safety than detemir based on amount of patients with DM 2 reached targeted levels of control and hypoglycemic events. Clinical-economic analysis as well as sensitive analysis did not find any economic advantages of detemir compare with glargine having higher cost for pack. Needed doses differentiation of glargine and detemir for equal results of DM 2 control should be taken into account for reimbursement.

Key words: diabetes mellitus type 2, insulin glargine, insulin detemir, pharmacoeconomics, health technology assessment

Автор, ответственный за переписку:

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

Введение

С момента начала применения первого базального аналога инсулина в отечественной практике прошло уже более 10 лет, что позволяет проанализировать не только клинические, но и экономические результаты лечения сахарного диабета. О том, как изменили в лучшую сторону качество жизни людей с диабетом инновационные инсулины гларгин и детемир, опубликовано достаточное количество материалов. Вместе с тем, в подходы к изменению экономического бремени самого заболевания не заложены в представления о вкладе каждого из этих препаратов в его уменьшение [1].

Во многом, возможно, это связано с тем, что в действующий Стандарт оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом оба аналога инсулина внесены с одинаковыми суточными дозировками [2]. Поскольку Стандарт предназначен в т.ч. и для определения необходимых объёмов финансирования лечения, то естественно, что административный выбор при наличии альтернатив осуществляется в пользу препаратов с меньшей стоимостью. В условиях отсутствия законодательной трактовки заменяемости (взаимозаменяемости) препаратов, актуализация клинических и разработанных на их основе экономических параметров имеет первостепенное значение для соз-

дания условий эффективного лечения. Не является исключением сахарный диабет 2 типа (СД 2), затраты на лекарственное обеспечение которого для льготных категорий граждан лежат на плечах государства.

По данным Международной Федерации Диабета (IDF), в настоящее время этим заболеванием в мире страдает 382 миллионов человек, а к 2030 г. эта цифра может достигнуть 592 млн. [3], при этом 85-90% пациентов составляют больные СД 2 типа [4]. СД 2 типа является пятой среди ведущих причин смерти в мире [5], причём 80% пациентов умирают от сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Актуальна эта проблема и для нашей страны, в которой по данным Российского регистра на 1 января 2013 г. было зарегистрировано более 3,4 млн. больных СД 2 типа [7].

Результаты исследования UKPDS убедительно продемонстрировали необходимость оптимального гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа с целью профилактики развития и прогрессирования поздних осложнений СД: при снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) всего на 1% было получено снижение риска развития инфаркта миокарда на 14%, поражения периферических сосудов на 43%, риска микрососудистых осложнений на 37%, смертности от СД на 21% [8]. Российская ассоциация эндокринологов разработала Консенсус сахароснижающей терапии СД 2 типа, предусматривающий индивидуальный подбор препаратов в зависимости от исходных уровней HbA_{1c} [9]. При этом даются рекомендации по старту инсулинотерапии на первом этапе у пациентов, имеющих $HbA_{1c} > 9,0\%$, при уровне HbA_{1c} 7,6-9,0% также показано назначение инсулина в составе комбинаций. Обновлённый совместный Консенсус по ведению пациентов с СД 2 типа Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) с момента диагностики заболевания рекомендует снижение уровня HbA_{1c} как можно ближе к целевым значениям при отсутствии гипогликемических состояний [10]. В дальнейшем по необходимости проводится интенсификация инсулинотерапии путем адекватного увеличения дозы и/или добавления прандиального инсулина (базально-болюсная терапия). Значение инсулинотерапии дополняется её позитивным влиянием на психоэмоциональное состояние больных, что в конечном итоге способствует достижению цели — компенсации СД 2 типа [11].

К началу инсулинотерапии с аналогов инсулина отношение у различных клиницистов и тех, кто отвечает за возмещение стоимости этих препаратов, разное. Зачастую оно определяется экономическими параметрами, поскольку утилитарная стоимость (единица за единицу активности) у аналогов инсулина выше, чем у генно-инженерных инсулинов, во всех странах. В обзоре, посвящённом экономике применения аналогов инсулина, отмечается, что в Германии, Нидерландах и ряде других европейских стран имеются чёткие

обоснования для использования этих препаратов, отвечающих критерию «стоимость/эффективность», за счёт быстрой нормализации углеводного обмена и поддержанию уровня HbA_{1c} в пределах целевых значений [12]. Исследования, проведённые как за рубежом, так и в нашей стране, также продемонстрировали клинические и экономические преимущества компенсации СД 2 типа базальными аналогами инсулина [13-15]. У больных СД 2 типа, не получавших ранее инсулин, назначение инсулина детемир сопровождалось быстрым улучшением метаболизма глюкозы и оптимизацией контроля заболевания [16]. Также установлено, что после перевода пациентов с инсулина НПХ на инсулин детемир, гликемический контроль существенно улучшается, уменьшается количество гипогликемических состояний [17]. Такие же результаты получены и в отношении инсулина гларгин, своевременное назначение которого, а также перевод на него при неэффективности человеческого базального инсулина или смешанных инсулинов, как человеческих, так и аналоговых, способствует улучшению контроля заболевания и оптимизирует затраты на лечение [18]. Инсулины, в т.ч. аналоги человеческого инсулина, являются одними из самых часто применяемых в нашей стране препаратов для лечения сахарного диабета [19].

Существует ряд причин, по которым инсулинотерапия у больных СД 2 типа назначается существенно позже, чем это необходимо, в т.ч. и для профилактики поздних осложнений. Хороший пример подаёт Германия, где у пациентов, прошедших обучение в «Школах диабета» и получающих эффективную терапию для контроля СД 2 типа, в том числе и инсулинами, время от постановки диагноза до появления осложнений заболевания составляет в среднем 14,82 лет (анализ более 161 тыс. больных за 25-летний период наблюдения) [20]. Скрининг заболевания и его осложнений, как и своевременная интенсификация сахароснижающей терапии, назначение антигипертензивных, гиполипидемических и других патогенетически действующих лекарственных препаратов приводят к отчётливым социально-экономическим позитивным последствиям — уменьшению расходов на макрососудистые осложнения, поскольку рост последних замедляется [21].

Наиболее значимыми препятствиями для своевременного назначения инсулина являются опасения по поводу риска развития гипогликемии, ощущение сложности инсулинотерапии и т.д. [22]. Гипогликемические состояния накладывают серьёзный отпечаток на качество жизни больных и уменьшают их приверженность к лечению, вынуждают использовать меньшие, недостаточно эффективные дозировки и нивелируют усилия, направленные на компенсацию заболевания [23]. Возникающий после гипогликемии страх её повторения заставляет большинство больных СД 2 типа (63%) изменять своё привычное пове-

дение, что сказывается на качестве жизни [24]. Кроме того, гипогликемия, как тяжёлая, так и нетяжёлая, может удорожать лечение, как вследствие необходимости более частого измерения уровня глюкозы (увеличение числа измерений в 5 и более раз за неделю после гипосостояния — расход полосок), так и вызовов скорой и неотложной помощи, что ведёт к возрастанию прямых и не прямых затрат [25, 26]. Даже нетяжёлая ночная гипогликемия оказывает существенное влияние на продуктивность работы на следующий день, что оборачивается экономическими потерями вследствие снижения производительности труда из-за уменьшения концентрации внимания, усталости и других негативных последствий побочного эффекта инсулина [27].

Одним из способов преодоления этих традиционно лимитирующих инициацию и интенсификацию инсулинотерапии факторов является внедрение в клиническую практику аналогов инсулина, обладающих новыми фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами в связи с изменениями строения молекулы человеческого инсулина. Эти высокотехнологичные препараты — инсулин гларгин и инсулин детемир — имеют существенные клинические преимущества перед генно-инженерными формами инсулина при СД 2 типа [28, 29]. Анализ применения аналогов инсулина в Европе показывает существенный рост их потребления — в Германии на 8,5% (всего 56,1% всех инсулинов при этом типе заболевания), в Великобритании — на 5% (83%), во Франции — 6,3% (88,5%) [30]. Управление СД 2 типа с помощью генно-инженерных инсулинов сложнее, чем аналогами, и титрование дозы или изменения диеты чаще приводят к нежелательным гипогликемическим состояниям в сравнении, в частности, с инсулином гларгин [31]. Так, например, в испанской Каталонии причиной госпитализации 23% больных с СД 2 типа является именно тяжёлая гипогликемия, что наносит существенный урон бюджету общественного здравоохранения [32]. Это, безусловно, меньше, чем при лечении пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), где только 15,3% больных испытывают гипогликемии большей частью лёгкие, но в этом случае и не достигается компенсация СД 2 типа (7,9% компенсации против 14% при применении генно-инженерных инсулинов в течение полутода) [33]. Но и результаты по достижению целевых уровней компенсации при применении ПССП с течением времени заболевания были хуже, чем при лечении инсулинами.

Хорошо известно, что затраты на лечение больных СД 2 типа с макрососудистыми осложнениями в 2-3 раза выше, чем на лечение пациентов с аналогичными проблемами без этого заболевания [34]. Рост затрат прямо пропорционален ухудшению гликемического контроля и прогрессированию осложнений [35]. Примерная стоимость инфаркта миокарда, инсульта, поражения глаз значительно превышает затраты

на эффективный контроль СД 2 типа [36]. При этом косвенные затраты, связанные с потерей производительности труда, так же велики, как и прямые. Модернизация лечения, в том числе и с использованием базальных аналогов инсулина требует дополнительных прямых затрат по сравнению с инсулином НПХ. Однако, эти затраты в дальнейшем оправдываются вследствие меньшего количества осложнений СД 2 типа, что косвенно доказывается снижением частоты инсульта, острого инфаркта миокарда, необходимости в госпитализациях и др. [37].

Результаты

Выбор того или иного базального аналога инсулина для контроля СД 2 типа лежит на специалисте, который должен учесть не только клинические особенности у конкретного больного, но и различия в фармакокинетике препаратов, их дозировки и ценовые характеристики. Различия в фармакодинамике и фармакокинетике инсулинов гларгин и детемир могут сказываться на дозе препарата и стоимости получаемого результата по компенсации заболевания. В рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (РККИ) было показано, что для одинаковой компенсации СД 2 типа необходимы большие суточные дозы инсулина детемир в сравнении с инсулином гларгин [38], поэтому фармакоэкономических преимуществ первого даже при условии его более низкой утилитарной стоимости, по сравнению со вторым, нет.

Стоимостные аспекты применения инсулина гларгин и инсулина детемир являются предметом дискуссий [39]. Прямое сравнение утилитарных стоимостей препаратов не даёт ответа на вопрос об экономической той или иной программы лечения в отрыве от его результатов. Согласно зарубежной статистике, независимо от системы возмещения за инсулин, государственная или страховая, программа инсулинотерапии с помощью гларгина стоит дешевле, нежели с использованием детемира. Так, в Испании, Венгрии, Аргентине, Германии, Великобритании ежегодное сохранение стоимости в случае использования гларгина вместо детемира даёт экономию бюджета в 36-39% [40-43].

Вопросу сопоставления эффективных доз этих двух аналогов инсулина при СД 1 и 2 типа посвящён недавний мета-анализ РККИ (табл. 1) [44]. Из него следует, что для достижения равноэффективного контроля необходимы большие дозы инсулина детемир по сравнению с инсулином гларгин. Так, прямое сравнение двух режимов инсулинотерапии аналогами было проведено в исследовании *Rosenstock J.* [45]. В течение 52 недель больные СД 2 типа в дополнение к сопоставимой терапии ПССП получали инсулин гларгин один раз в сутки либо инсулин детемир два раза в сутки (55% от числа получавших препарат) либо инсулин

Таблица 1

Сравнение дозировок базальных аналогов инсулина для равноэффективного контроля сахарного диабета 2 типа по результатам рандомизированных клинических исследований

№ п/п	Автор [ссылка]	Больные, n (% по отношению ко всем больным мета-анализа)	Длительность наблюдения, недель	Разница в суточной дозе детемир/гларгин, %	Дозировка детемира на 1 ЕД гларгина
1	Hollander P. et al. [46]	319 (13,6)	52	+39,0	1,390
2	Rosenstock J. et al. [45]	582 (25,0)	52	+77,2	1,772
3	Swinen S.G. et al. [47]	973 (41,8)	24	+75,9	1,759
4	Meneghini L. et al. [48]	457 (19,6)	26	+14,8	1,148
	Средневзвешенная разница в дозировках	2 331 (100)		+59,2	1,592

детемир один раз в сутки (45%). Дозы инсулинов, рассчитанные на конец исследования, составили — для гларгина 0,44 МЕ/кг, для детемира 1,0 МЕ/кг и 0,52 МЕ/кг соответственно. Расчётные средние значения массы тела для группы инсулина гларгин по окончании исследования — 91,1 кг, для детемира — 91,1 кг и 89,7 кг соответственно. Дозировка гларгина рассчитана как 40,08 МЕ (0,44 МЕ/кг x 91,1 кг), а детемира как 71,09 МЕ (0,52 МЕ/кг x 89,7 кг x 0,45 + 1,0 МЕ/кг x 91,1 кг x 0,55). Следовательно, средняя расчётная суточная доза гларгина меньше, чем для детемира, на 31 МЕ.

Для нахождения средневзвешенной разницы в дозировках использована формула:

$$\text{Разница}_{\text{срвзв}} = \text{ЕД}_{\text{дет1}} \times \text{вес}_1 + \text{ЕД}_{\text{дет2}} \times \text{вес}_2 + \text{ЕД}_{\text{дет3}} \times \text{вес}_3 + \text{ЕД}_{\text{дет4}} \times \text{вес}_4$$

где $\text{ЕД}_{\text{дет1}}$ — дозировка инсулина детемир на 1 ЕД инсулина гларгин в соответствующем исследовании;
 вес_1 — удельный вес (%) группы больных по отношению ко всем больным в мета-анализе.

Средневзвешенная разница составила 59,2%, или на 1 ЕД инсулина гларгин для равноэффективного контроля СД 2 типа по результатам мета-анализа необходимо 1,592 ЕД инсулина детемир (1,39 x 0,136 + 1,772 x 0,25 + 1,759 x 0,418 + 1,148 x 0,196).

Пересчёт стоимости дозировок, полученных по итогам РКИ, с учётом цен на эти инсулины в России, показал следующее. Утилитарная стоимость инсулина детемир (Левемир® ФлексПен®, 1500 ЕД (Ново Нордиск, Дания) меньше, чем инсулина гларгин (Лантус®СолоСтар®, 1500 МЕ (ЗАО Санофи-авентис Восток, Россия) — 2 074,81 руб. и 3 411,72 руб. (с учётом надбавки в оптовом звене по г. Москва и НДС) соответственно [49]. Таким образом, стоимость 1 единицы для инсулина детемир — 1,38 руб., для инсулина гларгин — 2,27 руб. С учётом вышеописанной разницы в дозировках инсулинов для эффективного контроля диабета, стоимость эквивалентных доз инсулина детемир составляет 2,20 руб. (1,592 ЕД x 1,38 руб.) против 2,27 руб. за 1 МЕ инсулина гларгин, что свидетельствует об отсутствии существенных стоимост-

ных преимуществ одного препарата перед другим, в расчёте на 1 эквивалентную единицу (рис. 1).

Данные, полученные для медицинских служб Канады, подтверждают отсутствие стоимостных преимуществ инсулина детемир, поскольку устанавливают следующие целевые ежедневные дозировки инсулина гларгин для однократного введения в сутки и инсулина детемир для двукратного — 47,2 ЕД и 80,4 ЕД соответственно [50]. При этом стоимость лечения осложнений одинакова для этих групп пациентов, а вот стоимости собственно инсулинотерапии существенно различаются. Так, программа лечения инсулином гларгин (прямые медицинские затраты) на 10,4% меньше, чем инсулином детемир (различные режимы

введения). При проведении анализа чувствительности для 5-летнего и 10-летнего горизонтов анализа с уровнем дисконтирования в 3% подтверждены ценовые преимущества инсулина гларгин по сравнению с инсулином детемир (разница составляет 15,9% и 13,4% соответственно). Сходные данные получены в США по результатам мета-анализа 23 РКИ, где у больных СД 2, не получавших ранее инсулин, зафиксировано практически одинаковое снижение HbA_{1c} , но при этом для инсулина детемир понадобились большие дозировки [51].

Подобные различия в потребности этих препаратов исследователи объясняют их разной фармакокинетикой, прежде всего более длительным эффектом инсулина гларгин в сравнении с таковым инсулина детемир [52]. Клиническое значение некоторой большей прибавки в весе у больных, получающих инсулин гларгин, неизвестно. Во всяком случае, считается, что существенного влияния на качество жизни и последующий прогноз эта прибавка массы тела не оказывает [53].

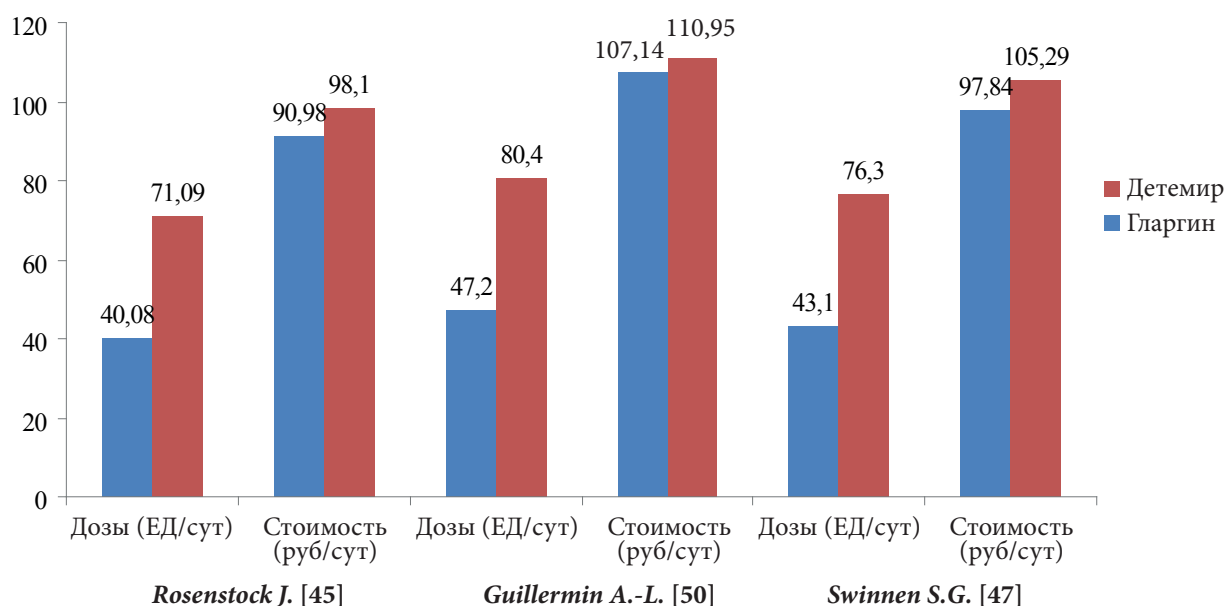


Рис. 1. Соотношение среднесуточных дозировок и их стоимости при сравнении инсулинов гларгин и детемир для равноэффективного контроля сахарного диабета 2 типа

Анализ дозировок в случае перехода на интенсифицированный режим инсулинотерапии, свидетельствует, что для контроля СД 2 количество ЕД инсулинов глулизин и аспарт совпадает, в то же время, сохраняется различие между дозами гларгина и детемира [38]. Именно поэтому прямые медицинские затраты (на фармакотерапию) при использовании схем инсулин гларгин + инсулин глулизин и инсулин детемир + инсулин аспарт не различаются, несмотря на меньшие утилитарные стоимости детемира и аспарта.

В последнее время особое значение для принятия решения о возмещении стоимости лекарственных препаратов придаётся исследованиям реальной практики назначений, в которых определяется собственно клинко-экономическая составляющая эффективности фармакотерапии, в том числе и в эндокринологии [54]. Анализ медицинских технологий позволяет выявить наименее затратные (но в то же время эффективные) из них и рекомендовать оплачивать именно их. Мета-анализ исследований реальной практики лечения СД 2 типа, проведённый за рубежом, подтвердил экономическую целесообразность применения инсулинов гларгин и детемир, несмотря на их более высокую стоимость по сравнению с другими антидиабетическими средствами [55]. Исследования реальной практики назначений, подобные тем, что проводятся эпидемиологическими и социальными службами в других странах, у нас наталкиваются на известные организационные и методические трудности, связанные с большой территорией, различными экономическими условиями регионов, осуществляющих закупку препаратов для больных СД, отсутствием данных о том, какое коли-

чество больных компенсировано и прочим. Тем не менее, они проводятся, их результаты опубликованы и могут быть подвергнуты клинко-экономической экспертизе.

В 2012 г. осуществлена ретроспективная клинко-экономическая оценка реальной практики назначений инсулинов гларгин и детемир у больных СД 2 типа [56]. Учитывая, что с момента опубликования результатов произошло некоторое изменение стоимости инсулинов, приводим основные результаты, обновлённые с учётом этого обстоятельства.

В анализ был включён 601 пациент, из них 298 (49,6%) получали инсулин гларгин один раз в сутки и 303 (50,4%) — инсулин детемир один (36,3%) или два раза (63,7%) в сутки. Наблюдение осуществлялось в течение 12 месяцев. Критерием компенсации (эффективности) СД 2 типа было выбрано достижение целевых индивидуализированных уровней HbA_{1c} согласно критериям Консенсуса Российской Ассоциации Эндокринологов (на основании разделения больных по возрасту и риску гипогликемии) [9].

Группы были сходными по половозрастному составу, длительности заболевания и количеству диагностированных к моменту начала анализа осложнений СД 2 типа (табл. 2). Дозы инсулинов по истечении 12 месяцев лечения существенно не различались. Вместе с тем, общее количество пациентов, достигших компенсации, на инсулине гларгин составило 184 чел. (61,7% больных в группе), а в группе пациентов, получавших инсулин детемир, — 129 чел. (42,5% больных). Различия в эффективности между группами инсулина гларгин и инсулина детемир были достоверны (OR 2,18, ДИ 1,41-3,34; $p < 0,01$).

Таблица 2

Характеристики групп пациентов, включённых в программу

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

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

** — достоверность различий между группами $p < 0,01$.

Экономический анализ, проведённый по результатам эффективности двух инсулинов, выявил отсутствие монетарных преимуществ у менее дорогого по стоимости инсулина детемир перед инсулином гларгин. Более того, показатель эффективности затрат (CER), рассчитанный как отношение прямых медицинских затрат к эффективности (табл. 3), подтвердил, что при условии практически равных дозировок двух препаратов, инсулин гларгин имел лучшие экономические показатели в сравнении с инсулином детемир в периоде наблюдения 12 месяцев.

Для подтверждения этого вывода был проведён двусторонний анализ чувствительности с попеременным изменением стоимости или эффективности с шагом в 25%. Оказалось, что различия в показателе CER при изменении либо стоимости, либо эффективности между этими двумя инсулинами несущественны, поскольку крайние значения диапазонов пересекаются (рис. 2).

Недавно проведённое наблюдательное исследование перевода больных СД 2 типа с инсулина детемир на инсулин гларгин при одинаковых дозировках (31,8 ЕД/сут и 30,4 ЕД/сут соответственно) продемонстрировало разную эффективность этих препаратов у 770 больных, лечившихся в 185 центрах Российской Федерации [58]. После перевода на инсулин гларгин через 6 мес. доля больных с уровнем HbA_{1c} <7% составила 46,5%. При этом гипогликемии были у 10,8% больных, в то время как инсулин детемир приводил к гипогликемическим состояниям в 34,0% случаев.

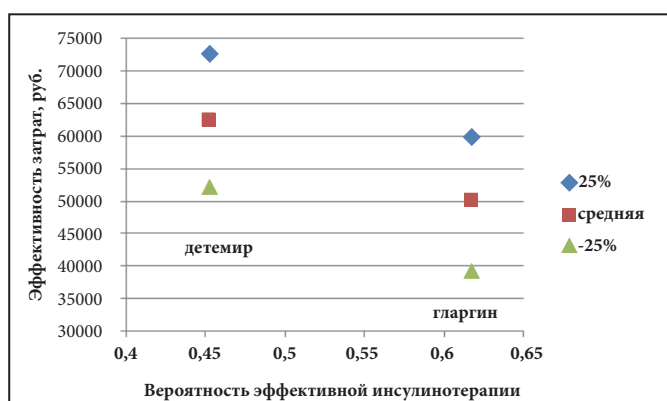
Дополнительный анализ, проведённый в группе риска (385 чел. — пациенты с СД 2 типа, имевшие гипогликемии в анамнезе, а также лица старше 60 лет) по критериям компенсации РАЭ дал следующие результаты. Больные, получавшие до переключения инсулин детемир, имевшие склонность к гипогликемиям (тяжёлые и доказанные симптоматические

Таблица 3

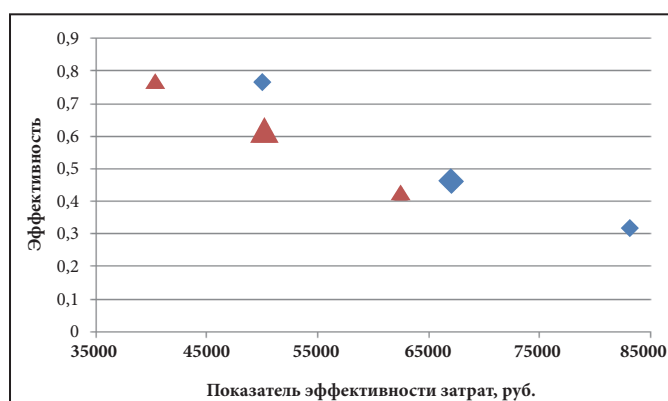
Клинико-экономические результаты применения базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа

№ п/п	Параметр	Инсулин гларгин	Инсулин детемир
1	Стоимость упаковки, 1500 ЕД, руб.	3 411,72	2 074,81
2	Стоимость 1 ЕД, руб.	2,27	1,38
3	Средняя суточная доза, ЕД	31,3	34,4
4	Стоимость средней суточной дозы, руб.	71,1	47,47
5	Стоимость инсулинотерапии, руб./пациент/год	25 951,5	17 362,55
6	Стоимость тяжелой гипогликемии, руб. [13]	12 000	
7	Количество тяжелых гипогликемий, больной/год	0,003	0,18
8	Стоимость тяжелых гипогликемий, руб./больной/год	36	2 160
9	Медиана амбулаторных посещений, раз/год/больной	3	4
10	Стоимость амбулаторного посещения, руб. [57]	360,0	
11	Стоимость всех амбулаторных посещений врача, руб./больной/год	1 080	1 440
12	Стоимость вызова скорой и неотложной помощи, руб. [57]	1 507,4	
13	Количество вызовов скорой и неотложной помощи, раз/больной/год	0,03	0,03
14	Стоимость вызова скорой и неотложной помощи, руб./больной/год	45,22	45,22
15	Стоимость госпитализации, руб./койко-день [57]	1 714,8	
16	Количество дней госпитализации за год	670	979
17	Стоимость госпитализаций, руб.	1 148 916	1 678 789
18	Стоимость госпитализаций, руб./больной/год	3 855	5 541
19	Прямые медицинские затраты (п.5 + п.8 + п.11 + п.14 + п.18), руб./больной	30 967	26 548
20	Эффективность, %	61,7*	42,5
21	CER, руб.	50 189	62 465

Примечание: * — достоверность различий между группами $p < 0.01$; CER — показатель эффективности затрат.



А



Б

Рис. 2. Результаты анализа чувствительности

А — вариации показателя эффективности затрат при изменении стоимости инсулинов гларгин и детемир

Б — вариации показателя эффективности затрат при изменении параметра эффективности инсулинов гларгин (красный цвет) и детемир (синий цвет)

более 3 за 3 мес.), составили группу из 89 чел. Из них 9 чел. среднего возраста (40-59 лет) имели целевые уровни HbA_{1c} в диапазоне $>7,0\%$ и $<7,5\%$, а ещё 12 — больные пожилого возраста (60 лет и старше) с уровнем $HbA_{1c} <8,0\%$, в сумме эффективность инсулина

детемир в этой группе больных составила 23,6%. После перевода на инсулин гларгин в этой группе больных достижение целевого уровня HbA_{1c} составило 68,5% (исключая тех, у кого целевые уровни были достигнуты уже на инсулине детемир).

Таблица 4

Экономическое сравнение инсулина гларгин и инсулина детемир в группе риска

Параметр	Инсулин гларгин (через 6 мес. после перевода)	Инсулин детемир (до перевода на гларгин)
Всего, n	385	385
Количество компенсированных, n	225*	70
Эффективность (% больных, достигших компенсации в соответствии с критериями РАЭ)	40,26*	18,18
Средняя доза, МЕ/сут	29,8	31,9
Стоимость, руб./уп.	3 411,72	2 074,81
Стоимость 1 МЕ, руб.	2,27	1,38
Стоимость в день, руб.	67,78	44,12
Стоимость лечения за полгода, руб.	12 200,31	7 942,37
Показатель эффективности затрат, руб.	30 304,00	43 683,05
NNT	2,48	5,50
Прогнозный бюджет для 1 компенсации, руб.	27 442,80	42 960,85
Эффективность вложений	1,41	0,22

Примечание: * — за исключением больных, имевших целевые уровни компенсации до переключения на инсулин гларгин;

NNT — Number Needed to Treat (количество больных, которое необходимо пролечить, чтобы добиться одной компенсации СД 2 типа)

Больные пожилого возраста (296 чел.) без гипогликемических состояний были выделены в отдельную группу. У них целевым уровнем HbA_{1c} должен был быть <7,5%, что наблюдалось у 49 чел. (16,5%) при применении инсулина детемир. После перевода на инсулин гларгин через 6 мес. число таких больных в этой группе увеличилось до 143 чел. (31,7%, за исключением тех, у кого целевой уровень был достигнут на инсулине детемир).

Суммарные результаты представлены в табл. 4. Эффективность инсулина гларгин оказалась достоверно выше ($OR=6,32$, CI 4,55-8,79, $p=0.01$), чем при применении инсулина детемир, причём различий в дозировках этих препаратов не выявлено. Вследствие разной клинической эффективности рассматриваемых технологий лечения применён анализ эффективности затрат (СЕА), который продемонстрировал экономические преимущества применения инсулина гларгин в рассматриваемых дозировках. Прогнозные затраты на достижение одной компенсации СД 2 типа рассчитаны на основании параметра NNT (Number Needed to Treat) по следующей формуле:

$$NNT = 1 \div \text{снижение абсолютного риска}$$

Этот показатель различается для инсулина гларгин и инсулина детемир в 2 раза (табл. 4), что отражается на прогнозных значениях затрат на 1 случай компенсации СД 2 типа в подобной группе больных — они выше на 36,1% при стратегии с использованием инсулина детемир.

Обсуждение

Базальные аналоги инсулина в реальной практике лечения СД 2 типа в нашей стране назначаются в дозах, не обеспечивающих адекватный контроль заболевания у всех пациентов. Подобные различия между дозами, рекомендуемыми по результатам контролируемых исследований и изучения реальной практики, встречаются постоянно и не только в отечественных условиях [59].

Во многом из-за этого достичь компенсации у всех больных не удаётся, следование алгоритмам титрации очень часто не осуществляется, а, следовательно, повышенный риск осложнений заболевания сохраняется, серьёзно страдает социальный статус больных, снижается их работоспособность, уменьшается вклад в общественно полезный продукт [60, 61].

Низкодозовые режимы обусловлены нежеланием/невозможностью больного совместить свой режим дня, питания или нагрузки с дозированием препарата, в чём играет роль определённая настроенность в отношении возможных гипогликемий, а в ряде случаев — недостаточное финансирование инсулиновых программ [62].

Всё же риск гипогликемии при терапии аналогами инсулина ниже в сравнении с инсулинами двухфазного действия, коротко-действующими или базальными генно-инженерными инсулинами [63, 64].

Для достижения компенсации СД 2 типа на фоне проводимой инсулинотерапии требуются различ-

ные дозировки инсулина гларгин и инсулина детемир. Об этом свидетельствуют как результаты РККИ, так и данные реальной практики назначений, в т.ч. и обсужденные выше, а также выводы международных экспертов [65]. Вместе с тем, в Стандарты оказания первичной медицинской помощи при инсулиннезависимом сахарном диабете [2] оба препарата внесены с одинаковыми суточными дозировками, что не способствует повышению качества лечения.

Кроме того, при принятии решения о возмещении стоимости при таком подходе неизбежно только сравнение стоимостей этих двух базальных аналогов инсулина без аппроксимации на клинический результат, что может привести к ошибочным выводам.

Так, наши результаты не подтверждают экономических преимуществ инсулина детемир перед инсулином гларгин при лечении СД 2 типа — вывода, который мог бы быть сделан только на основании утилитарной стоимости этих препаратов (упаковка за упаковку) [66].

К заключению отечественных исследователей «В ежедневной клинической практике замена инсулина детемир на инсулин гларгин у пациентов с СД 2 типа и неудовлетворительным гликемическим контролем на терапии ПССП в сочетании с инсулином детемир может привести к улучшению гликемического контроля без увеличения массы тела и с низкой частотой гипогликемий» [58] по данным нашего анализа можно добавить «...и с лучшими фармакоэкономическими результатами».

Выводы

1. Аналоги инсулина являются эффективным средством контроля СД 2 типа при показанной инсулинотерапии.
2. Утилитарная стоимость (стоимость упаковки) детемира меньше, чем гларгина. Однако клинико-экономический анализ не выявил экономических преимуществ инсулина детемир, вследствие необходимости больших дозировок для контроля СД 2 типа в сравнении с инсулином гларгин, что подтверждается мета-анализом рандомизированных контролируемых клинических исследований.
3. По данным реальной практики назначений эффект инсулина гларгин по достижению целевых уровней контроля, а также переносимость, оценённая по количеству гипогликемических событий, выше, чем инсулина детемир в одинаковых дозах. Клинико-экономический анализ эффективности затрат не выявляет достоверных экономических преимуществ одного аналога перед другим. Тем не менее, стоимость упаковки инсулина гларгин выше, чем инсулина детемир.
4. Учёт полученных результатов по сравнительной фармакоэкономике аналогов инсулина позволит оптимизировать затраты на проводимую инсулинотерапию у больных СД 2 типа.
5. Использование для контроля СД 2 типа отечественного инсулина гларгин позволяет достичь хороших экономических параметров лечения, особенно в проблемных группах пациентов — больных пожилого возраста и с гипогликемическими состояниями.

Литература

1. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Фармакоэкономика сахарного диабета второго типа. — М.: МИА, 2011.—352 с.
2. Приказ Минздрава РФ №1581н от 28.12.2012 «Об утверждении стандарта первичной медико — санитарной помощи при инсулиннезависимом сахарном диабете», рег. в Минюсте РФ 15.03.2013 N 27719, Российская газета, 2013, Спецвыпуск №6098 от 7 июля 2013.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
4. Stumvoll M., Goldstein B., van Haeften T. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy // Lancet. 2005; 365(9467):1333-1346.
5. Roglic G., Unwin N., Bennett P.H. et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000 // Diabetes Care. 2005; 28:2130—2135.
6. Gray R.P., Yudkin J.S. Cardiovascular disease in diabetes mellitus. In *Textbook of Diabetes* 2nd Edition, 1997. Blackwell Sciences.
7. Дедов И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений. // Сахарный диабет. 2013; 3: 4—10.
8. Stratton M., Adlet A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). BMJ. 2000; 321:405-412.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской Ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа. // Сахарный диабет. 2011;4:6-17.
10. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetes Care. 2012;35(6):1364-1379.
11. Соплевиенко А.А., Аметов А.С. Особенности психоэмоционального состояния больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию и другие сахароснижающие препараты. // Клин фармакол терапия. 2012;21 (2):74-78.
12. Колбин А.С. Экономика инсулинотерапии при сахарном диабете типа 2. // Клин фармакол терапия. 2009;18(5):88-91.
13. Шестакова М.В., Халимов Ю.Ш., Новиков В.И. и др. Клинико-экономический анализ инсулина гларгин при сахарном диабете типа 2. // Клин фармакол терапия. 2009;18(2):92-96.
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И. и соавт. Фармакоэкономическое моделирование отдаленных результатов лечения сахарного диабета 2 типа у пациентов, получающих современные аналоги инсулина. // Сахарный диабет. — 2010;1:102-110.

15. Zilov A., El Naggar N., Shah S. et al. Insulin detemir in the management of type 2 diabetes in non-Western countries: Safety and effectiveness data from the A1chieve observational study. // *Diab Res Clin Pract* 2013;101:317—325.
16. Шестакова М.В. Эффективность и безопасность терапии аналогами инсулина у ранее не получавших инсулин пациентов с сахарным диабетом 2 типа в повседневной клинической практике: результаты многоцентрового наблюдательного 52-недельного исследования A1chieve. // *Сахарный диабет*. — 2012;4:115-121.
17. Аметов А.С., Солуянова Т.Н. Преимущества терапии сахарного диабета базальным аналогом инсулина детемир (Левемир). // *Ожирение и метаболизм*. — 2011; 3:84-86.
18. Аметов А.С., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономика инсулина гларгин при оптимизации инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа. // *Качественная клиническая практика*, 2012; 2:13-21.
19. Сунцов Ю.И. Современные сахароснижающие препараты, используемые в России при лечении сахарного диабета 2 типа. // *Сахарный диабет*. — 2012;1:6-9.
20. Frenzel A., Reuter A. Learning from disease management programs: how medical treatments and quality of diabetic care (type II) in Germany are directly and indirectly improved by DMPS // *Value in Health*. 2010; 13(7):A300.
21. Howard K., White S., Salkeld G. et al. Cost-effectiveness of screening and optimal management for diabetes, hypertension, and chronic kidney disease: a modeled analysis. // *Value Health*. 2010;13(2):196-208.
22. Larne A.C., Pugh J.A. Attitudes of primary care providers toward diabetes: barriers to guideline implementation. // *Diabetes Care*. 1998; 21:1391-1396.
23. Sorngard H., Laggard E., Lindh A., Jorgensen L. Health related quality of life and EQ-5D utilities in a type 2 Diabetes population: results from a Swedish survey. // *Value in Health*. 2010; 13(7):A296.
24. Gwaltney C., Martin M.L., Gruenberger J.B. Type 2 Diabetes patient perspectives on hypoglycemia. // *Value in Health*. 2010; 13(7):A297.
25. Brod M., Christensen T., Thomsen T.L., Bushnell D.M. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. // *Value Health*. 2011;14(5):665-671.
26. Brod M., Christensen T., Bushnell D.M. The impact of non-severe hypoglycemic events on daytime function and diabetes management among adults with type 1 and type 2 diabetes. // *J Med Econ*. 2012;15(5):869-877.
27. Brod M., Wolden M., Christensen T., Bushnell D.M. Understanding the economic burden of nonsevere nocturnal hypoglycemic events: impact on work productivity, disease management, and resource utilization. // *Value Health*. 2013;16(8):1140-1149.
28. Вербовая Н.И. Аналоги инсулина пролонгированного действия: сравнительная характеристика строения, фармакологических свойств, возможностей клинического применения. // *Проблемы эндокринологии*. 2010;2:64-71.
29. Скудаев С.А., Вербовая Н.И. Эффективность применения инсулина гларгин в условиях реальной клинической практики: результаты наблюдательной программы LAURUS-2. // *Проблемы эндокринологии*, 2011;6:15-20.
30. Holz B., Schroder-Bernardi D., Kostev K. Prevalence and outcome of insulin analogue treatment comparing Germany, UK, and France. // *Value in Health*. — 2010; 13(7):A285.
31. Dailey G., Strange P. Lower severe hypoglycemia risk: insulin glargine versus NPH insulin in type 2 diabetes. // *Am J Manag Care*. 2008;14(1):25-30.
32. Ramirez de Arellano A., Linder L., Alvarez C. et al. Hospitalization for severe hypoglycemia's in patients with diabetes mellitus in Spain // *Value in Health*. — 2010; 13(7):A283.
33. Hu S.L., Sun F., Xu Z.R. A cross-sectional study on glycemic control and adverse events in type 2 diabetes mellitus patients treated with oral antidiabetic drugs in China. // *Value in Health*. — 2010; 13(7):A283.
34. Jaffiol C. Current management of type 2 diabetes in France. // *Bull Acad Natl Med*. — 2009;193(7):1645-1661.
35. Brown J.B., Pedula K.L., Bakst A.W. The progressive cost of complications in type 2 diabetes mellitus. // *Arch Intern Med*. 1999; 159: 1873-1880.
36. Аринина Е.Е., Куликов А.Ю. Обзор зарубежных клинических исследований программы LEAD и результаты фармакоэкономического анализа монотерапии сахарного диабета 2 типа лираглутидом и глимепиридом в исследовании LEAD-3. // *Фармакоэкономика*. — 2010; 3(2): 29-38.
37. Pimouguet C., Le Goff M., Thi?baut R. et al. Effectiveness of disease-management programs for improving diabetes care: a meta-analysis. // *CMAJ*. 2011;183(2):E115-127.
38. Колбин А.С. Фармакоэкономическое сравнение базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа. // *Качественная клиническая практика*. 2011;1:92-96.
39. Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Фармакоэкономический анализ терапии сахарного диабета аналогами инсулина длительного действия. // *Фармакоэкономика*. — 2010; 3(1): 26-30.
40. Guisasa A., Llorente C., Rubio-Terres C. Cost analysis of type 2 diabetes mellitus treatment with glargine insulin or detemir insulin in Spain. // *Rev Esp Econ Salud*. 2008; 7:150-151.
41. Pichon-Riveire A., Caporale J.E., Augustovski F. et al. Cost comparison of insulin glargine and insulin detemir in Type 2 diabetes mellitus in Argentina: A trial based on probabilistic model. // *Value in Health*. 2008; 11 (6): Abstract234.
42. Evans M., Owens D., Carroll D., Keech M. Cost savings in type 2 diabetes with insulin glargine compared with insulin detemir in th UK. // *Abstr. 2016-PO. ADA 69th Sci Sess.*, 2009, New Orleans, USA.
43. Pscherer S., Dietrich E.S., Dippel F.-W., Neilson A.R. Comparison of one-year costs of type 2 diabetes treatment with insulin glargine or insulin detemir in a basal supported oral therapy in Germany. // *Int J Clin Pharm Ther*. 2010; 48(2): 129-137.
44. Wallace J.P., Wallace J.L., McFarland M.S. Comparing dosing of basal insulin analogues detemir and glargine: Is It Really Unit-Per-Unit and Dose-Per-Dose? // *Ann Pharmacother* 2014; 48(3):361-368.
45. Rosenstock J., Davies M., Home P.D. et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. // *Diabetologia*. 2008;51(3):408-416.
46. Hollander P., Cooper J., Bregnhøj J. et al. A 52-week, multinational, open-label, parallel group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. // *Clin Ther* 2008; 30:1976-1987.
47. Swinnen S.G., Snoek F.J., Dain M.P. et al. Rationale, design, and baseline data of the insulin glargine (Lantus) versus insulin detemir (Levemir) Treat-To-Target (L2T3) study: A multinational, randomized noninferiority trial of basal insulin initiation in type 2 diabetes. // *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(11):739-773.

48. Meneghini L., Kesavadev J., Demissie M. et al. Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. // *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:729-736.
49. <http://grls.rosminzdrav.ru> дата обращения 28 февраля 2014 г.
50. Guillermin A.-L., Samyshkin Y., Wrigght D., Nguyen T. Modeling the lifetime costs of insulin glargine and insulin detemir in type 1 and type 2 diabetes patients in Canada: a meta-analysis and cost-minimization analysis. // *J Med Econom.* 2011; 14 (2):207-216.
51. Dailey G., Admane K., Owens D. Comparing insulin glargine (GLAR) with insulin detemir (DET) — effects of A1c lowering on weight change and insulin dose in patients with type 2 diabetes. // Abstr. 480-P. ADA 69th Sci Sess., 2009. New Orleans, USA.
52. Porcellati F., Rosetti P., Busciantella N.R. et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-action insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes: a double blind, randomized, crossover study. // *Diab Care.* 2007; 30:2447-2452.
53. Cameron C.G., Bennet H.A. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. // *CMAJ* 2009;180:400-407.
54. Davis K.L., Tangirala M., Meyers J.L., Wei W. Real-world comparative outcomes of US type 2 diabetes patients initiating analog basal insulin therapy. // *Curr Med Res Opin.* 2013;29(9):1083-1091.
55. Pollock R.F., Erny-Albrecht K.M., Kalsekar A. et al. Long-acting insulin analogs: a review of «real-world» effectiveness in patients with type 2 diabetes. // *Curr Diabetes Rev.* 2011;7(1):61-74.
56. Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К. Клинико-экономический анализ базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа в условиях реальной практики. // *Качественная клиническая практика*, 2012; 2:22-32.
57. Постановление Правительства Российской Федерации от 22.10.2012 N 1074 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов».
58. Глинкина И.В. LOTUS2: Наблюдательное исследование эффективности и безопасности терапии инсулином гларгин (Лантус) в повседневной клинической практике у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, не достигших целевого гликемического контроля на терапии инсулином детемир. // *Проблемы эндокринологии.* 2013;5:25-31.
59. Vaag A., Lund S.S. Insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus: treatment guidelines, clinical evidence and patterns of use of basal vs premixed insulin analogues. // *Eur J Endocrinol.* 2012;166(2):159-170.
60. Arnolds S., Heise T., Flacke F., Sieber J. Common standards of basal insulin titration in type 2 diabetes. // *J Diabetes Sci Technol.* 2013;7(3):771-788.
61. Jaffiol C., Fontbonne A., Vannereau D. et al. Diabetes and social deprivation. // *Bull Acad Natl Med.* 2012;196(4-5):953-975.
62. Polinski J.M., Smith B.F., Curtis B.H. et al. Barriers to insulin progression among patients with type 2 diabetes: a systematic review. // *Diabetes Educ.* 2013;39(1):53-65.
63. Аметов А.С., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономика инсулина гларгин при оптимизации инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа. // *Качественная клиническая практика*, 2012; 2:13-21.
64. Keating G.M. Insulin detemir: a review of its use in the management of diabetes mellitus // *Drugs.* 2012;72(17):2255-2287.
65. Jensen M.G., Hansen M., Brock B., Rungby J. Differences between long-acting insulins for the treatment of type 2 diabetes. // *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(12):2027-2035.
66. Недогода С.В., Сабанов А.В., Барыкина И.Н. Сравнительная оценка применения аналогов инсулина у больных сахарным диабетом в Российской Федерации. // Альманах работ на соискание социальной премии «Da.Signa» — М.: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. 2012: 66-72.

Фармакоэкономика применения препаратов ботулинического токсина в комплексной терапии ДЦП

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

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

² — Санкт-Петербургский государственный университет

Резюме. Впервые в российских условиях был проведен фармакоэкономический анализ применения препаратов ботулинического токсина в комплексной терапии детского церебрального паралича (ДЦП) в сравнении со стандартной клинической практикой. Совместно с клинико-экономическим моделированием проводили анализ «типичной практики» с помощью опроса экспертов (врачей-неврологов). Оценивали три медицинские технологии: лечение с использованием медикаментозной локальной миорелаксации Ботоксом® в сочетании со стандартной клинической практикой; лечение с использованием медикаментозной локальной миорелаксации Диспортом® в сочетании со стандартной клинической практикой; лечение с применением стандартной клинической практики, включающее реабилитационные и ортопедические мероприятия. При моделировании применяли цикл Маркова, вероятностный анализ чувствительности и анализ «влияние на бюджет». В результате было показано, что применение Ботокса® в сочетании со стандартной клинической практикой в терапии синдрома фокальной спастичности у пациентов с ДЦП является экономически целесообразной медицинской технологией. Для данной стратегии характерны высокая клиническая эффективность при наименьших затратах среди применяемых медицинских технологий лечения спастического синдрома у больных ДЦП. С позиции анализа «влияние на бюджет», применение препарата Ботокс® в сочетании со стандартной клинической практикой вероятно позволит дополнительно сэкономить до 239 387 964 руб. в течение трёх лет, из расчёта на 1000 больных с ДЦП. Полученные при математическом моделировании результаты соотносятся с данными «типичной» клинической практики.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, ботулинический токсин типа А, Ботокс, фармакоэкономика, затраты, анкетирование.

Pharmacoeconomic analysis of botulinum toxin in complex therapy for cerebral palsy

Kolbin A.S.^{1,2}, Vilium I.A.², Proskurin M.A.², Balykina U.E.²

¹ — First St Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

² — St Petersburg State University

Abstract. We have performed the first-ever pharmacoeconomic analysis in a Russian context of botulin toxin drugs as part of combined therapy for juvenile cerebral palsy (JCP) compared to standard clinical practice. Along with health economic modelling, an analysis of “routine clinical practice” was conducted by means of a survey of experts (practicing neurologists). Three medical approaches were evaluated: treatment with the use of drug-induced local myorelaxation via Botox® combined with standard clinical practice; treatment with the use of drug-induced local myorelaxation via Dysport® combined with standard clinical practice, and treatment in accordance with standard clinical practice, including rehabilitative and orthopedic care. Markov cycles, probabilistic sensitivity analysis, and budget impact analysis were used for modelling. The results show that the use of Botox® combined with standard clinical practice for treatment of focal spasticity in patients with JCP is an economically advantageous medical approach. This strategy was characterized by high clinical effectiveness with the lowest expenses of the medical approaches compared for treatment of spastic syndrome in JCP patients. As for the budget impact analysis, use of Botox® combined with standard clinical practice would allow saving up to an additional RUB 239 387 964 per 1000 patients with JCP over three years. The results of mathematical modelling correspond with information from “typical” clinical practice.

Keywords: juvenile cerebral palsy, botulinum toxin type A, Botox, pharmacoeconomics, costs, survey.

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич — д.м.н., профессор; заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии, Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: alex.kolbin@mail.ru, тел. +7 (921) 759-04-49

Актуальность

В структуре первичной детской инвалидности ведущие позиции занимают врождённые аномалии развития и болезни нервной системы. Среди заболеваний нервной системы лидером считают детский церебральный паралич (ДЦП) [1, 2], распространённость которого по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ) в 2012 г. составляла 343,6 случая на 100 тыс. детского населения [3]. При этом, по некоторым данным, в РФ не менее 1,5 млн. таких пациентов [4]. Одним из основных симптомокомплексов при ДЦП является спастичность. Неотъемлемой частью терапии спастичности считают медикаментозную локальную миорелаксацию лекарственными средствами ботулинического токсина типа А — Ботокс® и Диспорт® в сочетании с физиотерапией, кинезиотерапией, лечебной физкультурой (ЛФК) и ортопедической коррекцией [5-9]. Клиническая эффективность ботулинического токсина типа А (БТА) в терапии спастического синдрома при ДЦП была доказана многочисленными рандомизированными контролируемые клиническими исследованиями (РККИ) [10-17]. Необходимо также отметить такие методы, как этапное гипсование [5, 9-11, 18, 19], приём пероральных миорелаксантов [20], оперативная коррекция двигательных нарушений [21, 22], а также методы функциональной нейрохирургии — селективная дорзальная ризотомия — разделение задних корешков L2-S1 на фасцикулярные группы на уровне конского хвоста [23-25]. Физиотерапевтические методы, массаж и лечебная гимнастика относят к восстановительным мероприятиям [26, 27].

Комплексный подход и сочетание нескольких методов лечения у одного больного с ДЦП, делают терапию достаточно дорогостоящей. Возникает необходимость рационального использования государственных средств, так как все основные расходы по реабилитации в развитых странах берёт на себя государство или страховые компании. В связи с этим, целью настоящей экспертизы было определение целесообразности применения препаратов БТА Ботокс® и Диспорт® в комплексной терапии ДЦП в сравнении со стандартной клинической практикой при помощи фармакоэкономической оценки с позиции государственной системы здравоохранения в условиях РФ.

Методы

Для решения вышеуказанной цели применяли два взаимодополняющих подхода. Во-первых, было проведено клинико-экономическое моделирование. Во-вторых, проведён опрос российских экспертов, как элемент фармакоэпидемиологического исследования.

Подход первый. При проведении клинико-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования» применяемые в РФ [28]. Применяли следующую методологическую схему: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержки); определение критериев эффективности, выбор структуры модели (модель Маркова); проведение анализа чувствительности; формирование выводов и рекомендаций [29-32]. Применяли анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis — CEA) с расчётом показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER). Дополнительно был выполнен анализ «влияния на бюджет» с годичной и трёхлетней перспективой [33].

Подход второй. Для выявления «типичной практики» применяли опрос экспертов — специалистов в исследуемой области медицины (детских неврологов, имеющих опыт применения препаратов БТА в разных регионах РФ). Использовали специально разработанные анкеты (опросники), которые заполняли подготовленные интервьюеры при личной беседе с опрашиваемыми.

Результаты показателя CER были оценены по показателю «порог готовности общества платить» (wtP — willingness to pay ratio) за улучшение клинических исходов, рассчитанный как размер трёхкратного ВВП на душу населения [31]. В РФ в 2013 г. wtP составлял 1 396 140 руб. [53, 54]. Применительно к данному фармакоэкономическому анализу wtP отражает ту сумму, которую российское общество готово потратить на достижение клинического эффекта от применения ботулинического токсина типа А в терапии спастического синдрома при ДЦП, т.е. является фармакоэкономически целесообразным в рамках системы лекарственного возмещения в РФ.

Анализ чувствительности. Был проведён много-сторонний анализ чувствительности для проверки устойчивости полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность лекарств и затраты. Это было сделано, изменяя параметры по одному от -25% до +25% их ценностей от полученного результата.

Перспектива исследования. Исследование проведено с перспективы системы здравоохранения и социального страхования, т.е. все затраты были отнесены к расходам системы здравоохранения и социального страхования, при этом затраты из денежных средств пациентов не учитывали.

Характеристика затрат и показателей эффективности

Стоимость лечения. Был составлен перечень прямых медицинских затрат: стоимость курса терапии препаратами БТА; стоимость лечения с помощью метода стандартной клинической практики; стоимость оперативного вмешательства — нейроорто-

педических операций; затраты на госпитализацию для проведения оперативных вмешательств; затраты на обследование перед стационарным лечением; стоимость сопутствующего восстановительного лечения; стоимость сопутствующей медикаментозной терапии. Затраты на лечение были оценены на основании данных «ФАРМиндекс — профессиональный фармацевтический портал» [34], Государственного реестра предельных отпускных цен [35] и других источников.

Эффективность лечения. Для выявления данных по эффективности лечения ДЦП, был проведен систематический анализ литературных данных по применению БТА у пациентов в возрасте от 2 до 17 лет. Базовые характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Базовые характеристики пациентов модели

Характеристики	Больные ДЦП с синдромом спастичности, n = 597
Средний возраст, лет	4,6 (3,7 — 5,6)
Пол	
Мужчины	364 (61%)
Женщины	233 (39%)
Виды спастического синдрома	Гемиплегия 239 (40%) Диплегия 328 (55%) Три/Квадриплегия 30 (5%)

В качестве критерия эффективности была взята действенность (efficacy), оцениваемая по результатам РККИ [2, 5-7, 9-19, 21-27, 36-40]. Клиническую оценку результатов исследований проводили по двум шкалам:

- Ashworth (стандартная пятибалльная шкала для оценки тяжести спастического синдрома);
- GMFM-66, 88 (Gross Motor Function Measure — 66, 88 — шкала по оценке основных моторных функций) [41].

Критериями эффективности были: изменение объёма движений (не менее 50% от исходного уровня); изменение тонуса (до 1,5-2 баллов по шкале); динамика моторных функций [17]. Показатели эффективности, используемые при моделировании (табл. 2) представляют собой сводные показатели, сформированные на основе данных РККИ, учитывающие в совокупности перечисленные выше критерии эффективности.

Структура моделей. Оценивали три медицинские технологии при ДЦП (рис. 1): лечение с использованием Ботокса® в сочетании со стандартной клинической практикой; лечение с использованием Диспорта® в сочетании со стандартной клинической практикой; лечение с применением стандартной клинической практики, включающее реабилитационные и ортопедические мероприятия [2, 5-7, 9-19, 21-27, 36-40, 42]. Модель анализа решений была построена таким образом, что в каждой из ветвей были проанализированы прямые медицинские затраты и эффективность. Нейрохирургическую операцию как самостоятельный способ уменьшения симптомов спастичности не оценивали [25].

В случае эффективной терапии при использовании различных медицинских технологий преодоления спастичности пациенты входили в цикл Маркова, описывающий регулярное применение определённой стратегии с учётом эффективности её применения. Конечным состоянием цикла Маркова считали выполнение оперативного вмешательства. Оперативное вмешательство выполнялось в случае развития контрактур и наличии показаний.

Длительность цикла — 12 месяцев, горизонт моделирования — 3 года.

Схематическое представление модели «дерева решений» для лечения спастичности у больных ДЦП приведено на рис. 1.

Источники данных для математического моделирования табл. 2.

Таблица 2

Показатели эффективности терапии спастического синдрома в зависимости от медицинской стратегии [10, 12-14, 16, 43-45]

Стратегия терапии спастического синдрома	Эффективное лечение (сводный показатель по основным критериям эффективности), %	Неэффективное лечение (сводный показатель по основным критериям эффективности), %	Источники данных
Медикаментозная локальная миорелаксация — Ботокс®	65,12	34,88	Komann L.A. et al, 1993, 2000 [10, 12]; Sutherland D.H. et al, 1999 [14]; Corry I.S. et al, 1997 [16]
Медикаментозная локальная миорелаксация — Диспорт®	62,65	37,35	Ubhi T. et al, 2000 [13]; Corry I.S. et al, 1997 [16]; Baker R. et al, 2002; Baird M.W. et al, 2010 [44]
Стандартная клиническая практика	27,70	72,30	Komann L.A. et al, 1993, 2000 [10, 12]; Ubhi T. et al, 2000 [13]; Sutherland D.H. et al, 1999 [14]; Flett P.J. et al, 1999 [45]

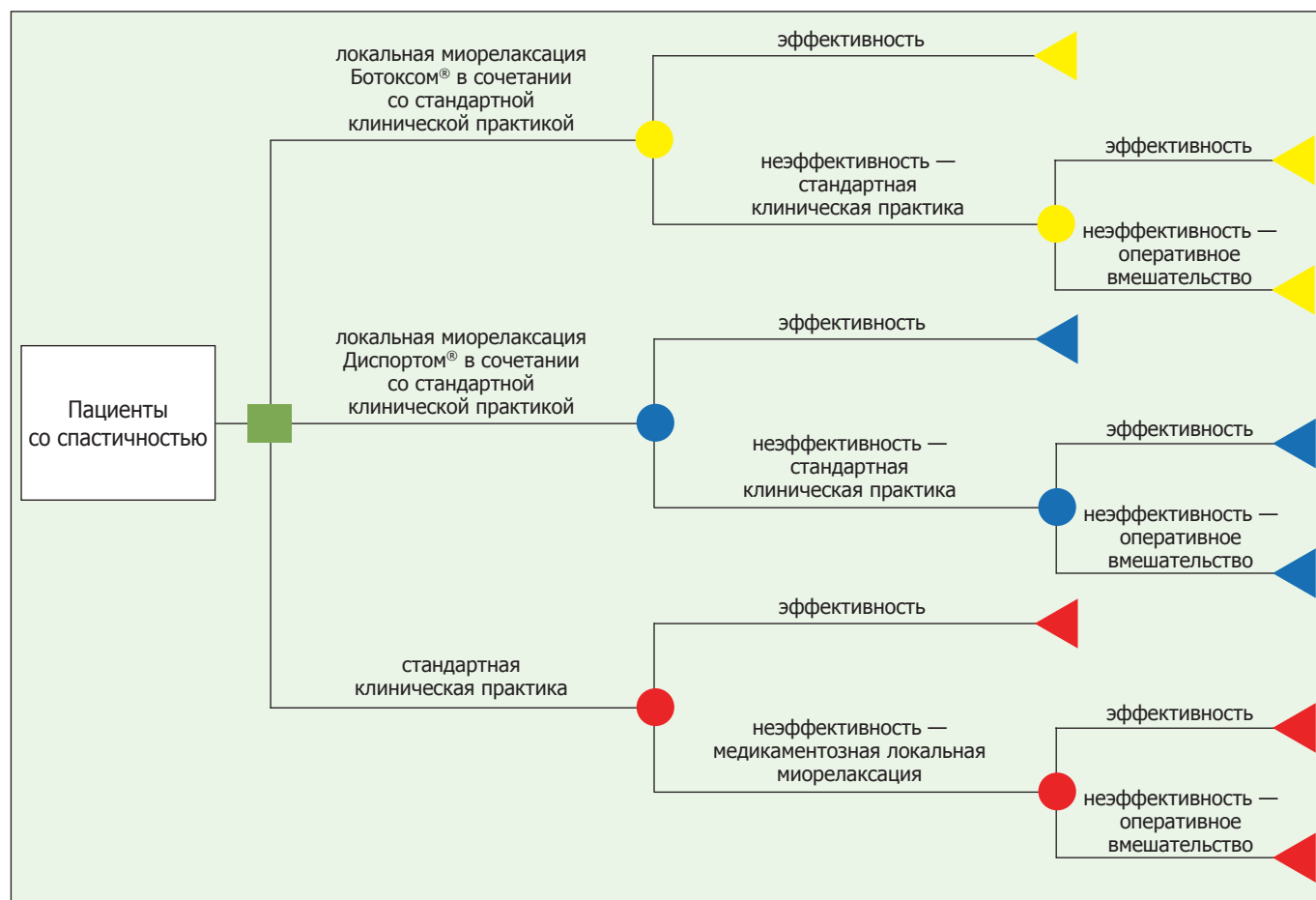


Рис. 1. Модель — анализа решений для оценки фармакоэкономической эффективности регресса спастического синдрома у больных ДЦП с использованием стратегий с применением стандартной клинической практики и стратегий медикаментозной локальной миорелаксации препаратами Ботокс® или Диспорт® в сочетании со стандартной клинической практикой

Расчёт стоимости лечения с помощью стандартной клинической практики

Установленного нормативными документами тарифа на медицинские услуги, которые оказываются в рамках данной стратегии, в РФ не предусмотрено [5, 18, 19, 37-40]. В модели стоимость состояла из: этапного гипсования, восстановительного лечения, сопутствующей медикаментозной терапии, санаторно-курортного лечения [5, 12-14, 16, 18, 19, 35, 37-40, 43, 46] и составила на 1 год лечения 70 489,02 руб. (табл. 3).

Таблица 3

Итоговые затраты на стратегию с применением стандартной клинической практики

Перечень медицинских мероприятий	Стоимость, руб.
Сопутствующая медикаментозная терапия	765,64
Восстановительное лечение	8 841,40
Этапное гипсование (с учётом частоты предоставления)	25 637,47
Итого, курсовая стоимость	35 244,51
Итого, годовая стоимость (2 курса/год)	70 489,02

Расчёт курсовой стоимости лечения препаратами Ботокс® или Диспорт® составил 29 857,90 (максимальная суммарная доза 200 ЕД) и 36 088,26 (максимальная суммарная доза 1000 ЕД) руб. соответственно с учётом предельной оптовой надбавки [47] и НДС 10% [35, 47]. В модели были использованы максимальные суммарные дозы в соответствии с инструкциями по медицинскому применению [35] и средними дозами в дополнительном стоимостном анализе на основе данных опроса экспертов.

Стоимость приёма врачей-специалистов составила 800,80 руб., а затраты на проведение электромиографии (ЭМГ) — 954,64 руб.

Итоговые затраты по оцениваемым стратегиям с применением медикаментозной локальной миорелаксации представлены в табл. 4.

Итоговая стоимость проведения оперативного вмешательства в случае неэффективности оцениваемых медицинских стратегий включала: стоимость нейроортопедической операции; стоимость анестезиологического пособия; стоимость госпитализации с учётом количества койко-дней; стоимость стандартного обследования перед оперативным вмеша-

Таблица 4

Итоговые затраты на стратегию с применением медикаментозной локальной миорелаксации в сочетании со стандартной клинической практикой

Виды затрат	Ботокс®	Диспорт®
Курсовая стоимость препаратов БТА	29 857,90	36 088,26
Сопутствующая медикаментозная терапия	765,64	
Восстановительное лечение	8 841,40	
Этапное гипсование (с учётом частоты предоставления*)	10 254,99	
Итого, курсовая стоимость	49 719,93	55 950,29
Итого, годовая стоимость (2 курса/год*)	99 439,86	111 900,58

Примечание. * — консолидированные данные из РККИ и опроса экспертов.

тельством (перед госпитализацией в амбулаторных условиях); стоимость восстановительного лечения и сопутствующей медикаментозной терапией и составила 68 910,26 руб.

С помощью модели Маркова были рассчитаны различные состояния модели в зависимости от времени [25, 48-50]. Общая стоимость и эффективность по каждой стратегии оценивали на конец года (конец каждого цикла). Вероятности перехода сохранялись одинаковыми для последующего цикла.

Опросник

Опрос экспертов был проведён для выявления подходов лечения типичной клинической практики и использования полученных данных в модели. Было проанализировано 43 заполненные анкеты из 12 городов 8 регионов РФ. В анкетировании принимали участие практикующие врачи-неврологи педиатрической службы, имеющие опыт применения препаратов БТА, выступающие в роли экспертов, в следующих городах и регионах: г. Москва и населённые пункты Московской области, регион — «Москва»; г. Санкт-Петербург и г. Архангельск, регион — регион «Северо-Запад»; г. Пятигорск — регион «Юг»; г. Нижний Новгород, г. Казань и г. Самара, регион «Волга»; г. Кемерово и г. Иркутск, регион «Сибирь». Анкетирование врачей проводили для каждого из оцениваемых препаратов БТА: Ботокса® и Диспорта®.

Опросник состоял из следующих вопросов:

1. средняя суммарная доза БТА (ЕД) за процедуру;
2. среднее количество инъекций БТА в год;
3. длительность клинического эффекта после инъекции БТА в месяцах;
4. выраженность клинического эффекта через три месяца после инъекции БТА по десятибалльной шкале;
5. процент больных с динамическим эквинусом, которым проводится этапное гипсование в вашем медицинском центре;
6. среднее количество курсов реабилитационно-восстановительного лечения в год проводится одному пациенту с ДЦП;
7. средняя длительность одного курса реабилитационно-восстановительного лечения, мес.;

8. процент больных с динамическим эквинусом, которым проводится этапное гипсование в сочетании с инъекциями БТА в вашем медицинском центре.

Результаты

Клинико-экономическая экспертиза на основе моделирования

Стоимость болезни была оценена для каждой стратегии лечения пациента целевой группы (горизонт моделирования — 3 года). На рис. 2 представлены результаты анализа прямых медицинских затрат на трёхлетний период.

Как видно из данных на рис. 2, наименьшие прямые медицинские затраты по результатам лечения в течение 3-х лет были у стратегии Ботокса® — 274 903 руб. Несколько дороже была стратегия использования Диспорта® — 288 461 руб. Наиболее дорогостоящей являлась стандартная клиническая практика — 514 291 руб., что на 87% выше стоимости стратегии Ботокса®.

Моделирование. Результаты продемонстрировали, что терапия ДЦП с Ботоксом® являлась наиболее эффективной, как в случае рассмотрения одного курса терапии (вероятность эффекта терапии 0,65), так и по итогам трёхлетнего наблюдения. При оценке эффективности лечения в течение 3-х лет наименьшей эффективностью обладала стратегия стандартной клинической практики (вероятность эффекта 0,27, что на 13,3% ниже соответствующего показателя при использовании препарата Диспорт® и на 18,5% ниже соответствующей эффективности в случае стратегии с применением Ботокса®).

С точки зрения соотношения затрат и эффективности, стратегия применения Ботокса® обладала наибольшей эффективностью по сравнению с другими оцениваемыми медицинскими технологиями, при этом она являлась также и более дешёвой альтернативой. Данный результат наблюдался как при оценке эффективности в случае отсутствия оперативного вмешательства, так и при оценке общей эффективности и общих затрат по итогам 3-х лет использования

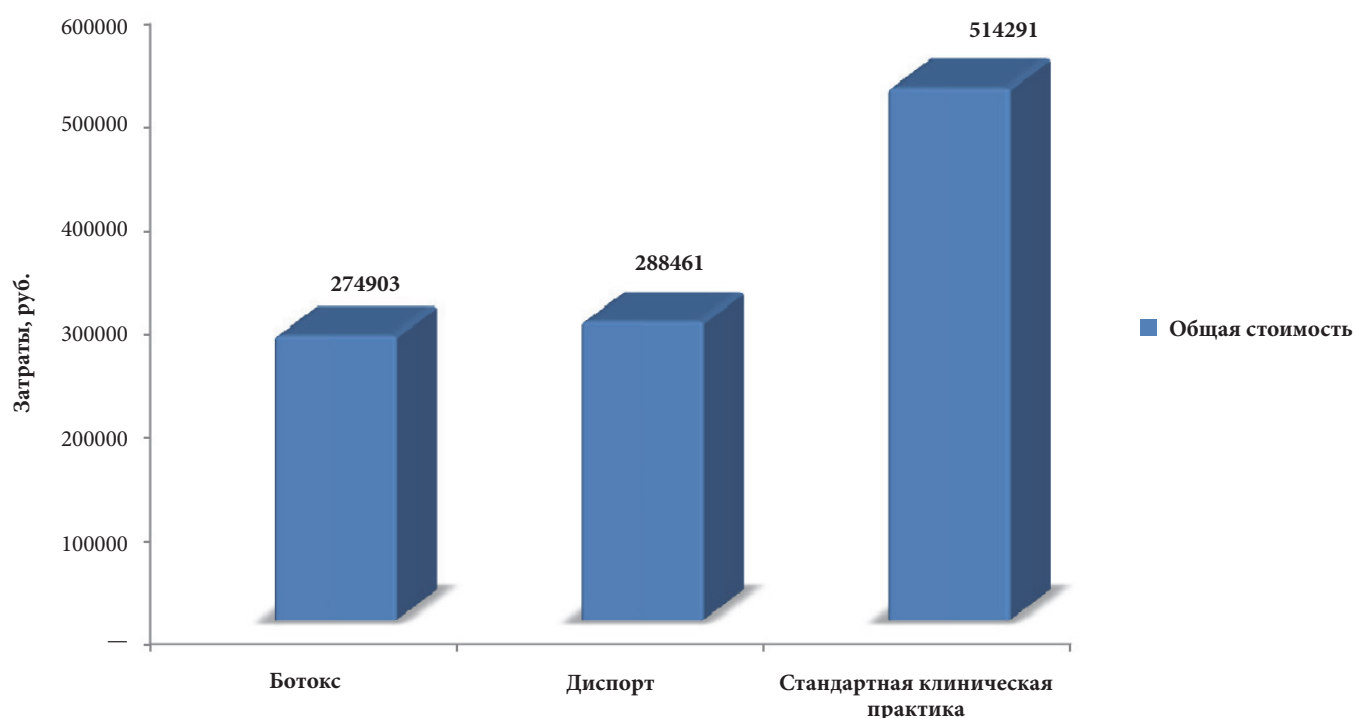


Рис. 2. Общие затраты стратегий сравнения с учётом вероятности оперативного вмешательства в расчёте на одного пациента за 3 года

указанной стратегии. При сравнении применения препаратов Ботокс® и Диспорт®, последний обладает несколько меньшей эффективностью, при этом расходы на его применение выше, чем у стратегии с использованием Ботокса®. Коэффициенты CER, характеризующие общую эффективность затрат на терапию одного пациента в течение 3-х лет для Ботокса®, Диспорта® и стандартной клинической практики составили по возрастающей: 367 607 руб., 395 173 руб. и 696 033 руб., соответственно. Аналогично, наименьший коэффициент CER наблюдался в случае использования стратегии Ботокса® и при оценке эффективности одного курса терапии, а также и при отсутствии оперативного вмешательства в течение 3-х лет.

Вероятностный анализ чувствительности

Результаты вероятностного анализа чувствительности подтвердили выводы, полученные в основном сценарии и представлены на рис. 3.

В результате, при одновременном многократном изменении таких параметров как эффективность и стоимость препаратов сравнения стратегия Ботокса® показала несколько большую эффективность в сравнении со стратегией использования Диспорта®, при этом Ботокс® оставался менее затратной стратегией. В случае оценки общей эффективности и суммарных затрат стратегий, применение стандартной клинической практики оставалось наиболее дорогостоящей стратегией лечения синдрома спастичности. Наиболее эффективной и наименее затратной была стратегия применения препарата Ботокс®.

Анализ влияния на бюджет

Были рассчитаны суммарные затраты бюджета здравоохранения РФ при применении Ботокса®, Диспорта® и стандартной клинической практики для лечения пациентов со спастическим синдромом. Разница в суммарных прямых затратах определялась как экономия при применении той или иной стратегии. Так же было рассчитано число пациентов, на которых можно было потратить сэкономленные средства. В табл. 2 представлены результаты сравнения суммарных прямых медицинских затрат при применении рассматриваемых стратегий лечения. Были рассчитаны затраты при лечении 1000 пациентов разными стратегиями и рассмотрено три случая: 100% пациентов получают рассматриваемый препарат, 60% и 30%.

Как видно из табл. 5, Ботокс® является наиболее предпочтительной стратегией с точки зрения анализа «влияние на бюджет»: использование стратегии с применением Ботокса® позволяет сохранить значительные средства бюджета, при этом сэкономленные средства позволяют пролечить данной стратегией (Ботокса®) дополнительно значительное количество пациентов.

Опрос экспертов — выявление «типичной практики»

В ходе оценки результатов анкетирования практикующих врачей для двух групп пациентов (Ботокс® и Диспорт®) было показано, что показатели применения препаратов БТА и методов стандартной клинической практики, используемые при моделировании

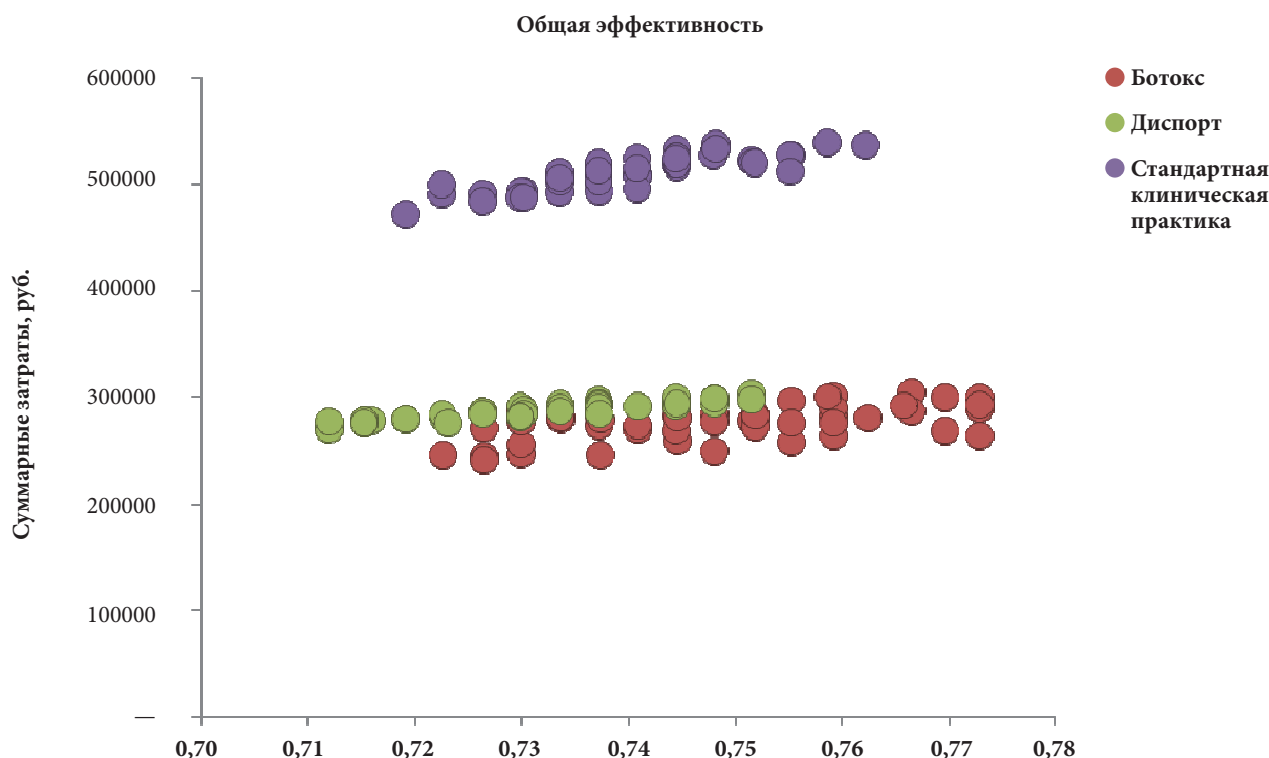


Рис. 3. Соотношение общей эффективности и суммарных затрат для стратегий сравнения при изменении ключевых показателей

Таблица 5

**Сравнение суммарных затрат при лечении синдрома спастичности
(горизонт моделирования 3 года)**

Рассматриваемая терапия	100% пациентов получают терапию	60% пациентов получают терапию	30% пациентов получают терапию
<i>Суммарные затраты в рублях</i>			
Ботокс®	274 902 797	164 941 678	82 470 839
Диспорт®	288 460 589	173 076 353	86 538 177
Экономия при применении Ботокса®	13 557 792	8 134 675	4 067 338
Количество дополнительно пролеченных пациентов препаратом Ботокс® при бюджете, равном применению Ботокса®	49	30	15
Стандартная клиническая практика	514 290 761	308 574 457	154 287 228
Экономия при применении Ботокса®	239 387 964	143 632 779	71 816 389
Количество дополнительно пролеченных пациентов препаратом Ботокс® при бюджете, равном применению Ботокса®	871	522	261

и полученные в ходе проведения фармакоэпидемиологического исследования в условиях реальной клинической практики, имели некоторые различия. Так, доля пациентов с этапным гипсованием в стандартной клинической практики при моделировании была 20%, при фармакоэпидемиологическом исследовании — 16%; количество инъекций препаратов БТА в год — 2,0 и 2,5 соответственно, показатели использования РВЛ — 2,0 и 2,87 соответственно. Это возможно объяснить тем, что в ходе фармакоэкономического моделирования использовались дан-

ные, полученные из РККИ. Для того, чтобы свести к минимуму влияние этих различий на результаты настоящей клинко-экономической экспертизы, был проведён вероятностный анализ чувствительности.

Допуская влияние результатов фармакоэпидемиологического исследования на формирование структуры затрат на оказание медицинской помощи по той или иной стратегии, пересмотрены итоговые стоимости по оцениваемым технологиям. Итоговые затраты по каждой из известных стратегий представлены в табл. 6 из расчёта на одного пациента в год.

Таблица 6
Изменение затрат на оказание медицинской помощи
согласно оцениваемым стратегиям

Стоимость стратегии в год	Моделирование, руб.	Фармакоэпидемиологический анализ, руб.
Ботокс®	99 439,86	95 337,86
Диспорт®	111 900,58	107 798,62
Стандартная клиническая практика	70 489,02	35 622,06

Как видно из табл. 6, результаты фармакоэпидемиологического анализа могут повлиять на изменение итоговых затрат на оказание медицинской помощи согласно моделируемым стратегиям. Значимого влияния на результаты моделирования указанные изменения не оказывают, т.к. для моделирования показатели эффективности применения оцениваемых стратегий получены в условиях РККИ и отличаются от условий реальной практики и предусмотренным моделированием условиям, а влияние изменения параметров модели в рамках ценовых диапазонов основных затрат оценено с помощью анализа чувствительности. Кроме того, практически все результаты представлены из зарубежных исследований, что объясняет некоторые различия в подходах к терапии спастического синдрома у детей с ДЦП, при этом, использование отечественных исследований не представлялось возможным ввиду отсутствия обзоров соответствующего уровня доказательности, подходящего для фармакоэпидемиологического моделирования. Таким образом, показатели эффективности стандартной клинической практики, применяемые при моделировании, предусматривают достаточно широкое применение этапного гипсования с частотой предоставления до 0,5. Показателей эффективности с иной долей применения методов ортопедической коррекции в литературных данных найдено не было. Учитывая описанное, расчёты фармакоэкономического исследования были ориентированы на литературные данные, которые представляют собой сводные показатели использования оцениваемых стратегий. Данные анкетирования относительно типичной клинической практики были рассмотрены при расчётах в рамках анализа чувствительности с многократными изменениями параметров затрат, диапазон которых учитывал различия между показателями моделирования и данными анкетирования. Таким образом, результаты анализа чувствительности отражают достоверность полученных в ходе моделирования данных.

Обсуждение полученных данных

Впервые в российских условиях был проведён фармакоэкономический анализ применения препаратов ботулинического токсина в комплексной терапии ДЦП

в сравнении со стандартной клинической практикой. Уникальность данной экспертной работы заключается так же в том, что совместно с клинико-экономическим моделированием проводили анализ «типичной практики» с помощью опроса экспертов (врачей-неврологов), данные которого использовались в модели.

Актуальность ДЦП в РФ складывается из целого ряда позиций — от высокой распространённости (2,5 случаев на 1 000 детей) и инвалидизации до привлечения к решению данной проблемы значительных материальных и людских ресурсов [1-4]. Основным направлением в лечение ДЦП является антиспастическая терапия, которая состоит из нескольких составляющих: медикаментозное; хирургическое; ортопедическая коррекция; физиотерапия и её разновидности; ЛФК. В настоящее время основой лечения является медикаментозная локальная миорелаксация с применением лекарственных препаратов БТА — Ботокса® и Диспорта®. Высокая клиническая эффективность и низкая частота неблагоприятных реакций этих препаратов доказана многочисленными РККИ и мета-анализами [12-25]. В то же время, фармакоэкономические аспекты данной медицинской технологии в РФ до настоящего времени оставались не ясными. Для решений данной задачи и было проведено настоящее исследование.

После проведения Марковского моделирования выделяли два варианта эффективности: вероятность отсутствия хирургического вмешательства через три года после начала лечения — «эффективное лечение с использованием оцениваемой технологии без оперативного вмешательства через три года»; эффективность с учётом вероятности оперативного вмешательства в течении трёх лет — «общая эффективность медицинской технологии по итогам трёх лет использования». Было выявлено, что при проведении одного курса терапии стандартная клиническая практика является наименее затратной — 35 244,51 руб. за курс. Затраты на стратегию с Ботоксом® и Диспортом® составили 49 719,93 руб. и 55 950,29 руб., соответственно. В случае эффективной терапии ДЦП в течении 3-х лет (в случае отсутствия оперативного вмешательства) наибольшие затраты отмечались при применении стратегии Диспорта® (345 375 руб.) и при использовании стандартной клинической практики (339 884 руб.). Наименьшие затраты показала стратегия использования Ботокс® — 311 490 руб. По итогам трёхлетнего моделирования суммарные общие затраты на стратегию препарата Ботокс® были наименьшие и более чем в 4 раза ниже порога «готовности общества платить», равного на момент исследования 1 396 140 руб. Таким образом, несмотря на то, что при рассмотрении стоимости одного курса терапии стандартная клиническая практика является наименее затратной, при оценке суммарных прямых медицинских затрат на лечение в течение 3-х лет данная стратегия теряет это преимущество.

Необходимо так же отметить, что терапия синдрома спастичности с помощью инъекций препарата Ботокс® являлась наиболее эффективной, как в случае рассмотрения одного курса терапии (вероятность эффекта терапии 0,65), так и по итогам трёхлетнего наблюдения (общая эффективность составляла 75%). Таким образом, стратегия с применением препарата Ботокс® являлась доминирующей с позиций эффективности затрат. Результаты вероятностного анализа чувствительности подтвердили выводы, полученные в основном сценарии.

По результатам проведенного анализа «влияние на бюджет», Ботокс® является наиболее предпочтительной стратегией, т.к. позволяет сохранить значительные средства бюджета, при этом сэкономленные средства позволяют пролечить стратегией Ботокса® дополнительно значительное количество пациентов. В зависимости от распространённости применения указанной стратегии, экономия средств составит от 71 816 389 руб. до 239 387 964 руб.

Было проанализировано 43 заполненные анкеты из 12 городов 8 регионов России. Показано, что данные, используемые при моделировании, и данные, полученные в ходе проведения фармакоэпидемиологического исследования в условиях реальной клинической практики, имели некоторые различия. В то же время, указанные различия были нивелированы после проведенного вероятностного анализа чувствительности по результатам основного сценария моделирования.

Таким образом, оценка полученных данных проведенного фармакоэпидемиологического анализа и соотнесение с показателями настоящего фармакоэкономического моделирования, отражает достаточную приближенность разработанной модели лечения спастического синдрома у детей с ДЦП к условиям реальной клинической практики.

Ограничения исследования

Проводимый фармакоэкономический анализ имеет следующие особенности, относящиеся к параметрам ограничения исследования:

1. данные по эффективности и безопасности, используемые для показателей эффективности, получены

в условиях РККИ и могут отличаться от условий реальной практики и предусмотренным моделированием условиям;

2. используемые данные в моделировании получены из исследований, проводимых в разное время и условиях;
3. в расчёте прямых медицинских затрат на оказание помощи больным ДЦП с синдромом спастичности учитывались стандарты терапии, зарегистрированные в РФ, при этом описание популяции пациентов и показатели эффективности сформированы из зарубежных исследований;
4. в расчёте прямых медицинских затрат использовалось моделирование услуги на основе литературных данных, т.к. установленных тарифов на некоторые виды оказания медицинской помощи не существует.

Основные выводы

1. Применение препарата Ботокс® в сочетании со стандартной клинической практикой в терапии синдрома фокальной спастичности у пациентов с ДЦП является экономически целесообразной медицинской технологией.
2. Для данной стратегии характерны высокая клиническая эффективность при наименьших затратах среди применяемых медицинских технологий лечения спастического синдрома у больных ДЦП.
3. С позиции анализа «влияние на бюджет», широкое применение препарата Ботокс® в сочетании со стандартной клинической практикой позволит дополнительно сэкономить до 239 387 964 руб. в течение 3-х лет, из расчёта на 1000 больных с ДЦП.
4. Полученные при математическом моделировании результаты соотносятся с данными «типичной» клинической практики.

Конфликт интересов

Авторы благодарят ООО «Аллерган СНГ САРЛ» за финансовую поддержку данного исследования. Авторы не имеют конфликта интересов, который имел бы непосредственное отношение к содержанию данной статьи.

Литература

1. Гузева В.А. Руководство по детской неврологии. Медицинское Информационное Агентство (МИА), 2009.-640 с.
2. Bjornson K., Hays R., Graubert C., et al. Botulinum Toxin for Spasticity in Children with Cerebral Palsy: A Comprehensive Evaluation. *Pediatrics*. 2007; 120: 49—58.
3. Общая заболеваемость детского населения России (0 — 14 лет) в 2012 году. Статистические материалы. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Москва 2013 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/stat/47>.
4. Актуальные проблемы междисциплинарного подхода к этапной комплексной реабилитации детей с церебральным параличом: материалы научно-практического семинара с международным участием. — М.: МГПУ, 2013.- 15 — 22 с.
5. Власенко С.В. Особенности терапии нейроортопедического синдрома у больных детским церебральным параличом различными методами с позиции фармакоэкономического и клинического эффектов. // Таврический медико-биологический вестник. — 2011. — 1 (53). — С.14.
6. Damiano D., Alter K.E., Chambers H. New Clinical and Research Trends in Lower Extremity Management for Ambulatory Children with Cerebral Palsy. // *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2009; 20(3): 469—491.
7. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review). // *Journal American Academy of Neurology*. 2010;74(4):336-343.

8. Семёнова К.А., Антонова В., Доценко В.И., Куренков А.Л., Семёнов А.С., Шейнкман О.Г. Новые подходы к профилактике и восстановительному лечению детского церебрального паралича. // Педиатрия. — 1999. — №2. — С. 913.
9. Семёнова К.А. Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и с детским церебральным параличом. — М.: ИД «Закон и порядок», 2007.
10. Koman L.A., Mooney J.F., Smith B.P., et al. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. // J Pediatr Orthop 1993; 13(4): 489-95.
11. Cosgrove A.P., Corry I.S., Graham H.K. Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. // Dev Med Child Neurol 1994; 36: 386-96.
12. Koman L.A., Mooney J.F., Smith B.P., et al. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy: a randomized double-blind placebo controlled trial. // J Pediatr Orthop 2000; 20: 108-115.
13. Ubhi T., Bhakta B.B., Ives H.L., et al. Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. // Arch Dis Child 2000; 83: 481-87.
14. Sutherland D.H., Kauffmann K.R., Wyatt M.P., et al. Double-blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. // Gait Posture 1999; 10: 1-9.
15. Love S.C., Valentine J.P., Blair E.M., et al. The effect of botulinum toxin type A on the functional ability of the child with spastic hemiplegia; a randomized, controlled trial. // Eur J Neurol 2001; 8(suppl 5), 50-58.
16. Corry I.S., Cosgrove A.P., Walsh E.G., et al. Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double blind trial. // Dev Med Child Neurol 1997; 39: 186-93.
17. Koog Y.H., Min B. Effects of botulinum toxin A on calf muscles in children with cerebral palsy: a systematic review. // Clin Rehabil OnlineFirst, <http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav>.
18. Blackmore A.M., Boettcher-Hunt E., Jordan M., et al. A systematic review of the effects of casting on equinus in children with cerebral palsy: an evidence report of the AACPD. // Dev Med Child Neurol 2007; 49: 781—90.
19. McNee A.E., Will E., Lin J.P., et al. The effect of serial casting on gait in children with cerebral palsy: preliminary results from a crossover trial. // Gait Posture. 2007;25(3):463-8.
20. Белоусова Е.Д. Диспорт в лечении эквиноварусной деформации стопы при детском церебральном параличе. // Неврологический журнал. — 2001. — Т.6. — №6. — С. 44.
21. Гонина О.В., Белокрылов Н.М. Варианты хирургической коррекции деформаций у детей с детским церебральным параличом. // Материалы научно-практической конференции детских травматологов-ортопедов России, С-Пб. -2004.- С. 422.
22. Куркин С.А., Винокуров В.А., Норкин И.А. Комплексное хирургическое лечение больных детским церебральным параличом. // Материалы симпозиума детских травматологов-ортопедов России. 2003. — С. 335.
23. Chicoine M.R., Park T.S., Kaufman B.A. Selective dorsal rhizotomy and rates of orthopedic surgery in children with spastic cerebral palsy. // Journal of Neurosurgery. 1997;86(1):34-39.
24. Farmer J.P., Sabbagh A.J. Selective dorsal rhizotomies in the treatment of spasticity related to cerebral palsy. // Childs Nervous System. 2007;23(9):991—1002.
25. Molenaers G., Desloovere K., De Cock P. The effect of quantitative gait assessment and botulinum toxin A on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy. // J Bone Joint Surg Am 2006; 88: 161 — 70.
26. Заикина Г.Т. Обзор методов физической реабилитации детей с церебральным параличом. // Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта. — 2006. — Т. 1.- № 1. — С. 156-162.
27. Белкина А., Пиотровский С. Опыт реабилитации больных детским церебральным параличом. // Врач. — 1997.- №6.- С. 18-19.
28. Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения». Приказ №163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011 г.
29. Авксентьева М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи). / под ред. Воробьева П.А. — М.: Ньюдиамед, 2004. — 404 с.
30. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. — М.: Общество клинических исследователей, 2000. — 579 с.
31. 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.
32. Walley T., Haycox A., Bolland A. Pharmacoeconomics. Elsevier Health Sciences, 2004. — 216 с.
33. Adapted from Brosa M., Gisbert R., Rodríguez Barrios JM y Soto J.Principios, m—todos y aplicaciones del an—lisisdel impacto presupuestario en sanidad. PharmacoeconomicsSpanish Research Articles 2005;2:65—79.
34. Профессиональный фармацевтический портал — ФАРМиндекс. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.pharmindex.ru/>.
35. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
36. Hawamdeh Z.M., Ibrahim A.I., Al-Qudah A.A. Long-term effect of botulinum toxin (A) in the management of calf spasticity in children with diplegic cerebral palsy. // Eur Med J. 2007;43(3):311-8.
37. Brouwer B., Davidson L.K., Olney S.J. Serial casting in idiopathic toe-walkers and children with spastic cerebral palsy. // J Pediatr Orthop 2000: 221—225.
38. Corry I.S., Cosgrove A.P., Duffy, et al. Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equinus: a randomized prospective trial. // J Pediatr Orthop 1998; 18: 304—311.
39. Кенис В.М. Этапные гипсовые коррекции в лечении детей с детским церебральным параличом. // Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. — 2006. — № 1. — С. 53-56.
40. Houltram J., Noble I. Botulinum toxin type A in management of eqvinus in children with cerebral palsy an evidence-based economic evaluation. // European Journal of Neurology 2001;8 Suppl 5:194-202.
41. Russell D.J. Gross motor function measure (GMFM-66 and GMFM-88) user's manual. London: Mac Keith Press; 2002.
42. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным детским церебральным параличом. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 29.11.2004, № 288.
43. Baker R., Jasinski M., Maciag-Tymiecka I. et al. Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. // Dev Med Child Neurol 2002; 44: 666—75.
44. Baird M.W., Vargus-Adams J. Outcome measures used in studies of botulinum toxin in childhood cerebral palsy: a systematic review. // J Child Neurol. 2010;25(6):721-7.
45. Flett P.J., Stern L.M., Waddy H., et al. Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. // J Paediatr Child Health. 1999;35(1):71-7.
46. Информационный портал ОМС Санкт-Петербурга.
47. Постановление Правительства Санкт-Петербурга от 6 сентября 2010 г. № 1190 «Об установлении надбавок на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты».
48. Tedroff K. et al. Long-term effects of botulinum toxin A in children with cerebral palsy. // Medicine&Child Neurology 2009, 51: 120 — 127.
50. Kanovsky P. et al. Long-term efficacy and tolerability of 4-monthly versus yearly botulinum toxin type A treatment for lower-limb spasticity in children with cerebral palsy. // Medicine&Child Neurology 2009, 51: 436 — 445.
51. Molenaers G. et al. Long-term use of botulinum toxin type A in children with cerebral palsy: Treatment consistency. // Eur J Paediatr Neurol 2009; 13 (5): 421 — 429.
52. Постановление Правительства РФ 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».
53. 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.
54. О производстве и использовании валового внутреннего продукта (ВВП). Федеральная служба государственной статистики, 2013 г. <http://www.gks.ru>.

Фармакоэкономический анализ применения перампанела при резистентной парциальной эпилепсии

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

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

Резюме. Парциальная эпилепсия является наиболее распространенным типом приступов. Распространённость парциальной эпилепсии в РФ достигает 325 тыс. больных, из них рефрактерны к проводимой терапии около 276 тыс. пациентов. *Цель.* Проведение фармакоэкономического анализ препарата перампанел у пациентов старше 14 лет с резистентной парциальной эпилепсией с вторичной генерализацией или без неё в условиях РФ. *Методология.* Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции Министерства здравоохранения РФ и рассматривает лишь прямые медицинские затраты. Горизонт фармакоэкономического анализа принят за 2 года. В качестве источника данных о клинической эффективности использованы результаты двух сетевых мета-анализов. В них включены рандомизированные контролируемые клинические исследования. Критериями клинической эффективности были: снижение частоты приступов на $\geq 50\%$, частота достижения медикаментозной ремиссии, частота прекращения терапии из-за развития нежелательных явлений. В качестве критерия полезности были рассчитаны показатели добавленных лет жизни с учётом её качества. В разработанной Марковской модели 2-летний горизонт расчёта был разбит на 6-месячные циклы. По стандартам первичной медико-санитарной помощи при парциальной эпилепсии у взрослых больных были рассчитаны прямые медицинские затраты на амбулаторно-поликлиническую помощь, включающую фазу диагностики и подбор терапии, и фазу ремиссии. Были проведены анализы эффективности затрат, полезности затрат, влияния на бюджет и экономии затрат. *Результаты.* Показатель эффективности затрат (CER) у перампанела составил 613 968 руб., у лакосамида — 712 533 руб. Показатель полезности затрат (CUR) у перампанела составил 206 045 руб., у лакосамида — 244 582 руб. Ни один из сравниваемых препаратов не превышает порог «готовности общества платить». Анализ чувствительности подтвердил полученные результаты. Анализ «влияния на бюджет» показал, что общие затраты на терапию будут выше в группе лакосамида на 15,7%, по сравнению с перампанелом. Экономия затрат в пользу перампанела составила 30 752 руб. на одного пациента в течение 2-х лет терапии. *Вывод.* Перампанел является доминирующей стратегией по показателям CER и CUR, позволяет снизить прямые медицинские затраты.

Ключевые слова: перампанел, лакосамид, фармакоэкономика, резистентная парциальная эпилепсия, анализ эффективности затрат, анализ полезности затрат, анализ влияния на бюджет.

Pharmacoeconomic analysis of perampanel for resistance partial epilepsy

Belousov D.U., Afanasyeva E.V., Efremova E.A.

Center of Pharmacoeconomics Research, Moscow

Summary. Partial epilepsy is the most common type of seizures. The prevalence of partial epilepsy in Russia reached 325 thousand patients, with resistant to therapy about 276 thousand. *Objective.* Pharmacoeconomic analysis (PHe) was conducted for perampanel use in patients older than 14 years with resistance partial epilepsy with or without secondary generalization in Russian Federation. *Methodology.* The perspective of PHe was a Ministry of Health and considers only direct medical costs (DC). The time horizon of PHe was adopted for 2 years. The data source of the clinical efficacy was two network meta-analyses. They included randomized controlled clinical trials. Clinical efficacy (Ef) criteria: reduction of seizures frequency $\geq 50\%$, the frequency of the «free from seizures», the frequency of discontinuation due to adverse events. As a criteria of utility were calculated QALY. In developed Markov model the 2-years time horizon calculation is divided into 6-month cycles. By the standards of primary health care for partial epilepsy in adults, we estimated DC for outpatient care, including diagnostic phase and selection of therapy, and remission phase. We conduct cost-effectiveness, cost-utility, budget impact and cost savings analysis. *Results.* Cost-effectiveness ratio (CER) of perampanel per patient (PP) was 613,968 rubles, lacosamid — 712,533 rubles. Cost-utility ratio (CUR) of perampanel PP was 206,045 rubles, lacosamid — 244, 582 rubles. Neither of comparators do not exceed the «willingness to pay» ratio. Sensitivity analysis confirmed this findings. Budget impact analysis showed that the overall cost of the therapy will be higher in the group of lacosamid at 15.7% then perampanel. Cost savings in favor of perampanel was 30,752 rubles PP within 2 years of therapy. *Conclusion.* Perampanel is dominant strategy in terms of CER and CUR, which reduce the DC.

Key words: perampanel, lacosamid, pharmacoeconomics, resistance partial epilepsy, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, budget impact analysis

Автор, ответственный за переписку:

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

Введение

Эпилепсия — это хроническое полиэтиологическое заболевание, проявляющееся повторными неспровоцированными (спонтанными) судорожными или другими приступами (которые отличаются по симптоматике и тяжести в соответствии с формой приступа), потерей сознания и сопровождающиеся изменениями личности [27, 28].

Эпилепсия поражает людей любого возраста, хотя вероятность её возникновения в детском, а также в пожилом возрасте, выше [1]. Приступы могут проявляться различными симптомами: от нарушений внимания или мышечных подёргиваний до более серьёзных и длительных судорог. Частота их возникновения может колебаться в пределах от одного приступа за период продолжительностью более года до нескольких приступов в день.

Парциальные приступы (также известные как фокальные или локализованные) характеризуются наличием очага, локализуемого в пределах одного полушария головного мозга.

Парциальные приступы являются наиболее распространённым типом, часто дебютируют в детском или подростковом возрасте и составляют около 60% всех эпилептических приступов [2]. Парциальные приступы возникают вследствие патологической активности нейронов, локализованных в одной части мозга. В ходе приступа патологическая электрическая активность может оставаться локализованной или же распространиться на другие участки мозга. Парциальные приступы могут быть подразделены на три типа: простые, сложные и вторично-генерализованные.

Простые парциальные приступы длятся 1-2 минуты, имеют различную локализацию в головном мозге. В зависимости от локализации участка электрической активности могут проявляться сенсорными, моторными, вегетативными или когнитивными нарушениями. Протекают без потери сознания.

Сложные парциальные приступы длятся до 2-х минут, локализуются в лобной или височной доле головного мозга. В зависимости от локализации участка электрической активности могут проявляться сенсорными, моторными, вегетативными или когнитивными нарушениями, а также сопровождаться автоматическим поведением и/или потерей памяти. Протекают с потерей сознания.

Вторично-генерализованные приступы длятся несколько минут. Развиваются в случае распространения очага возбуждения на весь мозг, который возникает при простом или сложном приступе. Симптомы, которыми может сопровождаться начало приступа, зависят от локализации очага. За тоническими мышечными сокращениями следуют клонические подёргивания мышц, которые медленно ослабевают. После прекращения судорог пациент находится в бессознательном состоянии.

Противоэпилептические препараты (ПЭП) являются основным средством лечения парциальной эпилепсии. Выбор соответствующей монотерапии парциальных приступов осуществляется на основании доказательств эффективности в отношении данного типа приступов [3]. Лечение начинают с наиболее низкой дозы и далее титруют до оптимального уровня. Если первоначально выбранная монотерапия неэффективна, пациента переводят на лечение ПЭП, имеющим другой механизм действия.

У многих пациентов монотерапия ПЭП способствует снижению частоты приступов, однако полное избавление от приступов может оказаться труднодостижимым. Было показано, что у 61% пациентов с впервые диагностированной эпилепсией избавление от приступов достигается при назначении первого или второго ПЭП [4].

Если полный контроль приступов не достигается на фоне монотерапии, должна быть рассмотрена целесообразность назначения дополнительной терапии.

Увеличение количества доступных ПЭП позволяет осуществить выбор рациональной политерапии [5], несущей потенциальные преимущества, как для клиницистов, так и пациентов. Более новые ПЭП в целом характеризуются лучшей переносимостью и профилем лекарственного взаимодействия [2, 29]. Возможный синергетический эффект комбинации старых и новых поколений ПЭП вероятно позволит клиницистам снизить дозы более старых препаратов, которые хуже переносятся [4].

В настоящее время для лечения эпилепсии предложено более 20 ПЭП [3]. Каждый ПЭП имеет свои преимущества и недостатки, и врачу непросто решить, какой из препаратов необходимо назначить. Этот выбор осложняется большим разнообразием лекарственных форм.

ПЭП могут быть классифицированы различным образом:

- распределены в хронологическом порядке (препараты первого, второго и третьего поколения);
- по механизму действия [6].

Несмотря на имеющийся широкий выбор ПЭП, примерно у 20-40% всех пациентов с эпилепсией достичь удовлетворительного контроля приступов с помощью лекарственной терапии не удаётся. Эти случаи считаются резистентными к лекарственному лечению [7].

Таким образом, существует неудовлетворённая потребность в новой терапии, которая:

- является более эффективной и лучше переносится, чем лечение, применяемое в настоящее время;
- эффективна у пациентов с парциальными приступами, рефрактерными к лечению;
- позволяет добиться длительной отсрочки рецидива приступов.

В попытке устранить ограничения, связанные с переносимостью и лекарственным взаимодействием препаратов первого поколения, были разработаны относительно более новые ПЭП, которые характеризуются доказанной эффективностью и переносимостью. Однако не все они оказались способными заменить ПЭП более старого поколения в терапии первой линии. К ним относятся:

- ПЭП-II: ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, топирамат, вигабатрин, габапентин, прегабалин;
- ПЭП-III: эсикарбазепина ацетат, лакосамид, зонисамид, ретигабин и перампанел.

В 2013 году в РФ был зарегистрирован ПЭП-III перампанел (Файкомпа™) в качестве дополнительной терапии парциальных приступов с наличием или отсутствием вторичной генерализации у взрослых и детей, начиная с 12 лет. Эффективность препарата Файкомпа™ при парциальных приступах была установлена в ходе четырёх рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследований у взрослых и подростков (от 12 лет) с парциальными приступами при наличии или отсутствии вторичной генерализации, адекватно не контролируемых другими (от одного до комбинации из трёх) ПЭП (исследования 304, 305, 306 и 307) [30-34].

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

Цель анализа

Целью данного фармакоэкономического анализа препарата перампанел (Файкомпа™) является определение его клинико-экономической эффективности у пациентов с резистентной парциальной эпилепсией в сравнении с другими противоэпилептическими препаратами в условиях Российской Федерации.

Методология исследования

Целевой популяцией являются российские пациенты старше 14 лет с верифицированным диагнозом резистентная парциальная эпилепсия с вторичной генерализацией или без неё.

Под резистентной парциальной эпилепсией мы подразумевали рефрактерность больных к монотерапии препаратами 1-й линии и вспомогательным средствам 1-й линии, когда пациенты либо не достигали 50% терапевтического ответа, либо прекращали лечение вследствие развившихся нежелательных явлений.

Перспектива анализа. Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции Министерства

здравоохранения РФ и рассматривает лишь прямые медицинские затраты, которые несёт российская система здравоохранения. Основной аудиторией являются неврологи, эпилептологи, психиатры, организаторы здравоохранения, специалисты по экономике здравоохранения, территориальные фонды обязательного медицинского страхования (ФОМС).

Временной горизонт. Горизонт фармакоэкономического анализа был принят за 2 года, исходя из предположения, что в течение этого периода времени пациенты получают максимальную пользу от лечения, или препарат будет отменён из-за неэффективности или развития нежелательных явлений.

Препараты сравнения. В рамках данного фармакоэкономического анализа препаратами сравнения являются противоэпилептические препараты третьего поколения (ПЭП-III), зарегистрированные в России на момент его проведения: перампанел (Файкомпа™) и лакосамид (Вимпат®). Назначение данных препаратов у взрослых пациентов рефрактерных к терапии парциальных приступов считается оптимальным выбором.

Источники данных об эффективности. В фармакоэкономическом анализе в качестве источника данных о клинической эффективности использованы результаты двух сетевых мета-анализов, в которых оценивалась сравнительная эффективность и переносимость перампанела и других ПЭП нового поколения при их использовании в качестве дополнительной терапии парциальной эпилепсии с вторичной генерализацией или без неё [8, 9]. В них включены рандомизированные контролируемые клинические исследования III фазы, результаты которых были опубликованы в период между 1998 годом и сентябрём 2011 года.

Критерии клинической эффективности:

- снижение частоты приступов на $\geq 50\%$ (частота 50% терапевтического ответа);
- частота достижения медикаментозной ремиссии;
- частота прекращения терапии из-за развития нежелательных явлений.

Критерии полезности: значения показателей добавленных лет жизни с учётом её качества (Quality Adjusted Life Years / QALY). Для этого мы рассчитали значения полезности в разных медицинских статусах эпилепсии с учётом временного горизонта.

Параметры использования ресурсов здравоохранения: медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния; медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением используемых в фазе диагностики и подбора терапии, а также в фазе ремиссии у взрослых больных парциальной эпилепсией.

Обзор клинико-экономической модели. Предполагалось, что пациенты с верифицированным диагнозом резистентная парциальная эпилепсия с или без вторичной генерализацией, начинают долгосроч-

ную дополнительную терапию одним из изучаемых ПЭП. В ходе курса терапии для каждого препарата регистрируется набор параметров клинической эффективности, полезности и использования ресурсов здравоохранения.

В программе MS Excel, 2010 г. была разработана Марковская модель экономической оценки применения препарата перампанел, в которой 2-летний горизонт расчёта разбит на 6-месячные циклы (всего 4 цикла). Циклы продолжительностью от 3-х до 6 месяцев широко используются при клинико-экономическом моделировании эпилепсии [10, 11]. Указанная продолжительность цикла отражает реалии клинической практики, поскольку такие пациенты подлежат повторным обследованиям каждые 3-6 месяцев после начала лечения и каждые 6-12 месяцев после достижения ответа на лечение.

Популяция пациентов, включённых в Марковскую модель в части отражающей лечение дополнительными ПЭП второй линии терапии, представлена на схеме как «2-я линия дополнительной терапии» (рис. 1).

Учитывая существование большого количества вариантов ведения пациентов с парциальной эпилепсией, в описываемой модели представлена упрощённая схема лечения (по Стандартам медицинской помощи взрослым больным парциальной эпилепсией в амбулаторных условиях без расчёта стоимости лекарственных препаратов, см. *Анализ прямых затрат*).

Существует четыре взаимоисключающих медицинских статуса больных эпилепсией:

1. терапевтический ответ без достижения медикаментозной ремиссии;
2. терапевтический ответ с достижением медикаментозной ремиссии;

3. отсутствие терапевтического ответа;
4. прекращение терапии из-за развития нежелательных явлений.

Частота терапевтического ответа, определяемого как снижение приступов на 50% и более относительно исходного уровня, является показателем, который широко используется для оценки эффективности дополнительного лечения эпилепсии. Конечной целью лечения является достижение медикаментозной ремиссии, а её частота определяется процентным показателем пациентов, которые достигли полного избавления от приступов. В случае, когда снижение частоты приступов у пациента составляет менее 50% от исходного уровня, говорят об отсутствии эффекта.

Прекращение терапии из-за развития нежелательных явлений (НЯ) — это прекращение приёма изучаемого препарата по причине его плохой переносимости. Затраты, связанные с развившимися НЯ, не включены в анализ, так как считается, что большая часть НЯ вызывает незначительные затраты и может быть устранена либо коррекцией дозы, либо прекращением лечения.

Смертность считается не зависящей от получаемого лечения и медицинского статуса, поэтому в анализ не была включена.

Ниже, на рис. 2, а также в подробном описании, представлен детальный ход лечения, послуживший основой для модели:

- пациентов включали в модель в случаях непереносимости препаратов предшествующей монотерапии и препаратов 1-й линии дополнительной терапии, либо в случае неудовлетворительного контроля над приступами;



Рис. 1. Схема Марковской модели

- пациенты, начинавшие лечение препаратами 2-й линии дополнительной терапии, могли либо прекратить лечение вследствие развившихся НЯ, либо продолжить лечение;
- прекращение лечения вследствие развившихся НЯ считается вероятным только во время первого цикла, после которого вероятность прекращения считается равной нулю;
- ввиду отсутствия данных по отдельным препаратам, частоту неудач из-за отсутствия терапевтического ответа на дополнительную терапию после первого цикла принято считать не зависящей от препарата;
- пациентам, которые прекратили лечение вследствие развившихся НЯ, в следующем цикле (описано ниже) назначался определённый перечень препаратов (см. *Потребление медицинских ресурсов*). После этого схема лечения не изменяется всё оставшееся время до конца горизонта расчёта модели;
- в отношении пациентов, которые продолжают лечение, существует следующая альтернатива: наличие либо отсутствие терапевтического ответа. Пациенты, у которых терапевтический ответ отсутствует, в следующем цикле, переводятся на другой вид лечения (последующая терапия) — см. *Потребление медицинских ресурсов*. Таким образом, в модели последующая терапия проводится комбинацией препаратов. После этого пациенты получают лечение в соответствии с данной схемой до конца горизонта расчёта модели. Следует отметить, что такая схема является искусственным упрощением, к

которому приходится прибегнуть из практических соображений;

- при наличии терапевтического ответа существует вероятность того, что часть пациентов достигнет полной медикаментозной ремиссии. Вероятность достижения полной медикаментозной ремиссии зависела от достижения первичного терапевтического ответа без медикаментозной ремиссии. Вероятность достижения медикаментозной ремиссии одинакова для первого и последующих циклов, так как данные по каждому циклу не представлены.

Анализ прямых медицинских затрат. По Стандартам первичной медико-санитарной помощи при парциальной эпилепсии у взрослых больных были рассчитаны прямые медицинские затраты на амбулаторно-поликлиническую помощь, включающую фазу диагностики и подбор терапии, и фазу ремиссии [12, 13].

В качестве цен на диагностику, лабораторные и инструментальные методы исследований были взяты тарифы на медицинские услуги, введенные в действие с 01.05.2013 г., утверждённые приказом Московского городского ФОМС от 30.04.2013 г. №60.

В отношении базового лечения было сделано допущение, что все пациенты всех групп лечения получали основную противоэпилептическую терапию, следовательно, лечебный эффект от базового ПЭП (приведённого в Стандартах) в модели не учитывался, а учитывалось лишь влияние дополнительным ПЭП. Поэтому экономический расчёт базовой медикаментозной терапии по Стандартам не проведён.

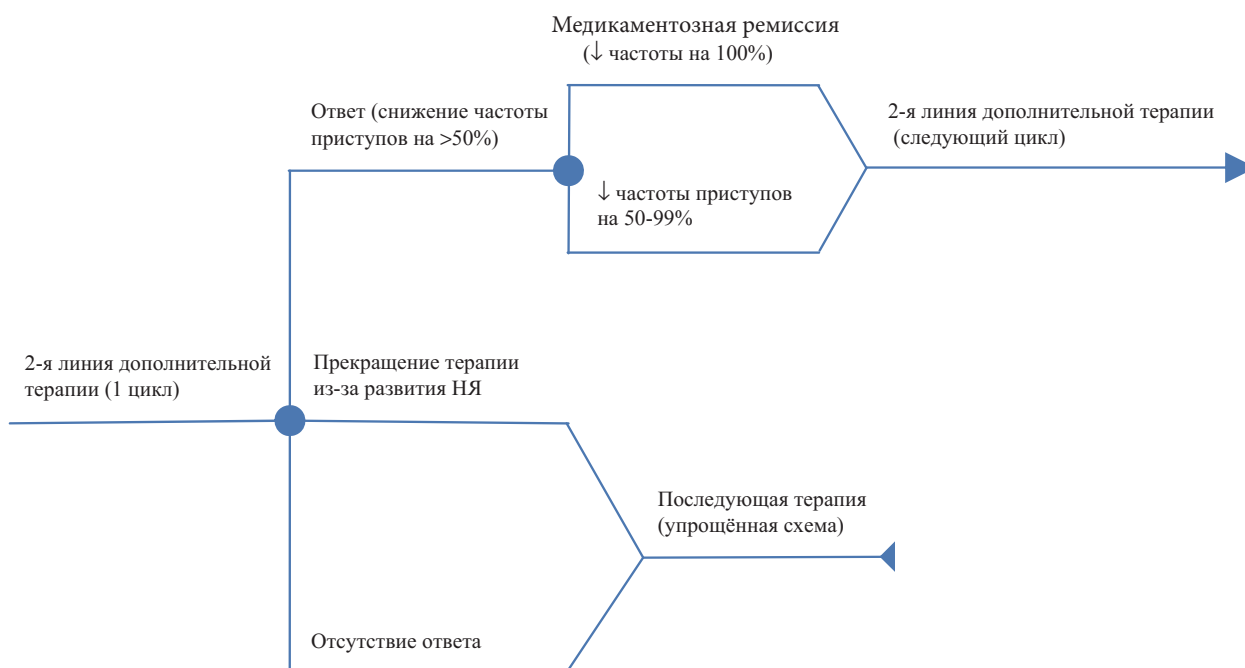


Рис. 2. Модель дополнительной терапии при резистентной парциальной эпилепсии с использованием препаратов второй линии

Анализ эффективности затрат (Cost-Effectiveness Analysis / CEA) был проведён с расчётом 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 вероятности достижения >50% терапевтического ответа.

Анализ полезности затрат (Cost-Utility Analysis / CUA) был проведён с расчётом показателя полезности затрат (Cost-Utility Ratio / CUR), который оценён посредством расчёта добавленных лет качественной жизни через индекс QALY. На протяжении курса лечения в модели будет оцениваться динамика QALY в разных медицинских статусах.

CUR представляет собой общую сумму затрат, необходимых для достижения улучшения клинических исходов, который выражается в QALY. CUR формально определяется путём сравнения затрат на проведение терапии в группах перампанела и лакосамида, и деления этого значения на индекс QALY. Если терапия является менее дорогостоящей и обеспечивает улучшение состояния здоровья, её принимают за экономически «доминирующую» [14]. Формула для расчёта показателя CUR следующая:

$$CUR = DC \div Ut,$$

где DC — прямые медицинские затраты на лечение 1 больного;

Ut — полезность медицинского вмешательства, выраженная в QALY.

Дисконтирование. Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания и результатов производилось по дисконтной ставке 3,5% в год [15].

Анализ фармакоэкономической целесообразности. Для решения проблем, связанных с формальным ограничением анализа CUA, в модель был также включён расчёт порогового значения «готовности общества платить» (wtP — willingness to pay ratio) [критерий фармакоэкономической целесообразности — cost-effectiveness threshold] за улучшение клинических исходов, рассчитанный как размер трёхкратного ВВП на душу населения. В РФ в 2013 г. wtP составлял: 66 689 094 077 546 руб. ÷ 143,3 млн. человек = 465 381 руб./чел./год × 3 = 1 396 143 руб. [16-19]. Применительно к данному фармакоэкономическому анализу wtP отражает ту сумму, которую российское общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения ПЭП, т.е. является

ся экономически приемлемым в рамках системы лекарственного возмещения в РФ.

Анализ чувствительности (Sensitivity analysis / SA). Для определения устойчивости полученных результатов был произведён однофакторный анализ чувствительности, путём изменений показателей стоимости, эффективности и пользы в модели у сравниваемых стратегий, посредством последовательного увеличения каждого из них на +25% и уменьшение на -25% с шагом в 5%. Также был проведён анализ чувствительности влияния дозы препаратов сравнения.

Анализ «влияния на бюджет» (Budget Impact Analysis / BIA) был проведён на 2-летнюю перспективу.

При проведении BIA использовано реальное количество российских пациентов, подходящих к целевой популяции, рассчитанное на основании данных эпидемиологических исследований и государственной статистики на 2012 г.

Прочее. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2013 года, произведены в MS Excel, 2010 г., доступны и «прозрачны» для анализа. Окончательные данные выражены в рублях в показателях CER, CUR, QALY и экономии затрат.

Результаты исследования

Анализ прямых медицинских затрат. Расчёт прямых медицинских затрат на лечение взрослых больных парциальной эпилепсией производили с использованием Стандартов амбулаторно-поликлинической первичной медико-санитарной помощи при парциальной эпилепсии в фазе диагностики и подбора терапии, и в фазе ремиссии [12, 13].

В качестве источника данных о стоимости медицинских услуг были использованы тарифы на медицинские услуги, введенные в действие с 01.05.2013, утверждённые приказом Московского городского ФОМС от 30.04.2013 №60.

Стоимость лекарственной терапии в расчёт не бралась.

Результаты анализа прямых медицинских затрат в фазе диагностики и подбора терапии показаны в табл. 1.

Результаты анализа прямых медицинских затрат в фазе ремиссии показаны в табл. 2.

Стоимость препаратов сравнения. Основанием для определения затрат на приобретение препарата стала средняя суточная доза. Для определения средних суточных доз мы воспользовались рекомендациями ВОЗ (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology): для лакосамида — 300 мг/сут., для перампанела — 8 мг/сут. [23]. Для проведения цен в соответствии с рыночным курсом валют, мы воспользовались условным кросс-курсом Euro/руб., который на момент расчётов составлял 50 руб./€.

Таблица 1

Прямые медицинские затраты в фазе диагностики и подбора терапии

Наименование	Сумма, руб.
<i>Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния</i>	
Приём (осмотр, консультация) врача-специалиста	531,46
Лабораторные методы исследования	3 405,37
Инструментальные методы исследования	2 370,91
Всего:	6 307,74
<i>Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением</i>	
Приём (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста	423,56
Наблюдение и уход за пациентом медицинскими работниками со средним (начальным) профессиональным образованием	30,84
Лабораторные методы исследования	13 050,00
Инструментальные методы исследования	29 407,69
Всего:	42 912,09
ИТОГО:	49 219,82

Таблица 2

Прямые медицинские затраты в фазу ремиссии

Наименование	Сумма, руб.
<i>Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния</i>	
Приём (осмотр, консультация) врача-специалиста	183,84
Лабораторные методы исследования	2 620,00
Инструментальные методы исследования	2 370,91
Всего:	5 174,75
<i>Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением</i>	
Приём (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста	201,86
Наблюдение и уход за пациентом медицинскими работниками со средним (начальным) профессиональным образованием	30,84
Лабораторные методы исследования	6 000,00
Инструментальные методы исследования	6 950,29
Всего:	13 182,99
ИТОГО:	18 357,74

Лакосамид. При расчёте средних розничных цен на препарат Вимпат® мы воспользовались базой данных розничных продаж лекарств в РФ за 2013 г. [24]. Была рассчитана средняя цена за 1 упаковку. Из рыночной

доли каждой формы препарата была высчитана средняя доля в стоимости за 1 мг (табл. 3). Средняя цена лакосамида составила за 1 мг 1,24 руб., а при среднесуточной дозе 300 мг цена в сутки составит 372,77 руб.

Таблица 3

Средняя стоимость лакосамида в розничной сети

Препарат	Цена за уп., €	Стоимость уп., руб.	Кол-во уп.	Доля, %	Доля в цене за 1 мг, руб.
Вимпат тб. плен/об 50 мг бл №14	18,7	935	2 876	53,31	0,71
Вимпат тб. плен/об 100 мг бл №14	31,1	1 555	2 182	40,44	0,45
Вимпат тб. плен/об 150 мг бл №56	194,5	9 725	162	3,00	0,03
Вимпат тб. плен/об 200 мг бл №56	259,0	12 950	171	3,17	0,04
Вимпат р-р д/инфузий 10 мг/мл фл 20 мл №1	53,2	2 660	4	0,07	0,01
Средняя стоимость 1 мг в розничной сети					1,24

Перампанел. Так как препарата Файкомпа™ ещё нет в розничной сети, то на момент расчётов мы взяли оптовую цену (предоставленную производителем фирмой ООО «Эйсай»):

- 2 мг №7 — 27,39€;
- 4 мг №28 — 115,65€;
- 6 мг №28 — 121,74€;
- 8 мг №28 — 127,83€;
- 10 мг №28 — 133,91€;
- 12 мг №28 — 140,00€.

Для расчёта розничной цены на препарат мы увеличили отпускную цену в оптовом звене на 30% (табл. 4).

Поскольку Файкомпа™ назначается один раз в день, то для фармакоэкономического анализа, стоимость препарата была рассчитана как «цена за таблетку». Средняя цена за таблетку 8 мг составила 296,75 руб./сут.

Потребление медицинских ресурсов. Модель предполагала оценку потребления ресурсов (затрат) в связи со следующими медицинскими статусами:

- прекращение терапии из-за развития нежелательных явлений;
- терапевтический ответ с полной достижением медикаментозной ремиссии — снижение частоты приступов на 100%;
- терапевтический ответ без достижения медикаментозной ремиссии — снижение частоты приступов на 50-99%;
- отсутствие терапевтического ответа;
- последующая терапия (упрощённая схема).

Для упрощения модели, последующая схема терапии включала определённый перечень препаратов (табл. 5). Для расчёта упрощённой схемы последующей терапии были взяты средние розничные цены на лекарства и их доля на рынке в РФ за 2013 г., рассчитанные по данным аналитической компании IMS [24]. Для определения средних суточных доз мы воспользовались рекомендациями ВОЗ (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) [23]. Расчёт произведён на 1 месячный курс терапии; предполагалось, что схема лечения не изменится до конца временного горизонта модели.

Взаимосвязь потребления медицинских ресурсов, связанных с добавлением нового ПЭП, другими медицинскими статусами, и прямыми медицинскими затратами, показана в табл. 6.

Показатели клинической эффективности. Клинические данные, использованные для моделирования экономической эффективности, были получены с помощью сетевого мета-анализа, основанного на систематизированном обзоре литературы [8, 9]. При помощи сетевого мета-анализа были получены вводные клинические данные о препаратах сравнения, использованных в модели:

- снижение частоты приступов на $\geq 50\%$ (частота $> 50\%$ терапевтического ответа);
- частота достижения медикаментозной ремиссии;
- частота прекращения терапии из-за развития НЯ.

Модель разработана с учётом конечных точек эффективности, зарегистрированных по результатам поддерживающей фазы каждого соответствующего исследования (то есть, без учёта периода подбора дозы).

Таблица 4

Средняя стоимость перампанела в розничной сети

Препарат	Цена за уп., €	Цена за 1 уп., руб.	Цена за 1 мг/руб.	Цена за 1 тб./руб.
Файкомпа тб. 2 мг №7	35,61	1 780,35	127,17	254,34
Файкомпа тб. 4 мг №28	150,35	7 515,25	67,12	268,47
Файкомпа тб. 6 мг №28	158,26	7 913,10	47,10	282,61
Файкомпа тб. 8 мг №28	166,18	8 308,95	37,09	296,75
Файкомпа тб. 10 мг №28	174,08	8 704,15	31,09	310,86
Файкомпа тб. 12 мг №28	182,00	9 100,00	27,08	325,00

Примечание. Данные предоставлены компанией ООО «Эйсай».

Таблица 5

Последующая терапия (упрощённая схема): дополнительные препараты [24]

Препарат	Кол-во уп., шт.	Доля, %	Средняя доза, мг/сут	Средняя цена, 1 мг/руб.	Стоимость, руб./мес. *	Стоимость в мес. с учётом доли, руб.
Окскарбазепин (Трилептал)	65 855	42	1000	0,07	2 124,50	886,22
Топирамат (Топамакс)	56 571	36	300	1,00	9 105,00	3 262,66
Леветирацетам (Кеппра)	35 445	22	1500	0,15	6 828,75	1 533,18
Итого средняя стоимость дополнительных препаратов в мес. с учётом доли						5 682,06

Примечание. * — в среднем в мес. 30,35 дня.

Таблица 6

Использованные в модели ресурсы: взаимосвязь медицинского статуса и прямых медицинских затрат

Медицинский статус	Наименование медицинских затрат	Стоимость, руб.	Ссылка
Прекращение терапии из-за развития нежелательных явлений	Прямые медицинские затраты в фазе диагностики и подбора терапии (за 6 мес. цикла)	24 609,91	табл. 1
	Последующая терапия (за 1 мес.)	5 682,06	табл. 5
Отсутствие терапевтического ответа	Прямые медицинские затраты в фазе диагностики и подбора терапии (за 6 мес. цикла)	24 609,91	табл. 1
	Последующая терапия (за 1 мес.)	5 682,06	табл. 5
Последующая терапия (упрощённая схема)	Прямые медицинские затраты в фазе диагностики и подбора терапии (за 1 мес. цикла)	8 203,30	табл. 1
	Последующая терапия (за 1 мес. цикла)	5 682,06	табл. 5
Терапевтический ответ с полной медикаментозной ремиссией — снижение частоты приступов на 100%	Прямые медицинские затраты в фазе ремиссии (за 6 мес. цикла)	9 178,87	табл. 2
Терапевтический ответ без медикаментозной ремиссии — снижение частоты приступов на 50-99%	Прямые медицинские затраты в фазе ремиссии (за 6 мес. цикла)	9 178,87	табл. 2

Вероятность терапевтического ответа. Терапевтический ответ в первом цикле модели определялся как общее снижение частоты парциальных приступов за 28-дневный период на $\geq 50\%$, при условии, что пациенты не выбывали вследствие развития НЯ (то есть, вероятность терапевтического ответа определялась только пациентами, которые не прекратили терапию в связи с развитием НЯ). Отношения шансов, полученные в ходе сетевого мета-анализа [8, 9], были преобразованы в вероятности (табл. 7).

Таблица 7

Вероятность терапевтического ответа в первом цикле [8, 9]

Препарат	Отношение шансов	Вероятность
Перампанел	2,151	0,417
Лакосамид	2,126	0,426

В табл. 8 представлены вероятности достижения ответа в последующих циклах, рассчитанные на основании опубликованных литературных источников [25]. Эти вероятности являются условными и соответствуют клиническим отзывам, согласно которым у пациентов, имевших терапевтический ответ на более ранних циклах, вероятность терапевтического ответа на последующих циклах выше. Таким образом, по мере снижения вероятности прекращения лечения, вероятность достижения ответа на последующих циклах растёт. Значение этих вероятностей не зависит от выбора лечения (то есть в модели применяются равные значения для всех методов лечения) [10].

Таблица 8

Вероятность терапевтического ответа в последующих циклах [10]

Цикл	Вероятность
2	0,874
3	0,852
4	0,869

Медикаментозная ремиссия. Вероятность достижения полной медикаментозной ремиссии, используемая во всех циклах, была рассчитана на основании отношений шансов, полученных при помощи сетевого мета-анализа [8, 9]. Вероятность достижения медикаментозной ремиссии, как и вероятность $\geq 50\%$ терапевтического ответа, зависит от полученного пациентом лечения, и, соответственно, тоже находится в зависимости от вероятности достижения ответа. Значения показателей вероятности, использованные в модели, представлены в табл. 9.

Таблица 9

Вероятность медикаментозной ремиссии для всех циклов [8, 9]

Препарат	Отношения шансов	Вероятность
Перампанел	2,507	0,115
Лакосамид	3,028	0,134

Прекращение терапии из-за развития нежелательных явлений. Показатель вероятности прекращения терапии из-за НЯ, используемый во всех циклах, был рассчитан на основании отношений шансов, полученных при помощи сетевого

мета-анализа [8, 9]. Модель предполагает, что случаи прекращения терапии вследствие НЯ будут иметь место только в первом цикле, после чего пациент прекратит приём препарата, получаемого в первом цикле. Соответственно, допускается, что в последующих циклах вероятность прекращения терапии из-за НЯ будет равной нулю. Значения вероятности (в первом цикле) для каждого вида лечения представлены в табл. 10.

Таблица 11

Вероятность прекращения терапии из-за развития нежелательных явлений

Препарат	Отношения шансов	Вероятность
Перампанел	2,690	0,143
Лакосамид	3,242	0,167

Показатели полезности. Показатели полезности, использованные в модели, не зависят от метода лечения, однако, зависят от медицинского статуса пациента. Их значения необходимы для расчёта индекса QALY и проведения анализа полезности затрат (CUA). Для этого был проанализирован ряд статей, в которых оценивалась полезность ПЭП для пациентов, страдающих резистентной эпилепсией.

Selai C.E. и соавт., (2005 г.) провели проспективное, обсервационное 6-месячное исследование дополнительной терапии ПЭП с участием взрослых

пациентов с резистентной эпилепсией [26]. В ходе исследования пациентов просили заполнить общий опросник оценки качества жизни EQ-5D на исходном этапе, а затем через 3 и 6 месяцев. Популяция была сходной с популяцией пациентов, рассматриваемой в данной экономической оценке, поэтому показатели полезности, полученные *Selai C.E.*, были взяты за основу для установления значений, используемых в настоящей модели (табл. 12).

Анализ эффективности затрат. Моделирование исходов лечения препаратов сравнения на 2-летнюю перспективу на 1000 больных показал, что на момент окончания горизонта расчёта модели (24 мес.) вероятность терапевтического ответа (снижение частоты приступов на $\geq 50\%$) у перампанела составляет 0,270, лакосамида — 0,276 (табл. 13).

Расчёт использования медицинских ресурсов (затрат) на одного больного при лечении препаратами сравнения на 2-летнюю перспективу показал, что на момент окончания горизонта анализа модели у перампанела они составляют 165 673 руб., лакосамида — 196 425 руб. (табл. 14).

При расчёте средних затрат и эффективности препаратов сравнения на 2-летнюю перспективу на одного больного, показатель эффективности затрат (CER) у перампанела составил 613 968 руб., лакосамида — 712 533 руб. (табл. 15). Препарат перампанел доминирует по показателю CER.

Таблица 12

Показатели полезности [26]

Медицинский статус	Значение полезности
Смертельный исход	0,00
Терапевтический ответ: медикаментозной ремиссии	0,94
Терапевтический ответ: отсутствие медикаментозной ремиссии*	0,90
Отсутствие ответа	0,83
Прекращение терапии из-за развития НЯ	0,84
Предшествующая монотерапия	0,83

Примечание. * — Оценка *Selai C.E. и соавт.* статуса «терапевтический ответ, отсутствие медикаментозной ремиссии: средневзвешенные значения полезности для снижения частоты приступов на $\geq 50\%$, при частоте приступов ≤ 1 приступа в месяц (полезность = 0,88) и при частоте приступов > 1 случая в месяц (полезность = 0,92).

Таблица 13

Результаты моделирования исходов на 1000 больных

Препарат / Исход	Количество больных (вероятность)	
	Перампанел	Лакосамид
Препарат		
Прекращение терапии из-за развития нежелательных явлений	143 (0,143)	167 (0,167)
Терапевтический ответ: с полной медикаментозной ремиссией — снижение частоты приступов на 100%	31 (0,031)	37 (0,037)
Терапевтический ответ: без медикаментозной ремиссии — снижение частоты приступов на 50-99%	239 (0,239)	239 (0,239)
Отсутствие терапевтического ответа	587 (0,587)	557 (0,557)

Таблица 14

Анализ затрат на одного больного, руб.

№ цикла	Цикл 1 (0-6 мес.)	Цикл 2 (6-12 мес.)	Цикл 3 (12-18 мес.)	Цикл 4 (18-24 мес.)	Всего (24 мес.)
Лакосамид					
Дней в цикле	182	182	182	182	729
Больных в цикле, чел.	1000	426	372	317	-
Затраты на препарат, руб.	67 889 906	28 921 100	25 277 041	21 536 039	143 624 086
Вероятность прекращения терапии из-за развития НЯ	0,167	0,000	0,000	0,000	-
Количество больных, прекративших терапию из-за развития НЯ, чел.	167	0	0	0	167
Прямые медицинские затраты в фазе диагностики и подбор терапии (однократно), руб.	4 109 855	-	-	-	4 109 855
Последующая терапия (упрощённая схема), руб.	-	5 693 427	5 693 427	5 693 427	17 080 281
Вероятность терапевтического ответа ≥50%	0,426	0,874	0,852	0,869	-
Количество больных с терапевтическим ответом ≥50%, чел.	426	372	317	276	276
Прямые медицинские затраты в фазе ремиссии (однократно), руб.	3 910 199	3 417 514	2 911 722	2 530 286	12 769 720
<i>из них с медикаментозной ремиссией на 100%, чел.</i>	<i>134</i>	<i>57</i>	<i>43</i>	<i>37</i>	<i>37</i>
<i>из них снижение частоты приступов на 50-99%, чел.</i>	<i>292</i>	<i>315</i>	<i>275</i>	<i>239</i>	<i>239</i>
Вероятность отсутствия терапевтического ответа	0,407	0,126	0,148	0,131	-
Количество больных с отсутствием терапевтического ответа, чел.	407	54	55	42	557
Прямые медицинские затраты в фазе диагностики и подбор терапии (однократно), руб.	10 016 234	1 320 962	1 356 103	1 022 685	13 715 985
Последующая терапия (упрощённая схема), руб.	-	1 829 942	1 878 625	1 416 737	5 125 304
ИТОГО:	85 926 194	41 182 945	37 116 918	32 199 175	196 425 232
Итого на 1 больного, руб.	85 926	41 183	37 117	32 199	196 425
Перампанел					
Дней в цикле	182	182	182	182	729
Больных в цикле, чел.	1000	417	364	311	-
Затраты на препарат, руб.	54 045 269	22 536 877	19 697 230	16 782 040	113 061 416
Вероятность прекращения терапии из-за развития НЯ	0,143	0,000	0,000	0,000	-
Количество больных, прекративших терапию из-за развития НЯ, чел.	143	0	0	0	143
Прямые медицинские затраты в фазе диагностики и подбор терапии (однократно), руб.	3 519 217	-	-	-	3 519 217
Последующая терапия (упрощённая схема), руб.	-	4 875 210	4 875 210	4 875 210	14 625 630
Вероятность терапевтического ответа ≥50%	0,417	0,874	0,852	0,869	-
Количество больных с терапевтическим ответом ≥50%, чел.	417	364	311	270	270
Прямые медицинские затраты в фазе ремиссии (однократно), руб.	3 827 589	3 345 313	2 850 206	2 476 829	12 499 938
<i>из них с медикаментозной ремиссией на 100%, чел.</i>	<i>48</i>	<i>42</i>	<i>36</i>	<i>31</i>	<i>31</i>
<i>из них снижение частоты приступов на 50-99%, чел.</i>	<i>369</i>	<i>323</i>	<i>275</i>	<i>239</i>	<i>239</i>
Вероятность отсутствия терапевтического ответа	0,440	0,126	0,148	0,131	-
Количество больных с отсутствием терапевтического ответа, чел.	440	53	54	41	587
Прямые медицинские затраты в фазе диагностики и подбор терапии (однократно), руб.	10 828 361	1 293 054	1 327 453	1 001 079	14 449 948
Последующая терапия (упрощённая схема), руб.	2 500 108	1 791 282	1 838 935	1 386 806	7 517 131
ИТОГО:	74 720 544	33 841 735	30 589 036	26 521 965	165 673 280
Итого на 1 больного, руб.	74 721	33 842	30 589	26 522	165 673

Таблица 15

Анализ эффективности затрат на одного больного

Показатели	Перампанел	Лакосамид
Средние затраты, руб.	165 673	196 425
Эффективность (вероятность терапевтического ответа $\geq 50\%$)	0,270	0,276
CER, руб.	613 968	712 553

Таблица 16

Расчёт показателей полезности на одного больного

Медицинский статус	Стандартные значения полезности	Вероятность для препарата сравнения	Расчётные значения полезности
Перампанел			
Смертельный исход *	0,00	0,000	0,000
Терапевтический ответ: медикаментозная ремиссия	0,94	0,031	0,029
Терапевтический ответ: отсутствие медикаментозной ремиссии	0,90	0,238	0,215
Отсутствие ответа	0,83	0,588	0,487
Прекращение терапии из-за развития НЯ	0,84	0,143	0,120
Предшествующая монотерапия **	0,83	0,415	0,344
QALY			1,196
Лакосамид			
Смертельный исход *	0,00	0,000	0,000
Терапевтический ответ: медикаментозная ремиссия	0,94	0,037	0,035
Терапевтический ответ: отсутствие медикаментозной ремиссии	0,90	0,238	0,215
Отсутствие ответа	0,83	0,558	0,463
Прекращение терапии из-за развития НЯ	0,84	0,167	0,140
Предшествующая монотерапия **	0,83	0,415	0,344
QALY			1,197

Примечания: * — фоновая смертность принята за ноль; ** — в эпидемиологическом исследовании Мильчаковой Л.Е. 41,5% пациентов получали монотерапию [21].

Анализ полезности затрат. Моделирование исходов лечения препаратов сравнения на 2-летнюю перспективу у 1000 больных показал, что на момент окончания горизонта анализа модели среднее значение полезности у перампанела и лакосамида равно — 1,19 QALY (табл. 16).

При расчёте затрат и значений полезности (QALY) при применении препаратов сравнения на 2-летнюю перспективу на одного больного мы получили, что показатель полезности затрат (CUR) у перампанела составляет 206 045 руб., лакосамида — 244 582 руб. (табл. 17). Препарат перампанел доминирует по показателю CUR.

Таблица 17

Анализ полезности затрат на одного больного

Показатели	Перампанел	Лакосамид
Средние затраты, руб.	165 673	196 425
QALY	1,196	1,197
CUR, руб.	206 045	244 582

Дисконтирование. Полученные результаты экономической оценки препаратов сравнения были дисконтированы по ставке дисконта равной 3,5% в год. Результаты дисконтирования показаны в табл. 18: перампанел доминирует и по показателю CER и по CUR.

Таблица 18

Дисконтирование результатов экономического анализа

Показатели	Перампанел	Лакосамид
Средние затраты, руб.	154 275	182 911
Эффективность (вероятность терапевтического ответа $\geq 50\%$)	0,251	0,257
QALY	1,114	1,115
CER, руб. (дисконтированное)	613 968	712 553
CUR, руб. (дисконтированное)	138 530	164 112

Таблица 19

Анализ чувствительности: изменение цены препаратов сравнения и влияние на CER и CUR

Изменение цены, руб.	-25%	-20%	-15%	-10%	-5%	Базовый вариант	+5%	+10%	+15%	+20%	+25%
Перампанел, руб.											
CER, руб.	509 218	530 171	551 124	572 078	593 017	613 968	634 924	655 877	676 816	697 770	718 723
CUR, руб.	170 891	177 923	184 955	191 987	199 014	206 045	13 077	220 123	227 136	234 168	241 200
Лакосамид, руб.											
CER, руб.	582 308	608 361	634 400	660 453	686 506	712 553	738 612	764 665	790 718	816 757	842 810
CUR, руб.	199 876	208 818	217 756	226 699	235 642	244 582	253 527	262 469	271 412	280 350	289 292

Анализ фармакоэкономической целесообразности. Ни один из сравниваемых препаратов не превышает порог «готовности общества платить», равный в 2013 году 1 396 143 рублей, т.е. все они являются экономически приемлемыми для системы лекарственного возмещения РФ (табл. 17-18).

Анализ чувствительности. Был проведён анализ чувствительности влияния цены препаратов сравнения на показатели CER и CUR (табл. 19).

Если цену перампанела увеличить на 20%, то показатели CER и CUR не выйдут за рамки показателей лакосамида.

Так же был проведён анализ чувствительности влияния дозы препаратов сравнения на показатели CER и CUR (табл. 20). Для этого мы воспользовались максимальными дозами препаратов: для перампанела — 12 мг/сут., лакосамида — 400 мг/сут.

Как видно из табл. 20, если увеличить дозу перампанела до максимальной — 12 мг/сут., то показатель CER не выйдет за рамки показателя лакосамида; тоже самое относится и к показателю CUR.

Таблица 20

**Анализ чувствительности:
изменение дозы препаратов сравнения
до максимальной и влияние на показатели
CER и CUR**

Изменение дозы	Базовый вариант	Максимальные значения
Перампанел 12 мг/сут.		
CER, руб.	613 968	823 465
CUR, руб.	206 045	276 351
Лакосамид 400 мг/сут.		
CER, руб.	712 553	886 223
CUR, руб.	244 582	304 194

Анализ «влияния на бюджет». В фармакоэкономический анализ «влияние на бюджет» были включены российские пациенты старше 14 лет с верифицированным диагнозом резистентная парциальная эпилепсия, с вторичной генерализацией или без неё. Согласно используемому определению, это пациенты, которые ранее получали монотерапию или

адъювантную терапию ПЭП, но нуждаются в дополнительной терапии второй линии.

Согласно данным официальной статистики в 2012 г. в РФ было зарегистрировано 347 304 (242,8 на 100 000 населения) больных с диагнозом «эпилепсия, эпилептический статус» (табл. 21) [20].

Таблица 21

**Зарегистрировано больных с диагнозом
«эпилепсия, эпилептический статус»
по данным официальной статистики, 2012 г.**

Дети (0-14 лет)	Дети (15-17 лет)	Взрослые	ИТОГО
заболеваемость по данным обращаемости в ЛПУ			
95 504 (430,1)	26 072 (604,9)	225 728 (193,7)	347 304 (242,8)
из них с диагнозом, установленным впервые в жизни			
15 233 (68,6)	3 005 (69,7)	19 430 (16,7)	37 668 (26,3)

Примечание. () — стандартизированное значение на 100 000 населения

В проведённом в РФ масштабном эпидемиологическом исследовании эпилепсии, были получены стандартизированные значения распространённости и заболеваемости эпилепсии у населения старше 14 лет [21]. Распространённость эпилепсии у больных старше 14 лет составляет 322,1 чел. на 100 000 населения (среди мужчин — 400,4, женщин — 256,3). Половозрастная структура стандартизованных значений распространённости эпилепсии показана в табл. 22.

Таблица 22

**Половозрастная структура распространённости
эпилепсии у взрослого населения РФ
на 100 000 человек населения [21]**

Возраст, лет	Пол		
	Мужчины	Женщины	Оба пола
14-29	406	302	353
30-39	384	281	329
40-49	384	269	321
50-59	532	268	384
60-69	326	200	250
70 и старше	327	164	213

Экстраполируя данные о распространённости эпилепсии из эпидемиологического исследования на половозрастную численность населения РФ на 1 января 2013 г. [22] мы получим сведения о количестве больных старше 14 лет с эпилепсией (табл. 23).

Таблица 23

Численность больных эпилепсией старше 14 лет в РФ, 2012 г.

Возраст, лет	Женщин, чел.	Мужчин, чел.
15-19	10 556	14 846
20-24	16 095	22 408
25-29	18 809	25 690
30-34	16 011	21 689
35-39	15 040	19 609
40-44	13 231	17 835
45-49	13 505	17 374
50-54	16 565	27 958
55-59	15 698	24 071
60-64	10 211	11 685
65-69	5 467	5 608
70 и более	16 321	13 561
ВСЕГО:	167 509	222 333

Как видно из табл. 23 в РФ в 2012 г. насчитывалось около 389 тыс. больных эпилепсией старше 14 лет (57% мужчин и 43% женщин). Сравнивая данные официальной статистики (табл. 21) и эпидемиологического исследования (табл. 23) в 2012 году больных старше 14 лет с эпилепсией было зарегистрировано на 138 тыс. человек меньше. Можно сделать предположение, что, со временем, часть пациентов уходит из-под регулярного наблюдения или не попадает в сводки медицинской статистики, поэтому для полноты охвата целевой популяции больных, в дальнейшей расчётах мы использовали данные эпидемиологического исследования [21].

В приведённом выше эпидемиологическом исследовании также описано распределение по клинической форме и типам эпилептических приступов [21]. У 16,53% больных была установлена идиопатическая генерализованная эпилепсия, у 83,47% — симптоматическая (парциальная или криптогенная) эпилепсия. Преобладающими были парциальные приступы (простые и сложные) с вторичной генерализацией — 42,68%, несколько типов парциальных приступов — 23,69%, простые или сложные парциальные — 8,12%, первично-генерализованные тонико-клонические — 7,92%, абсансы — 4,94%.

Экстраполируя эти данные на распространённость эпилепсии среди больных старше 14 лет в 2012 г. (табл. 23) мы рассчитали, что целевой популяцией фармакоэкономического анализа «влияния на бюджет» являются 325 401 больной парциальной эпилепсией с вторичной генерализацией или без неё (табл. 24).

Таблица 24

Распространённость эпилептических приступов у больных старше 14 лет по клинической форме и типам, 2012 г.

Форма / типы приступов	%	Количество больных
парциальные приступы	83,47	325 401
простые	8,12	31 655
сложные	8,12	31 655
вторично-генерализованные	42,68	166 385
несколько типов	23,69	92 354
генерализованные приступы	16,53	64 441
тонико-клонические	7,92	30 876
абсансы	4,94	19 258
неклассифицированные	4,53	17 660

В эпидемиологическом исследовании у 14,96% больных отмечена ремиссия (отсутствие приступов в течение последнего года) [21], соответственно, целевой популяцией для анализа «влияние на бюджет» будет 276 721 пациент с резистентной парциальной эпилепсией.

Если предположить, что все эти больные получают лечение одним из препаратов сравнения, то общие затраты на терапию будут выше в группе лакосамида на 15,7%. Перампанел снижает прямые медицинские затраты на терапию в фазе ремиссии эпилепсии на 2,1%, на последующую терапию — на 0,3% (табл. 25).

Таблица 25

Экстраполяция результатов моделирования исходов на всю популяцию больных резистентной парциальной эпилепсией в РФ

Затраты	Лакосамид	Перампанел	Разница	% разницы
Затраты на препарат сравнения, руб.	39 743 857 524	31 286 512 838	8 457 344 686	-21,3
Прямые медицинские затраты в фазе диагностики и подбора терапии, руб.	4 932 791 264	4 972 452 488	- 39 661 224	0,8
Прямые медицинские затраты в фазе ремиссии, руб.	3 533 654 863	3 459 000 182	74 654 680	-2,1
Последующая терапия, руб.	6 144 760 462	6 127 375 559	17 384 902	-0,3
ИТОГО:	54 355 064 112	45 845 341 068	8 509 723 045	-15,7

Основные выводы

Результаты фармакоэкономического модельного анализа применения лакосамида (Вимпат®) и перампанела (Файкомпа™) в дополнительной терапии резистентной парциальной эпилепсии на протяжении 2-х лет в условиях российской системы здравоохранения на 1 больного показали, что:

- стоимость применения препарата перампанел ниже на 15,7%, чем у лакосамида: 165 673 руб. и 196 425 руб., соответственно;
- эффективности препаратов сравнения, выраженная в вероятности достижения терапевтического ответа $\geq 50\%$, одинакова: перампанел — 0,270, лакосамида — 0,276;
- индекс QALY также равен: перампанел — 1,196, лакосамида — 1,197;
- показатель эффективности затрат (CER) был наименьшим у перампанела — 613 968 руб., по сравнению с лакосамидом — 712 553 руб.;
- показатель полезности затрат (CUR) был наименьшим у перампанела — 206 045 руб., по сравнению с лакосамидом — 244 582 руб.;
- экономия затрат на одного больного в пользу перампанела составила 30 752 руб. в течение 2-х лет терапии;
- анализ чувствительности подтвердил полученные данные. При увеличении:
 - цены перампанела на 20%, показатели CER и CUR не выйдут за рамки показателей лакосамида;
 - дозы перампанела и лакосамида до максимальной: 12 мг/сут. и 400 мг/сут., соответственно, показатели CER и CUR не выйдут за рамки показателей лакосамида;
- ни один из сравниваемых препаратов не превышает порог «готовности общества платить», т.е. все они являются фармакоэкономически целесообразными, и подлежат лекарственному возмещению;
- анализ «влияния на бюджет» показал, что общие затраты на терапию будут выше в группе лакосамида на 15,7%, по сравнению с перампанелом, который снижает прямые медицинские затраты на терапию в фазе ремиссии эпилепсии на 2,1%;

- фармакоэкономический анализ подтвердил полученные данные по эффективности и безопасности, а также показал место препаратов сравнения в затратах на лечение больных резистентной парциальной эпилепсией.

Ограничения исследования

Представленный сравнительный фармакоэкономический анализ имеет ряд ограничений. Наиболее важными моментами которого являются:

1. отсутствие прямого сравнения данных терапии лакосамидом и перампанелом. Непрямое сравнение терапии корректирует различия между исследованиями, но не может заменить прямое сравнение данных;
2. регистрационные рандомизированные контролируемые клинические исследования далеки от идеальных:
 - a. непродолжительны,
 - b. включают пациентов, не соответствующих тем, которые реально встречаются в неврологической практике,
 - c. в них часто используются субоптимальные режимы повышения доз и сами дозы;
3. при выборе ПЭП в клинической практике, помимо факторов, которые отражены в любом непрямом сравнении терапии, значимыми также являются и другие факторы:
 - a. какие ПЭП пациент принимал ранее,
 - b. сопутствующие препараты, принимаемые пациентом,
 - c. сопутствующие заболевания.

Мы не ставили себе задачу включать в анализ все возможные методы лечения эпилепсии и описывать все необходимые критерии для выбора того или иного ПЭП. Решение о том, каким способом лечить пациента, остаётся прерогативой врача и самого пациента, с учётом особенностей каждой конкретной ситуации.

Конфликт интересов

Данное фармакоэкономическое исследование было профинансировано фармацевтической компанией ООО «Эйсай», однако это не оказало влияние на полученные результаты.

Литература

1. Epilepsy Action. Developing epilepsy in later life. Electronic citation 2011 [cited 19 Jan 2011]. Available from: URL: <http://www.epilepsy.org.uk/info/developing-epilepsy-later-life>.
2. NICE. Newer drugs for epilepsy in adults. Technology appraisal 76. March 2004; 2004.
3. Perucca E., Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. // *Lancet Neurol* 2011;10(5):446-56.
4. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. // *N Engl J Med* 2000;342(5):314-9.
5. Brodie M.J., Sills G.J. Combining antiepileptic drugs — Rational polytherapy? // *Seizure* 2011;20(5):369-75.
6. Brodie M.J. Antiepileptic drug therapy the story so far. // *Seizure* 2010;19(10):650-5.
7. Kwan P., Schachter S.C., Brodie M.J. Drug-resistant epilepsy. // *N Engl J Med* 2011;365(10):919-26.
8. Shah D., Fleurence R., Tongbram V., Fortier K., Khan N. Systematic review and network meta-analyses for adjunctive anti-epileptic drugs in patients with refractory partial onset epilepsy: final report: Confidential report prepared for Eisai by Oxford Outcomes; 2012.

9. *Shah D., Fleurence R., Tongbram V., Fortier K., Khan N.* Systematic review and network meta-analyses for adjunctive anti-epileptic drugs (perampanel, lacosamide, eslicarbazepine, retigabine) in patients with refractory partial onset epilepsy: final report: Confidential report prepared for Eisai by Oxford Outcomes; 2012.
10. NCGC. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical guideline: methods, evidence and recommendations. draft for consultation. july 2010. London: National Clinical Guideline Centre; 2011.
11. *Hawkins N., Epstein D., Drummond M., Wilby J., Kainth A., Chadwick D., et al.* Assessing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals in epilepsy in adults: the results of a probabilistic decision model. // *Medical Decision Making* 2005;25(5):493-510.
12. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при парциальной эпилепсии в фазе ремиссии. Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1107н.
13. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при парциальной эпилепсии (фаза диагностики и подбора терапии). Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1404н.
14. *Briggs A., Sculpher M.* An introduction to Markov modeling for economic evaluation. // *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 397-409.
15. *Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпук В.Г.* Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика*. 2009; №4: с.10-13.
16. *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.
17. О производстве и использовании валового внутреннего продукта (ВВП) за 2012 год. Федеральная служба государственной статистики, 2013 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gks.ru>.
18. *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.
19. *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.
20. Заболеваемость всего населения России в 2012 году. Статистические материалы. Москва — 2013 г., [Электронный ресурс]. URL: <http://www.mednet.ru/ru/statistika/zabolevaemost-naseleniya/zabolevaemost-vsego-naseleniya.html>.
21. *Мильчакова Л.Е.* Эпилепсия в отдельных субъектах Российской Федерации: эпидемиология, клиника, социальные аспекты, возможности оптимизации фармакотерапии. // Автореферат на соискание уч. ст. д.м.н., М.:2008.
22. Российский статистический ежегодник — 2013 г., [Электронный ресурс]. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_13/IssWWW.exe/Stg/d1/04-05.htm.
23. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [Электронный ресурс]. URL: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=N03AX.
24. Аналитическая информация, IMS, 2013 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ims.ru/>.
25. Abbott Laboratories. An open-label extension study of tiagabine hcl in the treatment of patients with partial seizures. Abbott Park, Illinois: Abbott Laboratories; 1998.
26. *Selai C.E., Trimble M.R., Price M.J., Remak E.* Evaluation of health status in epilepsy using the EQ-5D questionnaire: a prospective, observational, 6-month study of adjunctive therapy with anti-epileptic drugs. // *Curr Med Res Opin* 2005;21(5):733-9.
27. *Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю., Чикина Е.С., Медников О.И., Бекетов А.С.* Исследование медико-социальных проблем эпилепсии в России. // *Качественная клиническая практика*, №4, 2004 г. Специальный выпуск. 88 стр. [Электронный ресурс].
28. *Белоусов Д.Ю., Бекетов А.С., Медников О.И.* Исследование медико-социальных проблем эпилепсии в России. // *Фарматека*. 2005. № 6. С. 116.
29. *Белоусов Д.Ю.* Побочные эффекты противоэpileптических препаратов второго поколения. // *Качественная клиническая практика*, 2008 г., №2, стр. 79-81.
30. Eisai. A double-blind, placebo-controlled, dose-escalation, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of E2007 (perampanel) given as adjunctive therapy in subjects with refractory partial seizures. Clinical Study Report, Final, v1.0 (Study 304; Protocol E2007-G000-304). 2011.
31. Eisai. An open-label extension phase of the double-blind, placebo-controlled, dose-escalation, parallel-group studies to evaluate the efficacy and safety of E2007 (perampanel) given as adjunctive therapy in subjects with refractory partial seizures. Clinical Study Report: interim report (Study 307; Protocol E2007-G000-307). 2011.
32. Eisai. Perampanel Phase 3 clinical data summary. Internal slide deck. 2011.
33. Eisai. A double-blind, placebo-controlled, dose-escalation, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of E2007 (perampanel) given as adjunctive therapy in subjects with refractory partial seizures. Clinical Study Report, Final, v1.0 (Study 305; Protocol E2007-G000-305). 2011.
34. Eisai. A double-blind, placebo-controlled, dose-escalation, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of E2007 (perampanel) given as adjunctive therapy in subjects with refractory partial seizures. Clinical Study Report, Final, v2.0 (Study 306; Protocol E2007-G000-306). 2011.

Анализ медицинских технологий лечения остеоартроза коленных суставов гиалуроновой кислотой

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

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

² — Санкт-Петербургский клинический комплекс «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова»

³ — Санкт-Петербургский государственный университет

Резюме. Осуществлена сравнительная оценка медицинских технологий лечения остеоартроза коленного сустава, включавшая анализ применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикостероидов (ГКС) и средств, содержащих гиалуроновую кислоту (ГНК) для внутрисуставного введения. Экспертиза базировалась на данных литературы и моделировании исходов, включавших необходимость эндопротезирования с горизонтом анализа в 2,5 года. В конечной точке моделирования только одна стратегия — применение внутрисуставно Синвиска® была эффективна. Были рассчитаны суммарные затраты при применении НПВП, ГКС, и Синвиска® при остеоартрозе 4 стадии и установлено, что использование Синвиска® наиболее предпочтительно с точки зрения «влияния на бюджет»: использование этой стратегии может сохранить значительные средства бюджета — до 81,008 млн. руб. (на 1000 больных), при этом сэкономленные средства позволяют пролечить Синвиском® дополнительное количество пациентов. Технология с применением Синвиска® позволяет существенно отдалить необходимость тотального эндопротезирования коленного сустава у больных с остеоартрозом 4 стадии, что приводит к экономии бюджета уже в течение 6-12 месяцев.

Ключевые слова: оценка технологий здравоохранения, остеоартроз, гиалуроновая кислота, фармакоэкономика, анализ влияния на бюджет, Синвиск

Health technology assessment of hyaluronans in osteoarthritis treatment

Kolbin A.S.^{1,3}, Vilium I.A.², Balikina U.E.³, Proskurin M.A.³

¹ — First Saint-Petersburg Pavlov State Medical University

² — Saint-Petersburg clinical National Pirogov Medical & Surgical Complex

³ — Saint-Petersburg University

Summary. Health technology assessment has been performed for osteoarthritis treatment. Several technologies were evaluated — NSAIDs, steroid therapy and hyaluronans viscosupplementation for inter joint injection. Expertise based on literature data and modeling evaluated outcomes during 2.5 years in the fourth stage of illness including knee replacement. Only one strategy — with Synvisk® injection has been effective in the endpoint of modeling. Expenditures for NSAIDs, steroids and Synvisk® were calculated. Synvisk® usage is more preferable based on budget impact analysis. This strategy can save no less than 81 million RUR (on 1000 pts.). Saved money can cover an additional quantity of patients for Synvisk® treatment. Synvisk® technology is delay a necessity of knee replacement surgeon in patients with fourth stage of osteoarthritis following to budget economy during 6-12 months treatment already.

Key words: health technology assessment, osteoarthritis, osteoarthritis, hyaluronans, pharmacoeconomics, budget impact analysis, Synvisk

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им И.П. Павлова; Санкт-Петербургский государственный университет; тел. +7 (921) 759-04-49; e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Введение

Наиболее часто встречающимся заболеванием суставов, представляющим большую медико-социальную проблему, является остеоартроз (ОА) (до 70% от числа всех ревматических заболеваний). Эпидемиологическая оценка в Европе показывает высокую распространённость ОА коленного сустава (14 100/100 тыс. у мужчин и 22 800/100 тыс. у женщин старше 45 лет) [1]. Одним из основных факторов риска ОА является возраст: в 50 лет этому заболеванию подвержены около 50% населения, 60 лет — 80%, 70 лет — около 90%, при этом более 25% пациентов не могут справляться с основными ежедневными двигательными функциями, у остальных ограничены адаптивные возможности в рамках функциональных обязанностей, особенно вне дома [2, 3]. По тяжести нарушения функций опорно-двигательного аппарата первое место занимают тазобедренный и коленные суставы [4].

Согласно статистическим данным, ежегодно в стационарах, например, Санкт-Петербурга больные ОА проводят 30,2 тыс. дней [5]. Исходя из средней стоимости койко-дня, определённого для системы обязательного медицинского страхования (ОМС) [6], стоимость собственно госпитализации этих больных может составить в 2014 г. около 61,5 млн. руб., что свидетельствует о высокой затратности этого заболевания. Наибольшей стоимостью обладают операции по протезированию суставов, стоимость одной более 150 тыс. руб. (профиль высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) 16.01.009) [7]. Отличительной особенностью ревматических заболеваний является высокая инвалидизация. По данным Института ревматологии РАМН, ОА принадлежит 5-е место среди всех причин инвалидности (21,3 на 10 000 жителей в Российской Федерации) [8].

Согласно современным представлениям, ОА рассматривают как гетерогенную группу заболеваний различной этиологии [9]. Поэтому современные рекомендации по ведению пациентов с ОА предусматривают различные методы лечения, среди которых есть как фармакологические, так и нефармакологические, направленные преимущественно на уменьшение клинических проявлений болезни, коррекции функциональной недостаточности суставов, ограничение прогрессирования заболевания и, в конечном счёте, улучшение качества жизни больных [10, 11]. Лечение больных с ОА проводится в основном в амбулаторных условиях, за исключением необходимости купирования выраженных болей в суставах при неэффективности проводимой амбулаторной терапии или необходимости хирургического вмешательства [9].

Для консервативного лечения ОА чаще всего применяют как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС)

(внутрисуставно), так и препараты глюкозамина, хондроитина и средства, содержащие гиалуроновую кислоту, для внутрисуставного введения.

НПВП — наиболее широко применяемые в клинической практике препараты вследствие высокой доступности, как по ассортименту, так и по цене. Они, обладая анальгетическим, жаропонижающим и противовоспалительным свойствами, широко используются для уменьшения боли, воспаления, скованности и улучшения функции суставов, но не влияют на исход заболевания. Вместе с тем, даже кратковременный приём НПВП у определённой группы больных может приводить к развитию серьёзных нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Наиболее частые из них — это поражение системы органов пищеварения, негативное влияние на систему кровообращения, снижение агрегации тромбоцитов. Потенциально важными осложнениями являются также нефро- и гепатотоксичность [12]. Приём НПВП может приводить к увеличению риска сердечно-сосудистых катастроф. Принимая во внимание возраст пациентов с ОА, наличие большого спектра сопутствующих заболеваний, при назначении НПВП необходимо учитывать также возможность сочетания их с другими средствами [13].

Разработка и внедрение в клиническую практику хондропротекторов существенно поменяло представления о технологиях лечения [14]. Среди этих средств заметное место занимает гиалуроновая кислота (ГНК) для внутрисуставного введения, представляющая собой крупные полисахаридные молекулы. Обладая высокими вязкоэластическими свойствами, ГНК в суставе играет роль лубриканта и вещества, поглощающего ударное воздействие при механической нагрузке. Известно, что воспаление снижает содержание собственной ГНК в синовиальной жидкости на 30-50% и нарушает биомеханику сустава.

Внутрисуставное введение ГНК направлено на восстановление её нормальной концентрации и стимуляцию её эндогенного синтеза [15]. Покрывая поверхность хряща, молекулы ГНК проникают и в более глубокие слои хрящевого матрикса, оказывая протективное и регулирующее влияние на различные процессы в хрящевой ткани. Помимо влияния на выработку эндогенной ГНК, введение экзогенной ГНК стимулирует синтез гликозаминогликана и хондроитин сульфата, а также предотвращает их потерю хрящевым матриксом [16]. Таким образом, помимо выраженного симптоматического действия, средства, содержащие ГНК, оказывают, по данным некоторых авторов [17-22], и структурно-модифицирующие. Последнее позволяет более эффективно воздействовать на прогрессирование ОА и потенциально снизить необходимость в эндопротезировании сустава (ЭПС) [23-26].

Основными показаниями для ЭПС служат выраженная боль и отсутствие эффекта от проводимой

консервативной терапии. Несмотря на отработанную методику выполнения, различные типы искусственных суставов и повсеместную профилактику послеоперационных осложнений, ЭПС может сопровождаться развитием инфекции [27, 28], лёгочной эмболии [29], тромбоза [30], гемартроза [31], повреждением нервов [32], сосудов [32, 33] и других осложнений. Из них следует выделить нестабильность компонентов сустава, переломы бедренной и большеберцовой костей проксимальнее и дистальнее компонентов эндопротезов, тугоподвижность после ЭПС коленного сустава, повреждение экстензорного механизма. При этом смертность, как в период операции, так и после неё в пределах 90 дней может составлять 0,17-0,46% [34-36]. Поэтому чем позже будет проведено ЭПС, тем меньше риск различного рода осложнений.

Таким образом, ОА является хроническим заболеванием с пожизненной симптоматической терапией и в случае неэффективности требует дорогостоящего лечения с достаточной вероятностью развития серьёзных осложнений. В этой связи актуальной становится оценка современных медицинских технологий использования ГНК для внутрисуставного введения, позволяющих не только эффективно справляться с основными симптомами ОА, но и, возможно, существенно замедлять прогрессирование болезни для максимальной отсрочки ЭПС.

Цель исследования

Провести оценку медицинских технологий лечения ОА коленных суставов средствами, содержащими ГНК, в сравнении с базовыми схемами терапии (с использованием НПВП и ГКС), принятыми в Российской Федерации.

Методы исследования

Для клинко-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты «Клинко-экономического исследования» [37]. Применяли следующую методологическую схему: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержки); определение критериев эффективности, исходов; анализ сценариев; анализ чувствительности полученных результатов; формирование выводов [38-41]. Для фармакоэкономической экспертизы был применён анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis / CEA) с расчётом коэффициента эффективности затрат (cost-effectiveness ratio / CER) по следующей формуле:

$$CER = DC/Ef,$$

где DC — прямые затраты;
Ef — эффективность.

При превышении Ef и DC одного из исследуемых режимов по сравнению с другим был проведён инкрементальный анализ (incremental cost-effectiveness ratios / ICERs) с использованием следующей формулы:

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

где DC₁ и DC₂ — прямые затраты на осуществление одного и другого методов соответственно;

Ef₁ и Ef₂ — эффективность одного и другого методов соответственно.

Данный анализ в этом контексте определяет дополнительные затраты для предотвращения 1 случая прогрессирования заболевания, устранения симптомов и пр.

Анализ «влияния на бюджет» был выполнен по общепринятой методике с использованием следующей формулы:

$$BIA = Ef_{ec1} - Ef_{ec2},$$

где BIA — результат анализа влияния на бюджет, в денежном выражении;

Ef_{ec1} — суммарный экономический эффект от применения медицинской технологии сравнения;

Ef_{ec2} — суммарный экономический эффект от применения исследуемой медицинской технологии.

$$Ef_{ec} = \sum Cost - \sum CS,$$

где Ef_{ec} — суммарный экономический эффект от применения медицинской технологии, в денежном выражении;

Cost — затраты, связанные с медицинской технологией;

CS (cost saving) — экономия средств вследствие использования медицинской технологии.

Предпочтительной (доминирующей) с позиции анализа «влияния на бюджет» считают технологию, суммарный экономический эффект которой ниже. На основе анализа «влияния на бюджет» проводится расчёт упущенных возможностей, определяющий число пациентов, которых можно пролечить доминирующей медицинской технологией на сэкономленную сумму [42]:

$$MFA = |BIA| / Cost,$$

где MFA — упущенные возможности;

|BIA| — модуль результата анализа влияния на бюджет;

Cost — затраты на предпочтительную с позиции анализа «влияния на бюджет» медицинскую технологию.

Результаты были оценены по показателю «порог готовности общества платить» (порог фармакоэкономической целесообразности, cost-effectiveness threshold), рассчитанный как трёхкратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения [40].

В перечень ДС были включены:

- стоимость лечения с помощью НПВП;
- стоимость лечения с помощью внутрисуставных ГКС;
- стоимость лечения с помощью ГНК;
- затраты на госпитализацию для продолжения лечения в случае неэффективности терапии на амбулаторном этапе;
- стоимость операции — тотального ЭПС коленного сустава;
- стоимость сопутствующего восстановительного лечения;
- стоимость сопутствующей медикаментозной терапии.

Затраты на лечение оценены на основании данных «Медлюкс — наличие ЛС в аптеках Москвы» [43], Государственного реестра предельных отпускных цен [44], Постановления Правительства РФ 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» [6], Генерального тарифного соглашения на 2014 г. (ГТС) [45].

Для определения критериев эффективности проведён систематический анализ литературы по применению ГНК для внутрисуставного введения в сравнении с НПВП и ГКС для внутрисуставного введения при идиопатическом остеоартрозе у взрослых. В качестве критерия эффективности использована «действенность» (efficacy) из рандомизированных клинических исследований (РКИ) и мета-анализов по изменению визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и динамике индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis Index) [46-47].

Критерии включения в анализ. В анализ вошли клинические исследования по применению средств, содержащих ГНК, при ОА:

- Синвиск®, Genzyme Biosurgery, США, компания группы Sanofi, Франция;
- Остенил®, TRB Chemedica, Германия-Швейцария;
- Дьюролан®, Smith & Nephew, Великобритания;
- Гиалган Фидия®, Fidia Pharmaceutici S.p.A, Италия.

В качестве сравнения — методика лечения НПВП и ГКС для внутрисуставного введения и тотальное ЭПС коленных суставов. В исследование вошла только одна форма ОА — гонартроз (ГА), т.к. все оцениваемые препараты и средства зарегистрированы для применения только при данной патологии.

Критерии исключения из анализа. В анализ не вошли клинические исследования, в которых указанные препараты и методы терапии использовались в иных целях, нежели лечение ОА коленных суставов.

Ключевые слова поиска: hylan, hyaluronans, knee, osteoarthritis, viscosupplementation, cost-effectiveness, randomized placebo-controlled trial, meta-analysis.

Учитывались следующие состояния и показатели:

- сохранение болевого синдрома и функциональной недостаточности после курса лечения (неэффективная терапия);
- длительность сохранения эффекта от лечения (период без необходимости применения одного из способов терапии ОА);
- периодичность использования повторных курсов лечения (количество в год).

Была использована «модель анализа принятия решений» для клинико-экономической оценки на основе рекомендации международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002 г.) [48]. Для оценки отдалённых результатов было применено Марковское моделирование.

Для определения демографических показателей когорты и соотношения между стратегиями оказания медицинской помощи были взяты исследования [25, 49-55]. Базовые характеристики пациентов приведены в табл. 1.

Таблица 1

Базовые характеристики для модели

Характеристики	Больные с гонартрозом (ГА), n = 1669
Средний возраст, лет	63,0±13,3
Количество больных по стадиям ГА, n	2-3 ст. — 482 4 ст. — 1187
Распределение пациентов с ГА 2-3 ст. по стратегиям применения препаратов и средств, n (%)	НПВП — 32 (6,6%) ГКС — 103 (21,3%) Синвиск® — 113 (23,4%) Дьюролан® — 50 (10,4%) Гиалган Фидия® — 164 (34%) Остенил® — 20 (4,3%)

Модель анализа «принятия решений» была построена таким образом, что в каждой из её ветвей были проанализированы затраты и эффективность для 100 пациентов с последующим расчётом стоимости лечения для одного пациента группы. Оценивали три медицинских технологии лечения ГА, в зависимости от выбранного метода:

- применение НПВП;
- внутрисуставное введение ГКС (триамцинолона ацетата);
- лечение с использованием производных ГНК для внутрисуставного введения.

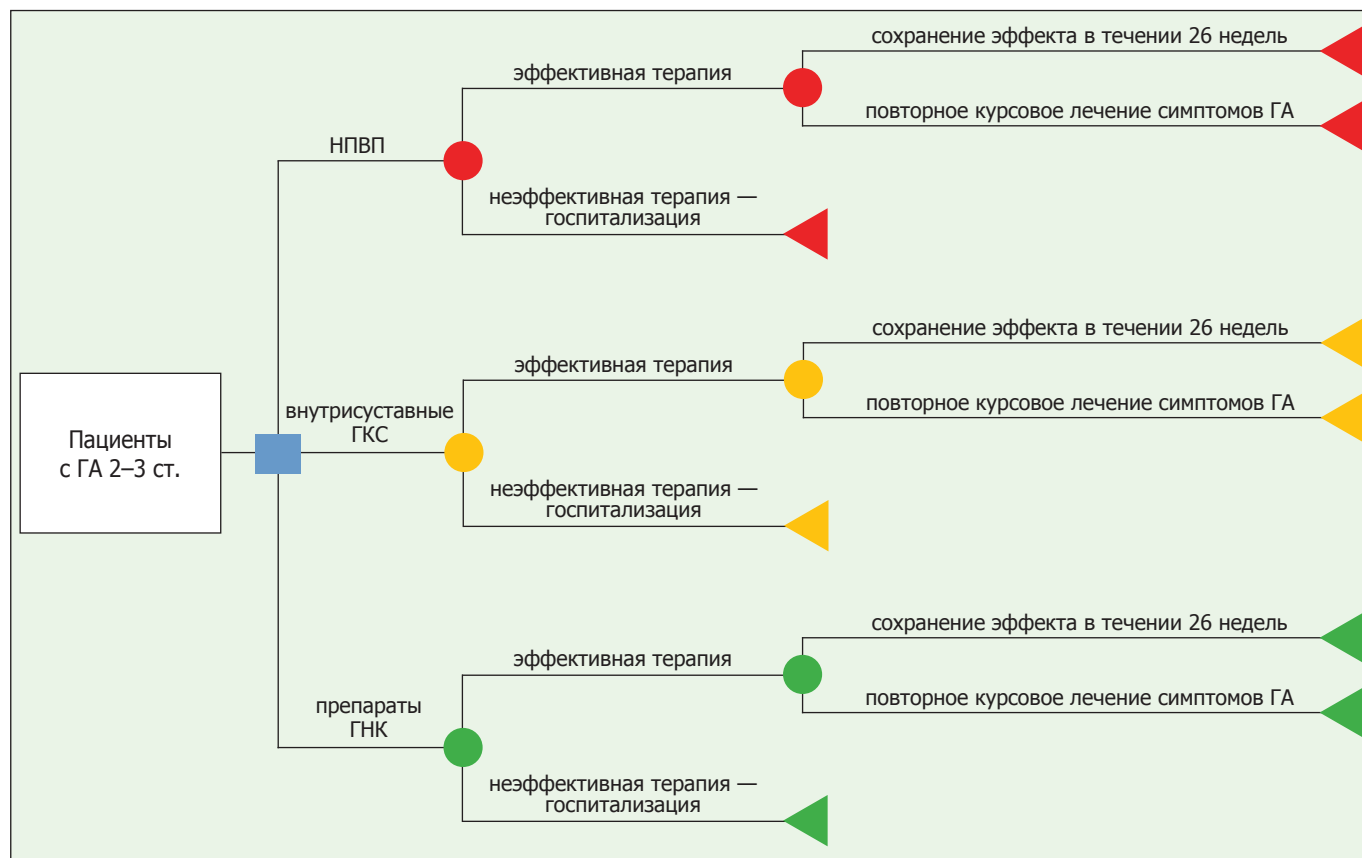


Рис. 1. Модель анализа решений для оценки фармакоэкономической эффективности препаратов и средств для лечения гонартроза у пациентов со 2-3 ст.

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты;

ГКС — триамцинолона ацетат;

ГНК — гиалуроновая кислота.

По стандарту медицинской помощи для амбулаторного этапа каждому пациенту показаны диагностические процедуры и восстановительное лечение, а также медикаментозная терапия [56]. На основе стандарта и данных литературы [57-59] смоделирована последовательность оказания медицинской помощи с целью формирования структуры затрат (отдельно для ГА 2-3 ст. и для ГА 4 ст.).

Модель «дерево решений» для пациентов с ГА 2-3 ст. (рис. 1). Стратегия с применением НПВП подразумевала что все пациенты принимали в профилактических дозировках ингибиторы протонной помпы для предотвращения развития НПВП-гастропатии. Стратегия с применением ГКС для внутрисуставного введения предполагает однократное внутрисуставное введение триамцинолона ацетата в дозе 40 мг. Стратегия с использованием ГНК подразумевала, что они применяются в соответствии с инструкцией. Терапия считалась эффективной, если происходило купирование симптомов, и не требовались иные медицинские вмешательства в течение 3-х месяцев. Этот период для оценки эффективности выбран на основании данных исследований как оптимальный для анализа длительности сохранения эффекта [49-50, 53, 60].

Повторно эффективность проведенного лечения оценивалась через 6 мес. (26 недель). В случае неэффективности проведенного лечения через 3 мес. считалось, что пациент госпитализировался. Стоимость неэффективной терапии — госпитализация пациента с сохраняющимися болями и ограниченной функциональностью сустава — включала затраты на пребывание пациента в стационаре, последующий курс сопутствующей медикаментозной терапии и восстановительного лечения, а также затраты на диагностические мероприятия. В случае отсутствия эффекта к 26 неделе, считалось, что пациент нуждается в возобновлении курсового лечения ГА одной из стратегий оказания медицинской помощи.

Модель «дерево решений» и цикл Маркова для пациентов с ГА 4 ст. (рис. 2-3). Моделирование также выполнено с учётом стандарта. Лечение считалось неэффективным при выраженном болевом синдроме и функциональной недостаточности коленного сустава, требующими тотального ЭПС. Отдельно оценивались осложнения, развившиеся вследствие оперативного вмешательства. В случае эффекта терапии при использовании рассматриваемых технологий преодоления симптомов ГА 4 ст. пациенты

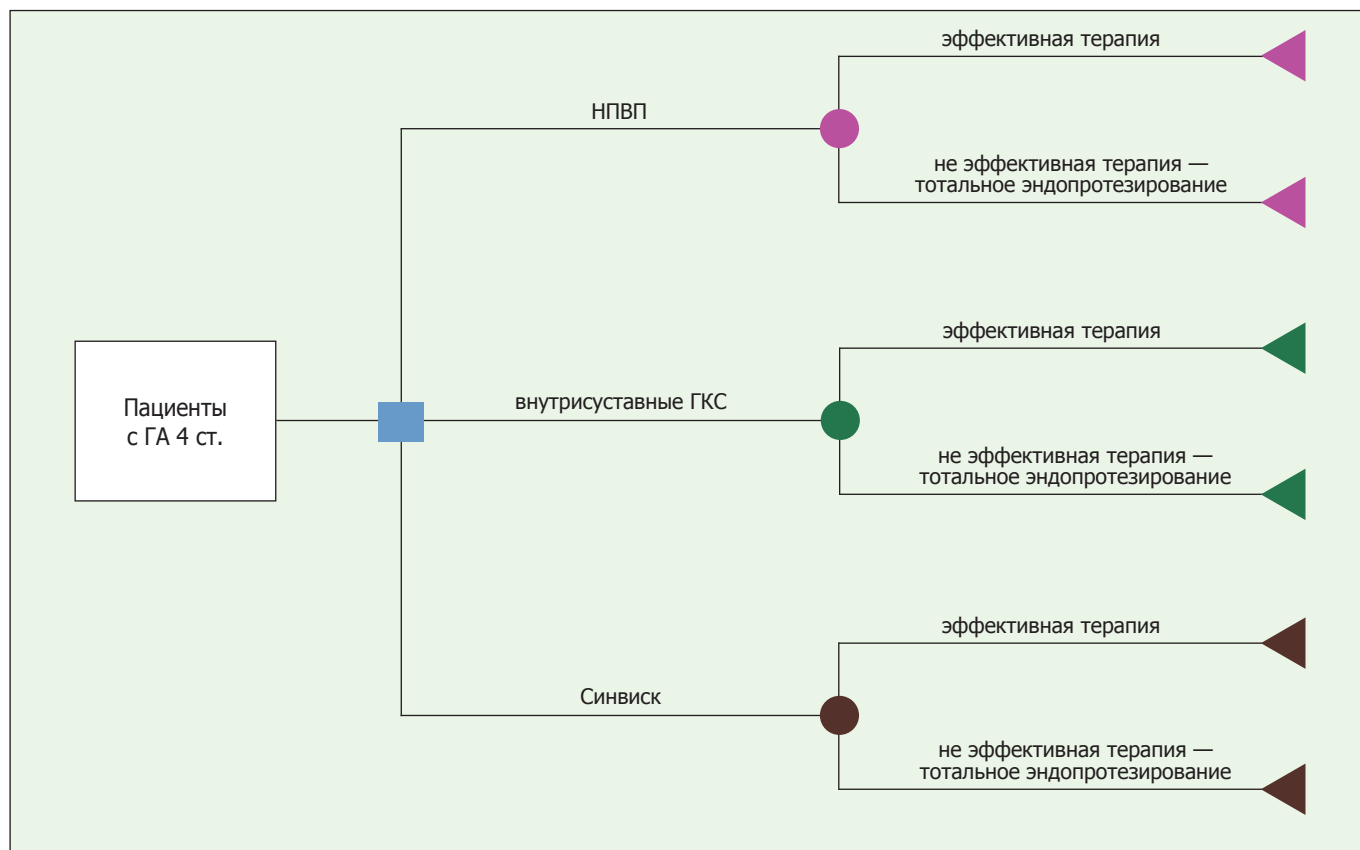


Рис. 2. Модель анализа решений для оценки фармакоэкономической эффективности препаратов и средств для лечения гонартроза у пациентов с 4 ст.

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты;

ГКС — триамцинолона ацетат;

ГНК — гиалуроновая кислота — Синвиск®.

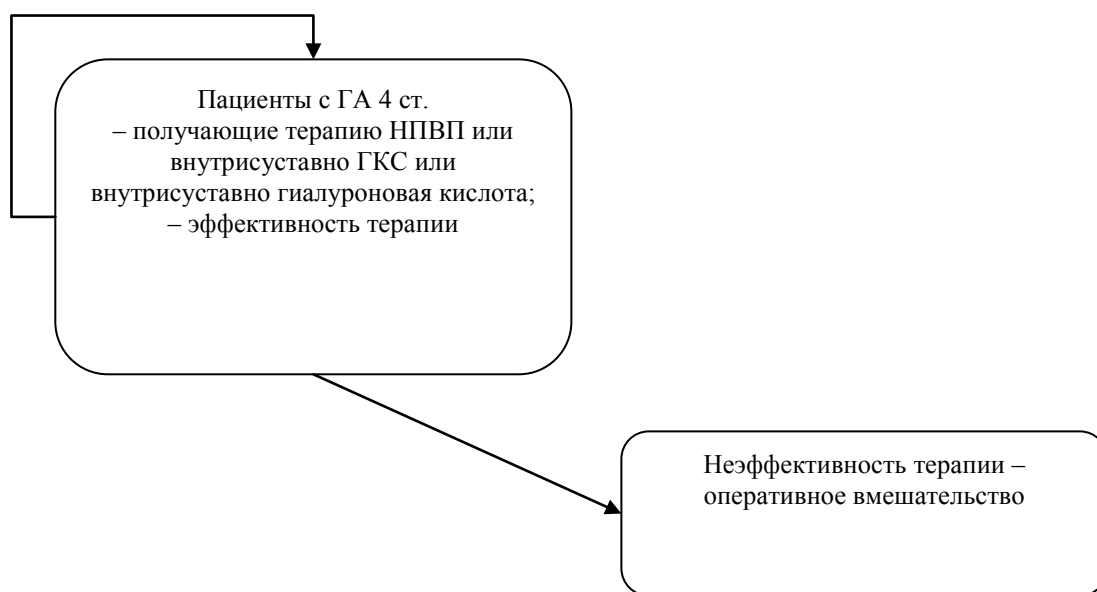


Рис. 3. Схематическое представление последовательностей переходов в цикле Маркова при использовании НПВП или ГКС или гиалуроновой кислоты при гонартрозе (ГА)

включались в цикл Маркова, описывающий регулярное применение определённой стратегии с учётом эффективности её применения. Конечным состоянием цикла Маркова считали выполнение оперативного вмешательства. Длительность цикла — 6 месяцев, горизонт моделирования — 2,5 года.

В виду хорошей переносимости ГНК [61] затраты на побочные эффекты исключены из расчёта прямых медицинских затрат. Подобные затраты для других стратегий также не оценивались из-за противоречивых литературных данных.

Результаты оценки медицинских технологий

Оценочная модель определяла стоимость болезни, на основе вероятности эффективного и неэффективного лечения. В табл. 2 приведены показатели эффективности терапии ГА 2-3 ст. [49-54, 60, 62].

Таблица 2

Эффективность терапии гонартроза 2-3 ст.

Стратегия	Эффективность, вероятность, %	
	Через 3 мес.	Через 6 мес.
НПВП	56	31
ГКС	47	37
Синвиск®	66	56
Дьюролан®	59	48
Гиалган Фидия®	56	52
Остенил®	51	37

Поиск данных для Марковского моделирования включал оценку терапии пациентов с ГА 4 ст., анализ литературных данных по использованию ГНК с долгосрочной перспективой. В процессе отбора данных, выяснилось, что соответствующие данные по показателями эффективности ГНК есть только для одного средства из всех анализируемых — Синвиска® [24-25, 63]. Для остальных были обнаружены долгосрочные исследования, оценивающие либо динамику изменения ширины суставной щели [26], либо посвящённые лечению ОА иного сустава [64]. Показатели эффективности для НПВП и внутрисуставных ГКС представляют собой сводные показатели [9, 13, 25, 63, 65] (табл. 3).

Таблица 3

Показатели эффективности терапии для модели Маркова при гонартрозе 4 ст.

Стратегия	Эффективное лечение (согласно критериям эффективности), %	Неэффективное лечение (необходимость оперативного лечения), %
НПВП	15	85
ГКС	15	85
Синвиск®	81	19

Синвиск® обладает значительно большей эффективностью, чем НПВП и внутрисуставные ГКС и значительно задерживает необходимость в тотальном протезировании коленного сустава (табл. 4). Как показывает анализ полученных данных (рис. 4), терапия ГА 2-3 стадии Синвиском® была наиболее эффективной, как в случае рассмотрения эффекта лечения через три месяца (вероятность эффекта терапии 0,66), так и по истечении шести месяцев (эффективность составляла 37% против, в частности, 17,4% у стратегии ГКС и 29,1% у стратегии Гиалгана®). При оценке эффективности лечения по истечении шести месяцев наименьшей эффективностью обладали стратегии НПВП и ГКС (вероятность эффекта 0,17, что более чем на 60% ниже соответствующего показателя при использовании Гиалгана® и более чем в два раза ниже соответствующей эффективности в случае стратегии с применением Синвиска®).

В основе фармакоэкономических расчётов — нормативы финансовых затрат на единицу объёма медицинской помощи [6] и Генерального тарифного соглашения на 2014 г., действующие в соответствии с Правилами обязательного медицинского страхования [45], а также данные прайс-листа СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница» [66]. Затраты на диагностические мероприятия, осмотры специалистов и реабилитационные методы лечения составили 14 607,63 руб. (детальные расчёты имеются у авторов), а затраты на лекарственные препараты, включая НПВП, по стандарту составляют, исходя из средневзвешенных цен на лекарства, 321,75 руб. Для стратегии с НПВП необходимо добавить стоимость профилактики НПВП-гастропатии — омепразол 0,02 один раз в день, в течение 15 дней (согласно длительности амбулаторного лечения по стандарту). Форма выпуска: таблетки, покрытые плёночной оболочкой 20 мг, 14 шт., цена — 716,66 руб. Стоимость курса: 767,85 руб.

Итоговые затраты на стратегию с применением НПВП — 15 697,23 руб. (14 607,63 руб. [стоимость диагностических и реабилитационных мероприятий] + 321,75 руб. [стоимость лекарственных препаратов] + 767,85 руб. [профилактика НПВП-гастропатии]).

Для стратегии с применением внутрисуставных ГКС был выбран триамциналон, использованный в РКИ для сравнения с эффектами ГНК [50, 65]. Лечение по стандарту предусматривает однократное введение 40 мг препарата. Стоимость — 84,91 (форма выпуска — амп. 40 мг 1 мл №5, стоимость — 424,54 руб. [68]) + стоимость процедуры внутрисуставного введения — 670,00 руб. Итоговые затраты на стратегию с применением ГКС для внутрисуставного введения должны составить не менее 15 362,54 руб. (14 607,63 руб. [стоимость диагностических и реабилитационных мероприятий] + 84,91 руб. [стоимость лекарственных препаратов] + 670,00 руб. [стоимость процедуры внутрисуставного введения]).

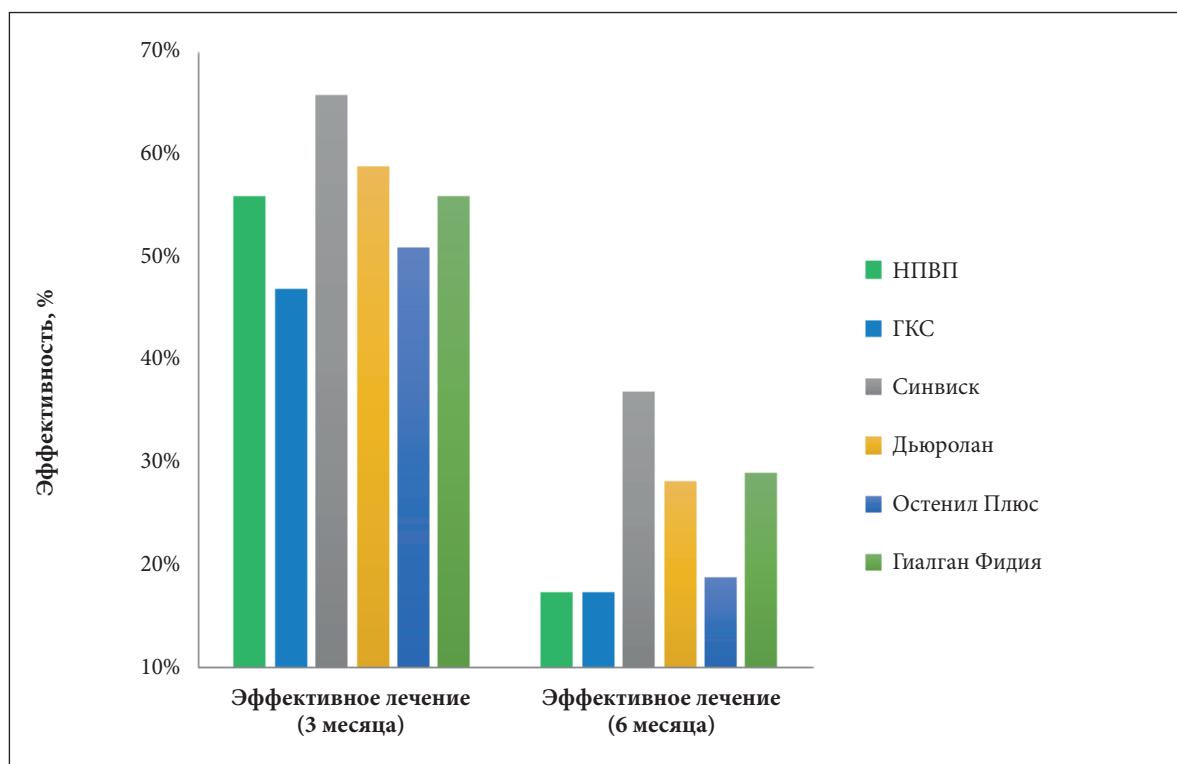


Рис. 4. Эффективность стратегий терапии (вероятностные характеристики)

Таблица 4

Вероятности состояний модели в зависимости от времени

Цикл	Месяц	Состояние модели для НПВП и ГКС		Состояние модели для Синвиска®	
		Эффективная терапия	Неэффективная терапия — оперативное вмешательство	Эффективная терапия	Неэффективная терапия — оперативное вмешательство
0	0	1	0	1	0
1	6	0,15	0,85	0,8104	0,1896
2	12	0,0225	0,9775	0,6567	0,3433
3	18	0,0034	0,0066	0,5322	0,4678
4	24	0,0005	0,9995	0,4313	0,5687
5	30	0	1	0,3495	0,6505

Таблица 5

Курсовая стоимость средств, содержащих гиалуроновую кислоту

Средство	Разовая доза	Курсовая доза	Стоимость упаковки, руб.	Курсовая стоимость, руб.	Кратность введения	Затраты на введение, руб.	Затраты на применение, руб.	Итого*, руб.
Синвиск***	6 мл	6 мл	11 372,41	11 372,41	1	670	12 042,41	26 650,04
Дьюралан®	60 мг/3 мл	60 мг/3мл	14 142,88	14 142,88	1	670	14 812,88	29 420,51
Остенил Плюс®	40 мг/2 мл	40 мг/6 мл	10 093,02	10 093,02	1	670	10 763,02	25 370,65
Гиалган Фидия®	20 мг/2 мл	100 мг/10 мл	3 567,17	17 835,85	5	3 350	21 185,85	35 793,48

Примечание. * — с учётом стоимости диагностических и реабилитационных мероприятий 14 607,63 руб.; ** — Синвиск-I

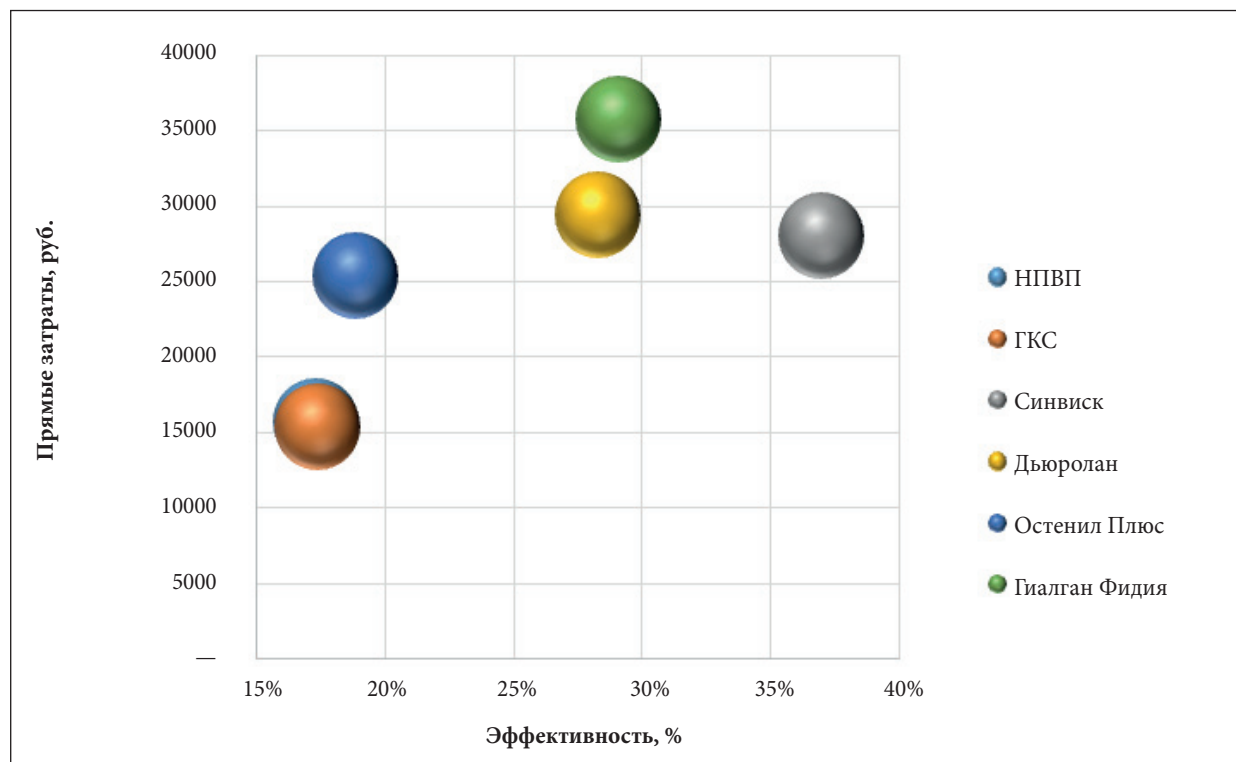


Рис. 5. Соотношение прямых затрат и эффективности через 6 месяцев.

Примечание: параметры НПВП и ГКС практически совпадают

В случае неэффективности терапии, предполагалась необходимость в госпитализации пациента для продолжения терапии в условиях стационара. За стоимость госпитализации взяты затраты, предусмотренные в ГТС по клинико-статистической группе (КСГ) «Остеоартроз периферический и другие энтезопатии», в течение 17 дней — 19 463,30 руб.

Для стратегии с применением ГНК сделаны расчёты стоимости, представленные в табл. 5 и на рис. 5.

Таким образом, наименьшие прямые затраты ожидаются при применении Синвиска® и Остенила Плюс®, в то время как для Дьюралана® и Гиалгана Фидия® они наибольшие.

Ввиду отсутствия данных о переходе с одной стратегии на другую при отсутствии эффекта терапии для пациентов со 2–3 ст., стоимость повторного курса терапии основных симптомов ГА рассчитана как средняя среди всех стратегий. Прогнозные прямые средние затраты на повторное курсовое лечение ГА 2–3 ст.: 24 715,74 руб. [(15 697,23 руб. <НПВП> + 15 362,54 руб. <внутрисуставные ГКС> + 26 650,04 руб. <Синвиск®> + 29 420,51 руб. <Дьюролан®> + 25 370,65 руб. <Остенил Плюс®> + 35 793,48 руб. <Гиалган Фидия®>) / 6]. Стоимость госпитализации для тотального ЭПС коленного сустава включала:

- стандартное обследование перед оперативным вмешательством;
- лечение по профилю высокотехнологичной медицинской помощи 16.01.009;
- реабилитационное лечение после операции ЭПС;

- лечения осложнений, которые могут развиваться после ЭПС.

Стоимость предоперационного амбулаторного обслуживания оценена в 2 575,70 руб. [45, 69], стоимость лечения по профилю высокотехнологичной медицинской помощи 16.01.009 — 152 400,00 руб., реабилитации после ЭПС — 37 430,40 руб. (Государственное Тарифное Соглашение по клинико-статистической группе (КСГ) «Состояние после эндопротезирования и металлоостеосинтеза трубчатых костей» в течение 24 дней (все расчёты имеются у авторов статьи). Итоговая стоимость протезирования составит не менее 192 406,10 руб. Однако эти данные неполные, поскольку не учитывают стоимость возможных тяжёлых осложнений вследствие операции.

Оценивались следующие осложнения, которые могут развиваться после ЭПС [9, 73]:

- развитие глубокой инфекции сустава — частота 2%;
- перелом бедренной и большеберцовой костей проксимальнее и дистальнее компонентов эндопротезов — 0,5%;
- тугоподвижность после эндопротезирования коленного сустава — 6,3%;
- развитие внутрисосудистых тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) даже в условиях профилактики среди групп риска ВТЭО: тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА — 0,55%), тромбоз глубоких вен (ТГВ — 0,62%).

Стоимость лечения глубокой инфекции эндопротезированного сустава и перелома бедренной и большеберцовой костей проксимальнее и дистальнее компонентов эндопротезов. Предполагаемым исходом развития глубокой инфекции и переломов после эндопротезирования сустава является необходимость ревизионного эндопротезирования [9, 27-28]. Стоимость лечения по профилю высокотехнологичной медицинской помощи 16.01.003 (реэндопротезирование) — 200 200,00 руб. Таким образом, стоимость лечения глубокой инфекции эндопротезированного сустава включает затраты на реэндопротезирование и реабилитационное лечение (КСГ «Состояние после эндопротезирования и металлоостеосинтеза трубчатых костей»).

Итоговая стоимость лечения, как глубокой инфекции сустава, так и переломов, составляет 237 630,40 руб. (200 200,00 руб. + 37 430,40 руб.).

Стоимость лечения терапии тугоподвижности после ЭПС. В случае тугоподвижности сустава после ЭПС, предполагалось, что проводилась реабилитационная программа, за стоимость которой приняты затраты на госпитализацию, предусмотренную в ГТС по клинко-статистической группе (КСГ) «Состояние после эндопротезирования и металлоостеосинтеза трубчатых костей с применением роботизированной механотерапии у тяжёлых и среднетяжёлых пациентов», в течение 28 дней — 118 311,2 руб.

Расчёт стоимости лечения ВТЭО (ТЭЛА или ТГВ) как осложнений после ЭПС. Расчёт стоимости произведён на основании существующего стандарта оказания специализированной медицинской помощи при соответствующем осложнении [70-71]. По нормативам финансовых затрат на единицу объёма медицинской помощи [6], 1 койко-день в больничных учреждениях и других медицинских организациях или их соответствующих структурных подразделениях финансируется из расчёта 2 034,2 руб.

В стоимость лечения осложнений включали:

1. затраты на госпитализацию в соответствии с койко-днями;
2. затраты на лекарственные препараты в соответствии с указанным стандартом;
3. затраты на лечение пациента в условиях ОРИТ.

Стандарт рассчитан на 24 дня пребывания больного с ТЭЛА в условиях стационара. Затраты на пребывание больного с ТЭЛА: $2\,034,2 \text{ руб.} \times 24 \text{ дня} = 48\,820,80 \text{ руб.}$ Затраты на лекарственные препараты по стандарту составляют 227 924,25 руб. (расчёты имеются у авторов). Средняя длительность пребывания больного в ОРИТ составляет по стандарту 4 дня с усреднённым показателем частоты предоставления 0,6. По ГТС, стоимость реанимации 3-ей категории сложности (от 4-х до 5 суток включительно) — 41 819,90 руб. Таким образом, на одного больного стоимость лечения в ОРИТ составит 25 091,94 руб. ($41\,819,90 \text{ руб.} \times 0,6$).

Таким образом, расчётная стоимость лечения ТЭЛА равна 301 836,99 руб./случай ($48\,820,80 \text{ руб.} + 227\,924,25 \text{ руб.} + 25\,091,94 \text{ руб.}$ соответственно).

Стандарт рассчитан на 24 дня пребывания больного с ТГВ в стационаре 16 дней. Затраты на стационарное лечение 1 больного с ТГВ: $2\,034,2 \times 16 \text{ дней} = 32\,547,20 \text{ руб.}$ Затраты на медикаментозное лечение в соответствии со стандартом — 90 677,32 руб. (расчёты имеются у авторов). Средняя длительность пребывания больного, в соответствии со стандартом, в ОРИТ для 1 дня с усреднённым показателем частоты предоставления 0,1 составит 1 143,52 руб. ($11\,435,2 \text{ руб.} \times 0,1$), а общая расчётная стоимость лечения ТГВ равна 124 368,04 руб. на одного пациента ($32\,547,20 \text{ руб.} + 90\,677,32 \text{ руб.} + 1\,143,52 \text{ руб.}$ соответственно).

Модель для пациентов с ГА 2-3 ст.

С точки зрения соотношения затрат и эффективности, стратегия с применением Синвиска® обладала наибольшей эффективностью по сравнению с другими оцениваемыми медицинскими технологиями, при этом она являлась также и более дешёвой альтернативой по сравнению со стратегиями использования Дьюролана®, Остенила® и Гиалгана Фидия®. Таким образом, стратегия с Синвиском® являлась доминирующей. Данный результат наблюдался как при оценке эффективности через три месяца после начала лечения, так и при оценке сохранения эффекта через шесть месяцев (рис. 5). При сравнении методики применения Синвиска® и стратегий НПВП и ГКС, последние меньше стоят, но значительно менее эффективны, чем Синвиск®.

Коэффициент эффективности затрат (CER) на терапию одного пациента был наилучшим (меньшие прогнозные расходы) для стратегии с применением Синвиска® (рис. 6).

Таким образом, применение в качестве терапии ГА 2-3 стадии Синвиска® является, бесспорно, экономически целесообразным. Данная стратегия доминировала над стратегиями использования других средств группы ГНК для лечения ГА 2-3 стадии.

Стратегия применения при ГА 2-3 стадии Синвиска® была более эффективной, но и более затратной (табл. 6). Прирост затрат по сравнению со стратегией НПВП составил 3 897 руб. в расчёте на 1 пациента, при этом прирост эффективности составил 20% в пользу Синвиска®. Соответствующие коэффициенты ICER составили 19 880 руб. и 38 139,39 руб., что намного ниже порога готовности общества платить.

Таким образом, применение в качестве терапии ГА 2-3 стадии Синвиска® является экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности.

Для подтверждения этого вывода выполнен вероятностный анализ чувствительности путём многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность и стоимость анализируемых препаратов и средств (рис. 7) (данные имеются у авторов).

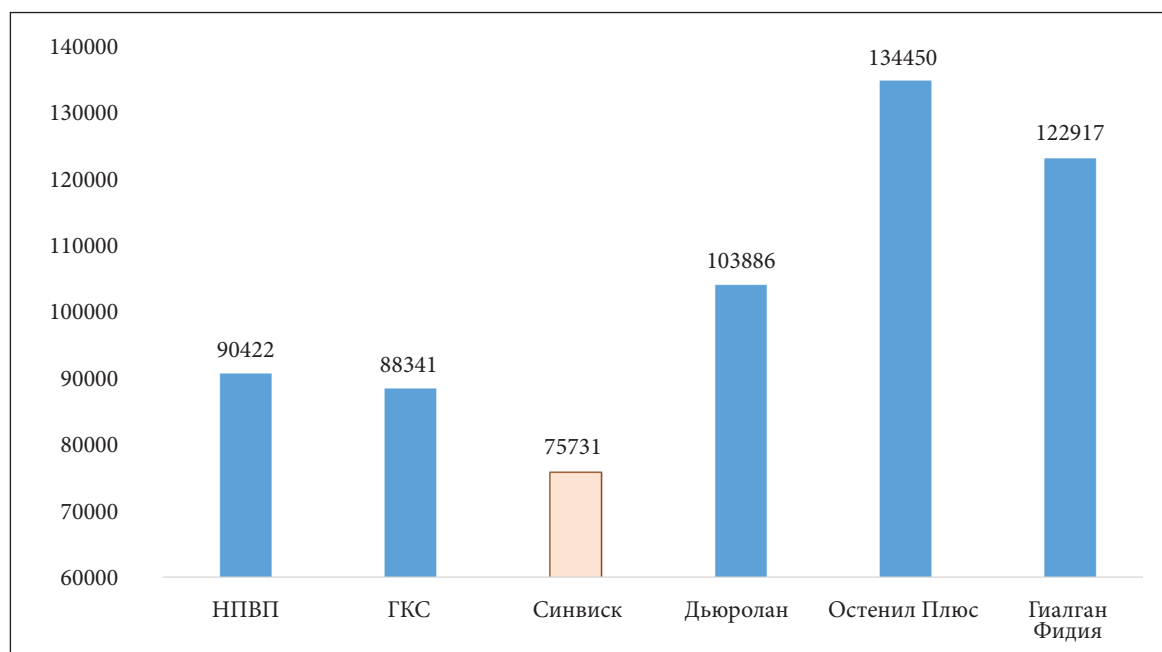


Рис. 6. Коэффициенты стоимость-эффективность (руб.) для стратегий лечения через 6 месяцев от его начала

Таблица 6

Расчёт коэффициента ICER для сравниваемых стратегий

Стратегия	Эффект, 6 мес.	Прямые затраты, руб.	Прирост эффективности	Прирост затрат, руб.	ICER, руб.
Синвиск®	0,37	37 794	0,20	3 897	19 880,79
НПВП	0,17	33 898			
Синвиск®	0,37	37 794	0,20	7 464	38 139,39
ГКС	0,17	30 330			

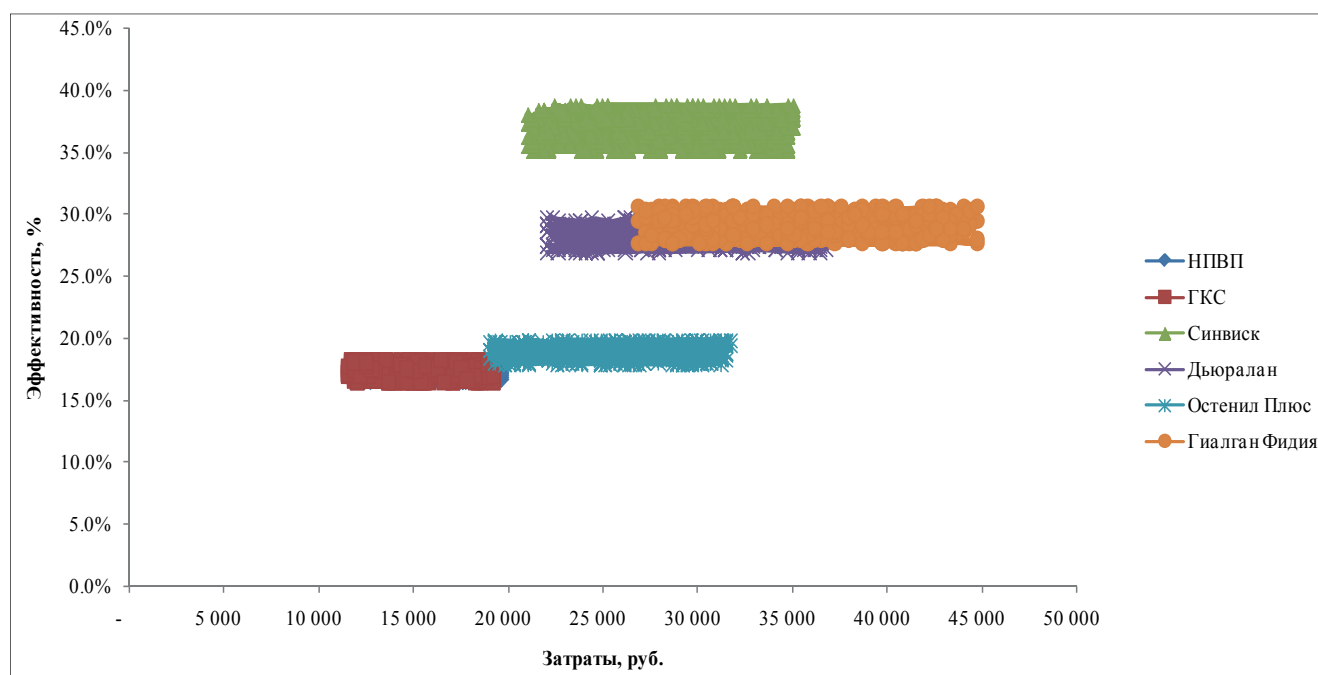


Рис. 7. Соотношение эффективности и суммарных затрат (анализ чувствительности)

Таблица 7

Сравнение суммарных затрат (руб.) и количество дополнительно пролеченных пациентов при лечении ГА 2-3 стадии

Медицинская технология	100% пациентов получают терапию	60% пациентов получают терапию	30% пациентов получают терапию
Синвиск®	37 794 178	22 676 507	11 338 253
Дьюролан®	41 379 144	24 827 486	12 413 743
Экономия при применении Синвиска®	3 584 966	2 150 980	1 075 490
Кол-во дополнительно пролеченных пациентов Синвиском® на сэкономленные средства (на 1000 больных)	95	57	28
Синвиск	37 794 178	22 676 507	11 338 253
Гиалган Фидия®	49 785 343	29 871 206	14 935 603
Экономия при применении Синвиска®	11 991 165	7 194 699	3 597 350
Кол-во дополнительно пролеченных пациентов Синвиском® на сэкономленные средства (на 1000 больных)	108	65	32
Синвиск®	37 794 178	22 676 507	11 338 253
Остенил®	39 955 811	23 973 486	11 986 743
Экономия при применении Синвиска®	2 161 633	1 296 980	648 490
Кол-во дополнительно пролеченных пациентов Синвиском® на сэкономленные средства (на 1000 больных)	19	12	6

При одновременном многократном изменении таких параметров как эффективность и стоимость стратегия Синвиска® показала большую эффективность относительно других средств ГНК. Гиалган Фидия® оставался наиболее дорогостоящей стратегией лечения ГА 2-3 стадии. *Результаты вероятностного анализа чувствительности подтвердили вывод, что Синвиск® обладает среди всех альтернатив сравнения при ГА 2-3 ст. наибольшей экономической целесообразностью в использовании.*

Были рассчитаны суммарные затраты бюджета при применении наиболее эффективных средств для лечения ГА 2-3 ст. В расчёт принимались прямые затраты с учётом эффективности, не прямые затраты в анализ не включались. Разница в суммарных прямых затратах определялась как экономия при применении той или иной стратегии. Так же было рассчитано число пациентов, на которых можно было потратить сэкономленные средства. Были рассчитаны затраты при лечении 1000 пациентов разными стратегиями и рассмотрено три случая: 100% пациентов получают рассматриваемые средства, 60% и 30%.

При сравнении с другими ГНК Синвиск® является наиболее предпочтительной стратегией с точки зрения анализа «влияние на бюджет»: использование стратегии Синвиск® позволяет сохранить значительные средства бюджета, при этом сэкономленные средства позволяют пролечить стратегией

Синвиска® дополнительно значительное количество пациентов (табл. 7).

Модель для пациентов с ГА 4 ст.

Как уже было отмечено выше, прямые затраты на стратегию с Синвиском® были на 43% выше, чем для НПВП и внутрисуставных ГКС (26 650,04 руб., 15 697 руб. и 15 363 руб. соответственно). Терапия ГА 4 ст. Синвиском® являлась наиболее эффективной как через 3 мес. (вероятность эффекта 0,66), так и по истечении 6 месяцев (эффективность 60%, против 15% у стратегии НПВП и ГКС). При этом вероятность тотального ЭПС уже в течение 3 мес. от начала терапии была значительно выше в случае применения НПВП и ГКС, но не Синвиска®.

С учётом возможной неэффективности лечения, необходимости в последующей госпитализации и оперативного вмешательства стоимостные сравнительные характеристики стратегий принципиально изменились (рис. 8). Стратегия Синвиска® требовала в этом случае наименьших затрат, учитывающих и стоимость возможных постоперационных осложнений, — 111 222 руб. (стратегии НПВП и ГКС были дороже на 73% и 72,8% соответственно) (рис. 9).

С точки зрения соотношения затрат и эффективности, стратегия применения Синвиска® была наиболее эффективна по сравнению с другими оцениваемыми медицинскими технологиями, при этом она являлась также и более дешёвой альтернативой.

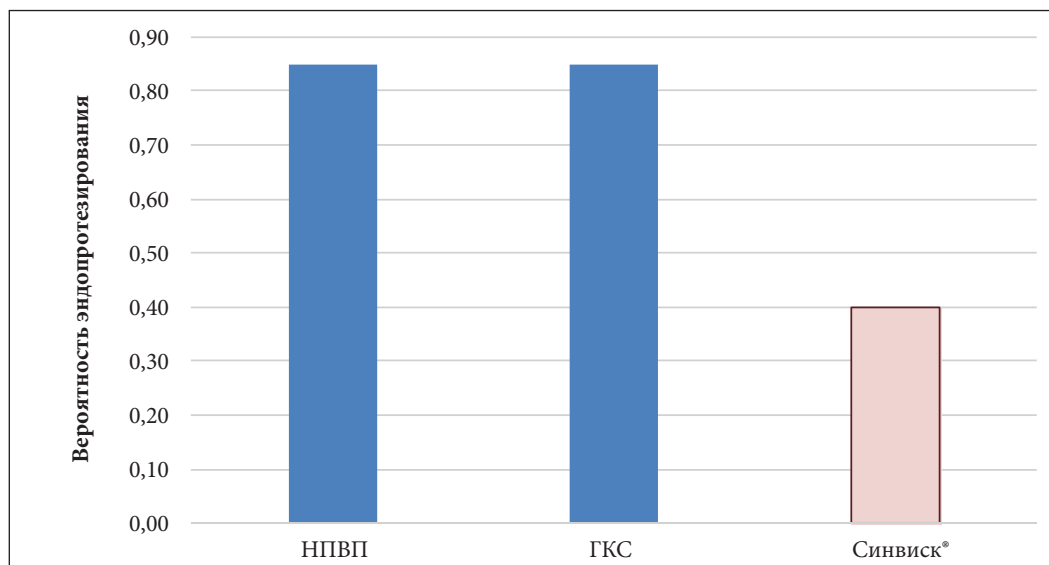


Рис. 8. Вероятность оперативного вмешательства в оцениваемых стратегиях сравнения в течение трёх месяцев

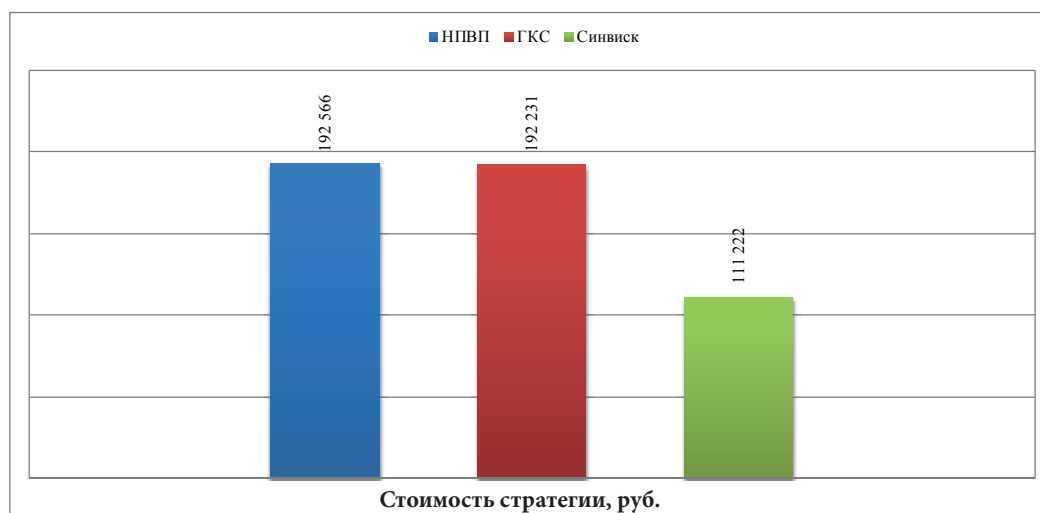


Рис. 9. Общие затраты стратегий сравнения в расчёте на одного пациента

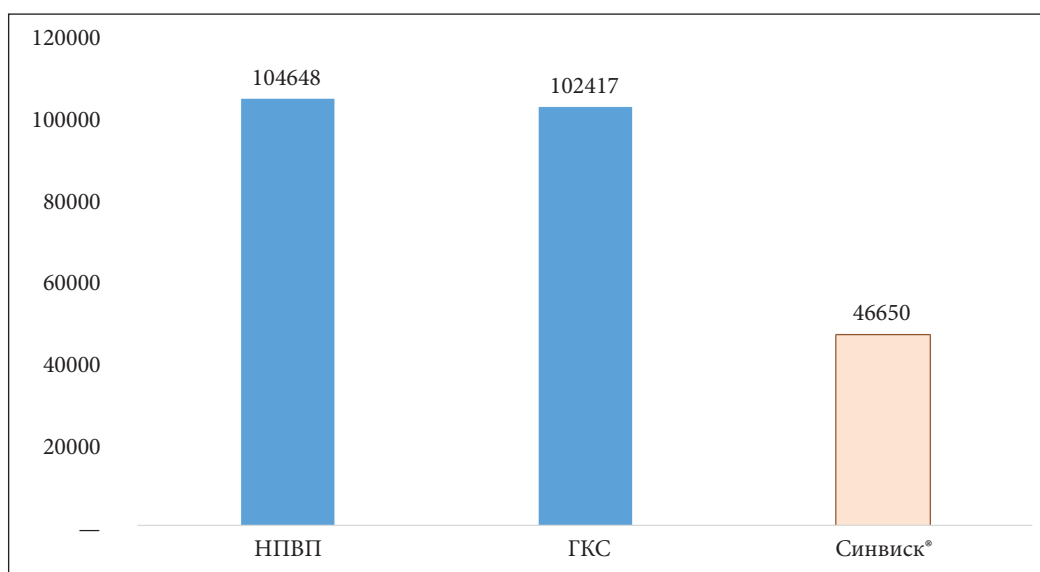


Рис. 10. Коэффициенты CER (руб.) для стратегий сравнения

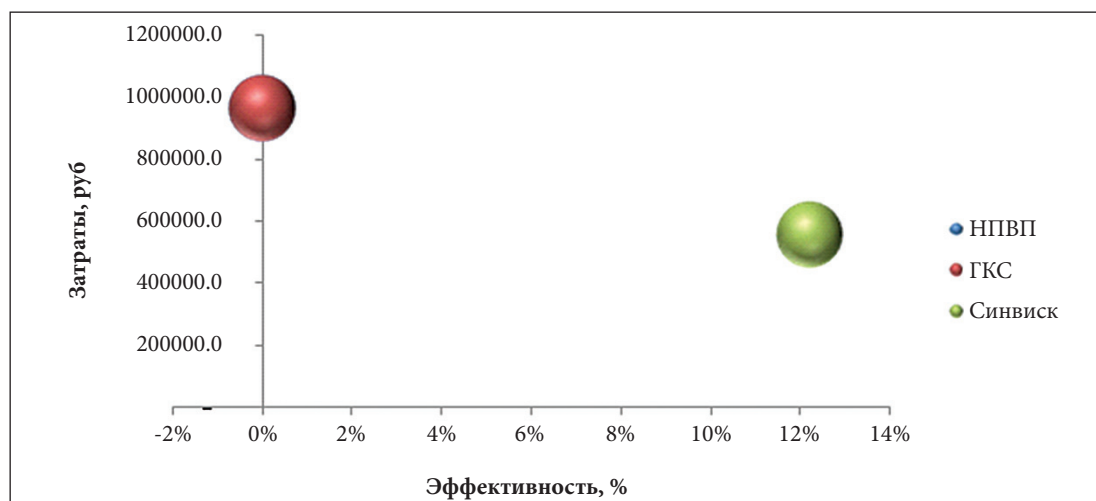


Рис. 11. Соотношение затрат и эффективности стратегий лечения в модели Маркова (горизонт моделирования 2,5 года) (НПВП и ГКС наложены друг на друга вследствие близких результатов)

Таблица 8

Сравнение суммарных затрат и количество дополнительно пролеченных пациентов при лечении ГА 4 стадии

Медицинская технология	100% пациентов получают терапию	60% пациентов получают терапию	30% пациентов получают терапию
Синвиск®			
Синвиск®	111 222 333	66 733 400	33 366 700
НПВП	192 565 853	115 539 512	57 769 756
Экономия при применении Синвиска®	81 343 520	48 806 112	24 403 056
Кол-во дополнительно пролеченных пациентов Синвиском® на сэкономленные средства (на 1000 больных)	731	439	219
ГКС			
Синвиск®	111 222 333	66 733 400	33 366 700
ГКС	192 231 163	115 338 698	57 669 349
Экономия при применении Синвиска®	81 008 830	48 605 298	24 302 649
Кол-во дополнительно пролеченных пациентов Синвиском® на сэкономленные средства (на 1000 больных)	728	437	219

Коэффициенты CER, характеризующие эффективность затрат на терапию одного пациента для стратегий Синвиска®, ГКС и НПВП составили (по возрастающей): 46 731 руб., 102 417 руб. и 104 648 руб. соответственно (рис. 10).

В случае эффективной терапии при использовании различных медицинских технологий лечения ГА 4 ст. пациенты «входили» в цикл Маркова, описывающий регулярное применение определённой стратегии с учётом эффективности её применения. Конечным состоянием цикла Маркова считали выполнение оперативного вмешательства. Длительность цикла — 6 месяцев, горизонт моделирования — 2,5 года. Стратегия применения Синвиска® характеризовалась наибольшей эффективностью, в том числе, и в конечной точке моделирования (рис. 11).

В ней стоимость стратегии с применением Синвиска® была на 40% ниже, чем при использовании НПВП или ГКС.

Вероятностный анализ чувствительности (результаты имеются у авторов) полностью подтвердил, что Синвиск® задерживает необходимость в тотальном ЭПС в сравнении с НПВП или ГКС, при этом суммарная стоимость медицинской технологии с его использованием к конечной точке в 2,5 года существенно ниже (за счёт большего количества необходимых операций в группах с применением НПВП и ГКС).

Проведённый анализ «влияния на бюджет» продемонстрировал существенные экономические преимущества технологии с Синвиском®, при том, что утилитарная стоимость его выше, чем НПВП или ГКС.

Обсуждение

В результате анализа модели «дерево принятия решений» для пациентов с ГА 2-3 ст. показано, что терапия с помощью Синвиска® наиболее эффективна, как через 3 месяца (вероятность эффекта терапии 0,66), так и по истечении 6 месяцев (эффективность составляла 37%, против, в частности, 17,4% у стратегии ГКС и 29,1% у стратегии Гиалгана®). При оценке эффективности лечения по истечении шести месяцев наименьшей эффективностью обладали стратегии НПВП и ГКС (вероятность эффекта 0,17, что более чем на 60% ниже соответствующего показателя при использовании Гиалгана Фидия® и более чем в два раза ниже соответствующей эффективности в случае стратегии с применением Синвиска®). С точки зрения соотношения затрат и эффективности, стратегия применения Синвиска® обладала наибольшей эффективностью по сравнению с другими оцениваемыми медицинскими технологиями, при этом она являлась также и более дешёвой альтернативой по сравнению со стратегиями использования Дьюролана®, Остенила® и Гиалгана Фидия®.

При сравнении применения Синвиска® и стратегий НПВП и ГКС, последние обладают меньшей эффективностью, также при этом утилитарные расходы на их применение так же ниже по сравнению со стратегией использования Синвиска®. Прирост затрат по сравнению со стратегией НПВП составил 3 897 руб. в расчёте на 1 пациента. При этом прирост эффективности составил 20% в пользу Синвиска®. Соответствующий коэффициент ICER составил 19 880 руб. на одного пациента, что намного ниже порога «готовности общества платить». Таким образом, применение в качестве терапии ГА 2-3 ст. Синвиска® является экономически более целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности. Кроме того, при сравнении с другими средствами ГНХ, Синвиск® является наиболее предпочтительным по анализу «влияние на бюджет»: использование стратегии Синвиск® позволяет сохранить значительные средства бюджета — до 2 161 633 руб., при этом сэкономленные средства позволяют пролечить стратегией Синвиска® дополнительно значительное количество пациентов. Клинико-экономический профиль Синвиска-Г® (1 введение) может быть лучше в сравнении с классическим Синвиском® (3 введения на курс) за счет уменьшения количества процедур введения.

В результате анализа модели «дерево принятия решений» для ГА 4 ст., показано, что стратегия использования Синвиска® наиболее выгодна. При оценке общих затрат, с учётом вероятности неэффективности рассмотренных стратегий и последующих госпитализации и ЭПС, установлено, что использование Синвиска® наименее затратно — 111 222 руб. Стратегии НПВП и ГКС были более дорогостоящими — соответственно на 73% и 72,8%. При этом суммарные общие затраты на стратегию с Синвиском® были более чем в девять раз

ниже порога «готовности общества платить». Таким образом, применение в качестве терапии ГА 4 стадии Синвиска® является абсолютно экономически целесообразным.

В результате анализа цикла Маркова для больных ГА 4 ст., стратегия применения Синвиска® отличалась большей эффективностью при горизонте моделирования 2,5 года. В конечной точке моделирования данная стратегия имела эффективность 12% (против 0% у стратегий НПВП и ГКС). Были рассчитаны суммарные затраты бюджета при применении НПВП, ГКС, и Синвиска®, после подсчётов установлено, что использование Синвиска® наиболее предпочтительно с точки зрения «влияния на бюджет»: использование этой стратегии может сохранить значительные средства бюджета — до 81 млн. руб. (на 1000 больных), при этом сэкономленные средства позволяют пролечить Синвиском® дополнительно значительное количество пациентов.

Имеющиеся данные о том, что Синвиск® может отсрочить необходимость ЭПС у больных с ОА 4 ст. [26], дополненные нашими расчётами его экономической эффективности, позволяют считать методику его применения наиболее оправданной с клинической и экономических точек зрения по сравнению с рассмотренными иными стратегиями лечения. Особое значение консервативное лечение имеет у больных пожилого возраста, поскольку именно у этой категории пациентов чаще встречается риск послеоперационных осложнений, прежде всего тромбоэмболических [74].

Выводы

1. Медицинская технология лечения гонартроза 2-3 ст. с использованием Синвиска® является наиболее экономически целесообразной по соотношению стоимости и эффективности применения. При этом, по сравнению со стратегиями использованием НПВП, внутрисуставных ГКС и других средств, содержащих гиалуроновую кислоту, технология с применением Синвиска® может сохранить значительные средства бюджета — 2,1-11,9 млн. руб. (в зависимости от сравниваемой стратегии на каждую 1000 больных), при этом сэкономленные средства позволяют использовать технологию с применением Синвиска® дополнительно у значительного количества пациентов.
2. Использование Синвиска® для коррекции основных симптомов гонартроза 4 ст. экономически выгодно, в том числе и на долгосрочную перспективу. Широкое использование данной стратегии позволяет сохранить значительные средства бюджета — до 81 млн. руб. (на 1000 больных), при этом сэкономленные средства позволяют пролечить дополнительно значительное количество пациентов.

3. Технология с применением Синвиска® за счёт возможности существенно отдалить необходимость тотального эндопротезирования коленного сустава при гонартрозе 4 ст. экономит бюджет уже в течение 6-12 месяцев.

Ограничения анализа

Расчёт прямых затрат базировался на российских стандартах оказания медицинской помощи,

при этом показатели эффективности использованы из литературных источников, главным образом, зарубежных РКИ, что может отличаться от реальной клинической практики. Некоторые исследования не соответствовали уровню РКИ. Не учитывались затраты на купирование побочных эффектов НПВП, например, гастро-интестинального кровотечения, что в известной степени влияет на стоимость технологий, которая может быть выше в реальных условиях из-за необходимости их коррекции.

Литература

1. EULAR Compendium on Rheumatic Disease. Ed. J.W.J. Bijl. 2009. // BMJ. 824 p.
2. Fautrel B., Hilliquin P., Rozenberg S., et al. Impact of osteoarthritis: results of nationwide survey of 10000 patients consulting for OA. // Joint Bone Spine. 2005;72(3):235—240.
3. Felson D.T. Osteoarthritis of the knee. // N. Engl. J. Med. 2006; 354 (8):841—848.
4. Алексеева Л.И. Основные достижения в лечении остеоартроза. Качество жизни. // Медицина. 2003. — №3. — С.34—38.
5. Лида А.М., Карпов О.И. Остеоартроз: социально-экономическое значение и фармакоэкономические аспекты патогенетической терапии. // РМЖ / Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. 2003. — №28. — С.1558—1562.
6. Постановление Правительства РФ 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".
7. Приказ Минздрава РФ №63н от 07.02.2014 г. «О мерах по реализации постановления правительства РФ от 26 декабря 2013 г. №1278 «Об утверждении Правил финансового обеспечения оказания высокотехнологичной медицинской помощи гражданам РФ в федеральных государственных бюджетных и автономных учреждениях за счет бюджетных ассигнований, предусмотренных в федеральном бюджете Минздрава РФ в 2014 г.».
8. Амирджанова В.Н., Фоломеева О.М., Цветкова Е.С., Логинов Е.Ю. Оценка и прогнозирование трудоспособности при ревматоидном артрите. // Ревматология. 1990. — №2. — С.41—46.
9. Ревматология: национальное руководство / Ред. Е.Л.Насонов, В.А.Насонова. — М.: ГЭОТАР — Медиа. — 2008. — 720с.
10. Dawson J., Linsell L., Zondervan K., et al. Epidemiology of hip and knee pain and its impact on overall health status in older adults. // Rheumatology (Oxford) 2004;43:497—504.
11. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III. Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. // Osteoarthritis Cartilage 2010;18: 476—499.
12. Boureau F., Schneid H., Zeghari N. et al. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomized comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip. // Ann Rheum Dis. 2004;63(9):1028—35.
13. Карамеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС. — 2009. — 168 с.
14. Аникин С.Г., Алексеева Л.И. Применение препаратов гиалуроновой кислоты при остеоартрозе коленных суставов. // Научно-практ. ревматол. — 2013. — 51(4). — С.439—445.
15. Watterson J.R., Esdaile J.M. Viscosupplementation: therapeutic mechanisms and clinical potential in osteoarthritis of the knee. // J Am Acad Orthop Surg 2000;8:277—284.
16. Balazs E. The physical properties of synovial fluid and the specific role of hyaluronic acid. / In: Helfet A.J., ed. Disorders of the Knee. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1982;61—74.
17. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. // N Engl J Med 2006;354:795—808.
18. Frizziero L., Govoni E., Bacchini P. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: clinical and morphological study. // Clin Exp Rheumatol 1998;16:441—449.
19. Pasquali R., Guerra D., Taparelli F. et al. Morphological analysis of knee synovial membrane biopsies from a randomized controlled clinical study comparing the effects of sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate (Depomedrol) in osteoarthritis. // Rheumatology (Oxford) 2001;40:158—169.
20. Listrat V., Ayral X., Patarnello F. et al. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. // Osteoarthritis Cartilage 1997;5:153—160.
21. Wang Y., Hall S., Hanna F. et al. Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. // BMC Musculoskelet Disord 2011;12:195.
22. Goldberg V.M., Buckwalter J.A. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. // Osteoarthritis Cartilage 2005;13:216—224.
23. Bell M., Fallaha M., Lenczner E. et al. Viscosupplementation with hylan G-F 20 in total knee replacement candidates: an effective pain management therapy that may delay surgery. // Osteoarthritis Cartilage 1999;7(Suppl A):30.
24. Waddell D.D., Bricker D. Hylan G-F 20 reduces the probability of progression to total knee replacement in knee osteoarthritis. // Arthritis Rheum 2001;44:49.
25. Waddell D.D., Bricker C. Total knee replacement delayed with hylan G-F 20 use in patients with grade IV osteoarthritis. // JGIM 2007;13:113—121.
26. Turajane T., Amphansap T., Labpiboonpong V. et al. Total knee replacement following repeated cycles of intra-articular sodium hyaluronate (500—730 Kda) in failed conservative treatment of knee osteoarthritis: a 54-month follow-up. // J Med Assoc Thai 2009;92(Suppl 6):S63—S68.
27. Buechel F.F. The infected total knee arthroplasty: just when you thought it was over. // J Arthroplasty 2004;19(Suppl 1):51—5.
28. Segawa H., Tsukayama D.T., Kyle R.F. et al. Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. // J Bone Joint Surg Am 1999;81-A:1434—1445.
29. Weaver F., Hynes D., Hopkinson W. et al. Preoperative risks and outcomes of hip and knee arthroplasty in the Veterans Health Administration. // J Arthroplasty 2003;18:693—708.
30. Ginsberg J.S., Turkstra F., Buller H.R. et al. Postthrombotic syndrome after hip or knee arthroplasty: a cross-sectional study. // Arch Intern Med 2000;160:669—672.
31. Ohdera T., Tokunaga M., Hiroshima S. Recurrent hemarthrosis after knee joint arthroplasty: etiology and treatment. // J Arthroplasty 2004;19:157—161.
32. Lombardi A.V., Mallory T.H., Fada R.A. et al. Simultaneous bilateral total knee arthroplasties: who decides? // Clin Orthop Rel Res 2001;392:319—329.
33. Langkamer V.G. Local vascular complications after knee replacement: a review with illustrative case reports. // Knee 2001;8:259—264.
34. Bhattacharyya T., Iorio R., Healy W.L. Rate of and risk factors for acute inpatient mortality after orthopedic surgery. // J Bone Joint Surg 2002;84-A:562—572.

35. Gill G.S., Mills D., Joshi A.B. Mortality following primary total knee arthroplasty. // J Bone Joint Surg Am 2003;85-A:432—435.
36. Parvizi J., Sullivan T.A., Trousdale R.T. et al. Thirty-day mortality after total knee arthroplasty. // J Bone Joint Surg Am 2001;83-A:1157—1161.
37. Об утверждении отраслевого стандарта «клинико-экономические исследования. Общие положения»: приказ №163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011 г.
38. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. / Ред. В.Б.Герасимов, А.Л.Хохлов, О.И.Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352 с.
39. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. — М.: Общество клинических исследователей, 2000. — 579 с.
40. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. — 2011. — Т. 4. — №1. — С.7-13.
41. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoeconomics. Elsevier Health Sciences, 2004. — 216 p.
42. Brosa M., Gisbert R., Rodríguez Barrios J.M. et al. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en sanidad. // Pharmacoeconomics Spanish Research Articles 2005;2:65—79.
43. Информационно-справочный портал о наличии препаратов в аптеках г. Москвы – Медлюкс www.medlux.ru (обращение 10 апреля 2014 г.).
44. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru> (обращение 10 апреля 2014 г.).
45. http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338 (обращение 10 апреля 2014 г.).
46. Bellamy N. WOMAC Osteoarthritis Index User Guide. Version V. Brisbane, Australia 2002.
47. Pham T., van der Heijde D., Altman R.D. et al. OMERACTOARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. // Osteoarthritis Cartilage 2004;12:389—399.
48. 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.
49. Adams M.E., Atkinson M.H., Lussier A.J. et al. The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: A Canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. // Osteoarthritis Cartilage. 1995;3(4):213-225.
50. Caborn D., Rush S., Lanzer W. et al. A Randomized, Single-Blind Comparison of the Efficacy and Tolerability of Hylan G-F 20 and Triamcinolone Hexacetonide in Patients with Osteoarthritis of the Knee. // The Journal of Rheumatology 2004; 31:2.
51. Vaquerizo V. Comparison of Intra-Articular Injections of Plasma Rich in Growth Factors (PRGF-Endoret) Versus Durolane Hyaluronic Acid in the Treatment of Patients With Symptomatic Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. Arthroscopy. // J Arthroscop Related Surgery 2013;29(10):1635-1643.
52. Krockner D., Matziolis G., Tuischer J. et al. Reduction of arthrosis associated knee pain through a single intra-articular injection of synthetic hyaluronic acid. // Zeitschrift für Rheumatologie. 2006;65 (4):327-331.
53. Kotz R., Kolarz G. Intraarticular hyaluronic acid: duration of effect and results of repeated treatment cycles. // American J Orthoped. 1999;28:5-7.
54. Skwara S. Changes of gait patterns and muscle activity after intraarticular treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A prospective, randomised, double blind study. // Knee. 2009;16 (6):466-472.
55. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiographic assessment of osteoarthritis. // Ann Rheum Dis 1957;16:494-501.
56. Приказ Минздрава РФ от 24.12.2012 г., №1498н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при гонартрозе и сходных с ним клинических состояниях».
57. Watson M., Brookes S.T., Faulkner A. et al. WITHDRAWN: Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for treating osteoarthritis of the knee. // The Cochrane database of systematic reviews. 2007; (1): CD000142.
58. Caborn D., Rush S., Lanzer W. et al. A Randomized, Single-Blind Comparison of the Efficacy and Tolerability of Hylan G-F 20 and Triamcinolone Hexacetonide in Patients with Osteoarthritis of the Knee. // J Rheumat. 2004; 31:2-16.
59. Caldwell J.R. Intra-articular corticosteroids. Guide to selection and indications for use. // Drugs 1996; 52:507-514.
60. Wobig M. Viscosupplementation with Hylan G-F 20: A 26-Week Controlled Trial of Efficacy and Safety in the Osteoarthritic Knee. // Clin Ther. 1998;20(3): 410-423.
61. Waddell D.D. The tolerability of viscosupplementation: low incidence and clinical management of local adverse events. // Curr Med Res Opin 2003;19(7):235-240.
62. Bjordal J.M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomized placebo controlled trials. // BMJ 2004;329:1317.
63. Bell M., Fallaha M., Lenczner E. et al. Viscosupplementation with hylan G-F 20 in total knee replacement candidates: an effective pain management therapy that may delay surgery. // Osteoarthritis Cartilage 1999;7(Suppl A):30-31.
64. Van den Bekerom M.P.J. What is the evidence for viscosupplementation in the treatment of patients with hip osteoarthritis? Systematic review of the literature. // Arch Orthop Trauma Surg. 2008;128:815—823.
65. Caldwell J.R. Intra-articular corticosteroids. Guide to selection and indications for use. // Drugs 1996; 52:507-514.
66. <http://www.pokrov.spb.ru/stoimostq-uslug.html> (обращение 10 апреля 2014 г.).
67. Постановление Правительства г. Санкт-Петербурга от 26.02.2010 №176 «Об установлении торговых надбавок к ценам на лекарственные средства и изделия медицинского назначения».
68. Профессиональный фармацевтический портал «ФАРМиндекс», <http://www.pharmindex.ru/> (обращение 10 апреля 2014 г.).
69. Официальный сайт СПКК ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова», <http://www.gosmed.ru/> (обращение 10 апреля 2014 г.).
70. Стандарт специализированной медицинской помощи при тромбоэмболии легочных артерий от 9.11.2012 г., №873н. <http://minjust.consultant.ru/> (обращение 10 апреля 2014 г.).
71. Стандарт специализированной медицинской помощи при остром тромбозе в системе верхней и нижней полых вен от 9.11.2012 г., №835н. <http://minjust.consultant.ru/> (обращение 10 апреля 2014 г.).
72. Degli Esposti L. Analysis of disease patterns and cost of treatments for prevention of deep venous thrombosis after total knee or hip replacement: results from the Practice Analysis of Thromboprophylaxis after Orthopaedic Surgery (PATHOS) study. // Clinicoecon Outcomes Res. 2013;5:1-7.
73. Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В. Фармакоэпидемиологическая и клинико-экономическая оценка профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (реальная практика назначений). // Качественная клиническая практика. — 2013;2:2-17.

Оценка экономической целесообразности применения контрастного препарата Мультихэнс

Колбин А.С.^{1,2}, Виллюм И.А.²

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

² — Санкт-Петербургский государственный университет

Резюме. Гадолиний содержащие контрастные средства широко применяют при выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) для диагностики широкого круга заболеваний. Качество контрастирования определяется общей дозой (ммоль/кг массы тела) и релаксирующей способностью парамагнетиков. Гадобеновая кислота (Мультихэнс®, Бракко Имаджинг С.п.А., Италия) обладает наибольшей релаксирующей способностью по сравнению с другими парамагнетиками, зарегистрированными в Российской Федерации. Целью настоящего исследования была экономическая оценка применения гадобеновой кислоты для МРТ с контрастированием. В работе использовали анализ эффективности затрат, анализ чувствительности и анализ влияния на бюджет при МРТ центральной нервной системы (ЦНС), магнитно-резонансной (МР)-ангиографии и МРТ печени. В результате использование Мультихэнса® является экономически целесообразным по сравнению с гадопентетовой кислотой, гадобутролом, гадодиамидом при МРТ ЦНС.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, контрастный препарат, Мультихэнс, оценка медицинских технологий, анализ эффективности затрат, анализ влияния на бюджет

Assessment of the economic evaluation of the contrast agent MultiHance

Kolbin A.S.^{1,2}, Vilium I.A.²

¹ — First Saint-Petersburg Pavlov State Medical University

² — Saint-Petersburg State University

Summary. Gadolinium based contrast agents are widely used in MRI in a diagnostic of variety of pathologies. The quality of contrast enhancement depends on the total dose (mM per kg body weight) and its relaxivity. Gadobenic acid (MultiHance®, Bracco Imaging S.p.A, Italy) has the highest relaxivity comparing to others gadolinium based contrast agents approved in Russia. The aim of the study is to conduct a health economic evaluation of gadobenic acid in contrast enhanced MRI. The cost-effectiveness analysis, sensitivity analysis and budget impact analysis were used to modeling MRI of CNS, MR-angiography and MRI of the liver. In results, we can say that Multihance® is cost-effective comparing to gadopentetic acid, gadobutrol and gadodiamid in CNS MRI.

Key words: MRI, contrast enhancement, Multihance, health technology assessment, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им И.П. Павлова; Санкт-Петербургский государственный университет; тел. +7 (921) 759-04-49; e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Актуальность

Известно, что для диагностики целого ряда различных патологических состояний магнитно-резонансная томография (МРТ) является «золотым» стандартом. МРТ широко применяют для визуа-

лизации и оценки состояния головного и спинного мозга, суставов и позвоночника, брюшной полости и органов малого таза, периферических артерий и сердца. Различают нативное исследование (без контрастирования) и исследование, выполненное с внутривенным болюсным контрастированием.

Контрастирование в МРТ используют у пациентов с онкологическими, сердечно-сосудистыми и неврологическими заболеваниями, при которых нативное исследование мало информативно и не позволяет осуществить диагностику патологического состояния [1]. По данным Росстата в 2012 г. в Российской Федерации (РФ) от заболеваний системы кровообращения умерло 1 055 592 человека, а от злокачественных новообразований — 290 800 человек. При этом, эти же заболевания лидируют среди причин инвалидности — причиной 60% случаев инвалидности в 2012 г. послужили именно заболевания системы кровообращения и онкологическая патология [2].

Парамагнитные контрастные средства для усиления сигнала при МРТ представляют собой хелатные комплексы гадолиния с органическим лигандом [1]. Эффективность контрастирования парамагнитными контрастными средствами зависит от общей дозы (ммоль/кг массы тела) и его релаксирующей способности (табл. 1) [3]. Под релаксирующей способностью понимают свойство молекул контрастного препарата сокращать время релаксации T_1 , что проявляется более выраженной интенсивностью сигнала на томограммах [3].

Таблица 1

Релаксирующая способность различных парамагнитных контрастных препаратов в плазме крови при 37°C (1,5 Тл) [3]

Парамагнитное контрастное средство		Релаксирующая способность (л*ммоль ⁻¹ *с ⁻¹)
МНН	ТН	
гадодиамид	Омнискан	4,3
гадоверсетамида	ОптиМАРК	4,7
гадопентетовая кислота	Магневист	3,9-4,1
гадобеновая кислота	Мультихэнс	6,3-7,9
гадоксетовая кислота	Примовист*	6,9
гадобутрол	Гадовист	4,7-5,2
гадотеридол	Прохэнс	4,1
гадотероная кислота	Дотарем	3,6

Примечания: МНН — международное непатентованное наименование; ТН — торговое наименование; * — применяют исключительно для МРТ печени.

Как видно из данных табл. 1 гадобеновая кислота обладает наибольшей релаксирующей способностью, что находит своё отражение в клинических рекомендациях Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR — European Society of Urogenital Radiology), в которых гадобеновая кислота является единственным средством, разрешённым к применению в 50% дозе без потери качества и диагностической ценности получаемых МР-томограмм [3].

Цель исследования

Целью настоящего исследования стала оценка клинико-экономической эффективности и безопасности применения гадобеновой кислоты в сравнении с гадопентетовой кислотой, гадодиамидом, гадобутролом и гадоксетовой кислотой при выполнении пациентам МРТ исследований с внутривенным контрастированием, а именно МРТ ЦНС (головного и спинного мозга), МР-ангиографии с контрастированием и МРТ печени.

Методология

При проведении клинико-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования», применяемые в РФ [4]. Исследование было проведено с точки зрения российской системы здравоохранения, т.е. учитывали только прямые медицинские затраты (DC — Direct Costs), такие как стоимость МРТ исследования без контрастирования, стоимость контрастного средства и курса лекарственной терапии, направленной на коррекцию нежелательных явлений (НЯ), возникающих на фоне введения парамагнитным контрастных средств. За эффективность (Ef) при использовании контрастных средств была взята действенность (efficacy), т.е. эффект, полученный в условиях клинических исследований (КИ) с оригинальными препаратами. При этом для контрастных веществ единственным критерием эффективности является качество и диагностическая точность получаемых изображений. В связи с этим, был проведён систематический анализ данных литературы по применению гадобеновой кислоты, гадопентетовой кислоты, гадобутрола и гадоксетовой кислоты для контрастирования при различных видах МРТ исследований. В анализ были включены прямые проспективные сравнительные рандомизированные двойные слепые исследования различных парамагнетиков, выполненные перекрёстным или параллельно-групповым методом, в которых в качестве критериев оценки качества контрастирования использовали качественные и количественные показатели МР-томограмм (табл. 2). В анализ не вошли ретроспективные клинические исследования.

В результате, в качестве критериев эффективности рассматривались — качественная и количественная оценка получаемых изображений, выраженная в решении врача радиолога отдать предпочтение тому или иному парамагнитному контрастному средству для оценки патологических изменений и установления диагноза пациента [5-15].

Применяли анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis — CEA) с расчётом коэффициента эффективности затрат (cost-effectiveness ratio —

Таблица 2

Краткая характеристика исследований, вошедших в анализ

Автор, год	Сравниваемые контрастные препараты	Показания	К-во пациентов
Knopp M.V. et al., 2004 [5]	гадобеновая кислота, гадопентетовая кислота	МРТ ЦНС	27 взрослых
Rowley H.A. et al., 2008 [6]	гадобеновая кислота, гадодиамид		138 взрослых
Maravilla K.R. et al., 2006 [7]	гадобеновая кислота, гадопентетовая кислота		157 взрослых
Seidl Z. et al., 2012 [8]	гадобеновая кислота, гадобутрол		123 взрослых
Colosimo C. et al., 2005 [9]	гадобеновая кислота, гадопентетовая кислота		63 — дети от 0 до 18 лет
Gerretsen S.C. et al., 2010 [10]	гадобеновая кислота, гадопентетовая кислота	МР-ангиография	96 взрослых
Wang J. et al., 2013 [11]	гадобеновая кислота, гадопентетовая кислота		68 взрослых
Achenbach M. et al., 2012 [12]	гадобеновая кислота, гадобутрол		74 взрослых
Prokop M. et al., 2005 [13]	гадобеновая кислота, гадопентетовая кислота		41 взрослый пациент
Brismar T.B. et al., 2005 [14]	Гадобеновая кислота, гадоксетовая кислота	МРТ печени	10 взрослых
Park Y. et al., 2005 [15]	Гадобеновая кислота, гадоксетовая кислота		18 взрослых

CER) и добавленного коэффициента эффективности затрат (incremental cost-effectiveness ratio — ICER's) [16-20]. Результаты, полученные в исследовании, были оценены относительно показателя «порог готовности общества платить» (порог экономической целесообразности — cost-effectiveness threshold), который в свою очередь рассчитывают, как трёхкратный внутренний валовой продукт на душу населения [21]. Результаты, полученные после проведения СЕА, также применяли для выполнения анализа влияния на бюджет [22, 23].

Структура моделей

Исходя из особенностей прямых затрат и показателей эффективности при диагностических исследованиях, характеризующихся ограничением времени наблюдения за пациентом и длительностью самого МРТ исследования, применяли метод построения дерева принятия решений. Была построена экономическая модель для моделирования затрат и эффективности при МРТ ЦНС, МР-ангиографии и МРТ исследования печени (рис. 1).

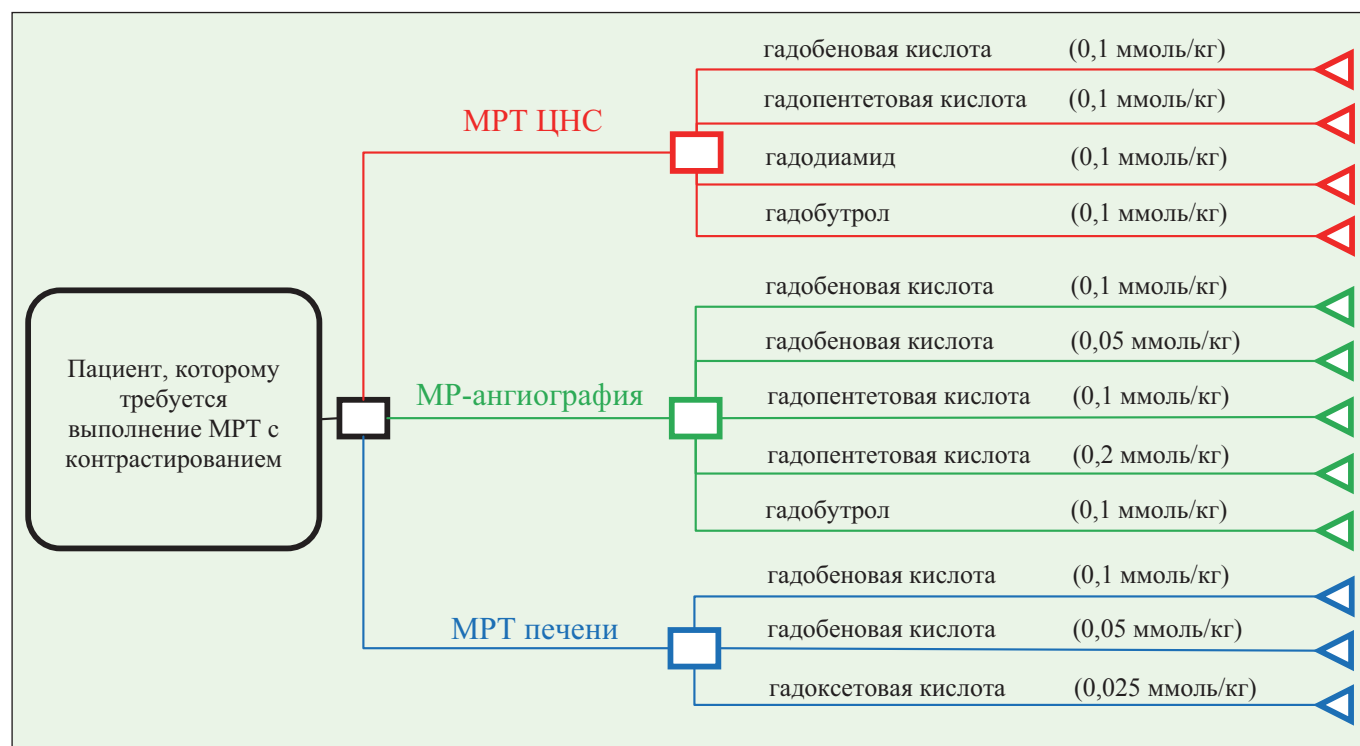


Рис. 1. Модель анализа решений для экономической оценки применения гадобеновой кислоты при МРТ с контрастированием

Модель анализа решений была построена таким образом, что в каждой из ветвей модели были проанализированы прямые затраты и эффективность в группе из 100 пациентов с последующим расчётом затрат для одного пациента. Модель начинали с выбора показания для проведения МРТ, а затем выбора контрастного препарата в определённой дозе (ммоль/кг массы тела). Понятие «горизонт моделирования» в настоящем исследовании не применимо, т.к. наблюдение за моделируемыми пациентами заканчивалось сразу после выполнения им томографического исследования.

Источники данных для математического моделирования

Оценочная модель определяла стоимость МРТ ЦНС, МР-ангиографии и МРТ печени и стоимость контрастного средства. Не во всех исследованиях, вошедших в анализ, проводилась оценка безопасности сравниваемых контрастных средств, однако по данным *Shellock F.G. et al.* [24] и *Schneider G. et al.* [25] частота НЯ при применении парамагнетиков как у взрослых, так и у детей низкая. Большинство НЯ — это прежде всего реакции лёгкой степени, не требующие активного медицинского вмешательства для их коррекции и разрешающиеся самостоятельно. Таким образом, затраты на купирование НЯ при использовании парамагнетиков не были включены в настоящее исследование, т.к. с позиции системы здравоохранения они практически отсутствуют.

Включённые в анализ исследования имеют сходный дизайн двойного слепого интраиндивидуального рандомизированного исследования, которое подразумевает, что томограммы, полученные у одного и того же пациента с применением разных контрастных препаратов, оцениваются несколькими независимыми радиологами по качественным и количественным критериям. Качественными критериями выступают:

- при МРТ ЦНС:
 - соотношение степени контрастирования очага и здоровых тканей;
 - чёткость визуализации границ патологического очага;
 - чёткость визуализации морфологии очага и его структуры;
- при МР-ангиографии:
 - чёткость визуализации границ анатомических структур (артерий);
 - точность определения стенозов артерий.
- при МРТ печени:
 - чёткость визуализации морфологии и границ очагового поражения.

Количественными критериями независимо от типа исследования выступают: разница интенсивности сигнала до и после введения контрастного препарата; количественное соотношение степени контра-

стирования очага и здоровых тканей (коэффициент очаг/здоровые ткани); коэффициент контраст/шум. При обобщённой оценке по всем выше перечисленным критериям радиолог делает заключение о предпочтении в дальнейшей диагностике тому или иному исследованию, или делает заключение о равной диагностической ценности сравниваемых томограмм. Критерии эффективности режимов контрастирования, включённых в анализ, приведены в табл. 3.

Сравнительное исследование гадобеновой кислоты и гадоксетовой кислоты при МРТ печени показали отсутствие различий в качестве контрастирования при использовании 0,05 ммоль/кг гадобеновой кислоты и 0,025 ммоль/кг гадоксетовой кислоты [15]. Стоимость МРТ исследования с контрастированием складывалась из: стоимости исследования без контрастирования; стоимости контрастного препарата; стоимости внутривенной инъекции. Затраты на проведение МРТ с контрастированием приведены в табл. 4-5.

Результаты

В результате исследования были рассчитаны суммарные прямые затраты системы здравоохранения при выполнении МРТ с контрастированием (рис. 2).

Как видно, исходя из данных рис. 2, затраты на контрастный препарат составляют от 30% (гадобеновая кислота, 0,05 ммоль/кг) до 71% (гадоксетовая кислота, 0,025 ммоль/кг) от стоимости МРТ с контрастированием, что в среднем составляет 50,1%. Наименьшие прямые затраты на выполнение МРТ с контрастированием наблюдаются при использовании гадобеновой кислоты, а наибольшие — гадоксетовой кислоты. Однако, сравниваемые схемы использования контрастных ЛС различаются не только суммарными прямыми затратами, но их эффективностью (табл. 2). Исследуемые режимы контрастирования в координатах затраты/эффективность для каждого отдельного вида МРТ исследования с контрастированием приведены на рис. 3-4. Суммарные прямые затраты и показатели эффективности каждого отдельного вида МРТ исследования с контрастированием и коэффициенты эффективности затрат (CER) приведены в табл. 6-7.

МРТ ЦНС

Как видно, исходя из данных рис. 3 и табл. 6, гадобеновая кислота характеризуется максимальной эффективностью при МРТ ЦНС. При этом применение гадобутрола характеризуется большей стоимостью и меньшей эффективностью в сравнении с гадобеновой кислотой, что позволяет исключить гадобутрол из дальнейшего анализа. Гадобеновая кислота характеризуется также и минимальным коэффициентом эффективности затрат (7 619,67 руб./пациент), который отражает стоимость одного наилучшего по качественным и количественным оценкам томографического исследования с контрастированием.

Таблица 3

Эффективности сравниваемых режимов контрастного усиления при МРТ

Препарат сравнения, исследователь		Гадобеновая кислота (0,1 ммоль/кг) пред- почтительнее, %	Нет разницы, %	Препарат сравнения предпочтитель- нее, %	Итого, %	
					Гадобеновая кислота	Препарат сравнения
МРТ ЦНС						
гадодиамид (0,1 ммоль/кг) [6]	Радиолог 1	55,80	41,50	2,70	97,30	44,20
	Радиолог 2	68,10	30,10	1,80	98,20	31,90
	Радиолог 3	64,60	32,70	2,70	97,30	3,40
Средняя оценка					97,60	37,17
Гадопентетовая кислота (0,1 ммоль/кг) [7]	Радиолог 1	49,70	46,40	4,00	96,10	50,40
	Радиолог 2	58,90	34,40	6,70	93,30	41,10
	Радиолог 3	68,20	29,80	2,00	98,00	31,80
Средняя оценка					95,80	41,10
Гадобутрол (0,1 ммоль/кг) [8]	Радиолог 1	40,70	54,00	5,30	94,70	59,30
	Радиолог 2	47,40	46,50	6,10	93,90	52,60
	Радиолог 3	53,20	40,70	6,10	93,90	46,80
Средняя оценка					94,17	52,90
МР-ангиография						
Гадобутрол (0,1 ммоль/кг) [12]	Радиолог 1	0,00*	100,00	0,00	100,00	100,00
	Радиолог 2	0,00*	100,00	0,00	100,00	100,00
Средняя оценка					100,00	100,00
Гадопентетовая кислота (0,2 ммоль/кг) [11]	Радиолог 1	1,55	96,90	1,55	98,45	98,45
	Радиолог 2	3,10	96,90	0,00	100,00	96,90
	Радиолог 3	0,00	100,00	0,00	100,00	100,00
Средняя оценка					99,48	98,45
Гадопентетовая кислота (0,1 ммоль/кг) [10]	Радиолог 1	68,01	25,00	6,99	93,01	31,99
	Радиолог 2	68,01	26,84	5,15	94,85	31,99
	Радиолог 3	72,79	19,12	8,09	91,91	27,21
Средняя оценка					93,26	30,40

Примечание. * — гадобеновая кислота в дозе 0,05 ммоль/кг массы тела.

Таблица 4

Стоимость МРТ исследований и услуги внутривенного введения лекарственных средств

МРТ	Стоимость (руб.)
ЦНС	3334,30 [26]
МР-ангиография	
МРТ печени	
Внутривенное введение лекарственных средств (код услуги 11.12.003)	200,00 [27]

МР-ангиография

Наименьший показатель эффективности и наименьшие затраты характерны для гадодиамида. При этом гадобеновая кислота отличается наименьшим коэффициентом ICER (2 555,92 руб./пациент) в сравнении с гадопентетовой кислотой (10 747,55 руб./пациент), в данном случае он отражает дополнительные затраты, необходимые для получения одной дополнительной единицы эффективности.

Как видно, исходя из данных рис. 4 и табл. 7, гадобеновая кислота характеризуется максимальной эффективностью при МР-ангиографии. При этом применение гадопентетовой кислоты в дозе 0,2 ммоль/кг характеризуется большей стоимостью и меньшей эффективностью в сравнении с гадобеновой кислотой, что позволяет исключить её из

Таблица 5

Стоимость парамагнитных контрастных препаратов

Лекарственное средство		Доза, ммоль/кг	Форма выпуска	Цена, руб. *	Объем, мл **	Стоимость, руб.
МНН	Торговое наименование					
Гадобеновая кислота	Мультихэнс	0,1	раствор для в/в введения 0,5 ммоль/мл, 15 мл	3 769,92 [28]	15	3 769,92
		0,05			7,5	1 884,96
Гадопентетовая кислота	Магневист	0,1	раствор для в/в введения 0,5 ммоль/мл, 15 мл	2 692,23 [30]	15	2 692,23
		0,2			30	5 384,46
Гадодиамид	Омнискан	0,1	раствор для в/в введения 0,5 ммоль/мл, 15 мл	2 269,85 [30]	15	22,69,85
Гадобутрол	Гадовист	0,1	раствор для в/в введения 1,0 ммоль/мл, 7,5 мл	3 859,84 [29]	7,5	3 859,84
Гадоксетовая кислота	Примовист	0,025	раствор для в/в введения 0,25 ммоль/мл, 10 мл	8 582,18 [29]	10	8 582,18

Примечания: * — с учётом торговой надбавки 12% и 10% НДС; ** — из расчёта средней массы тела пациента 75 кг.

Таблица 6

Прямые затраты, показатели эффективности применения контрастирования при МРТ ЦНС и коэффициенты эффективности затрат (CER, ICER)

Контрастный препарат, доза	Прямые затраты, руб.	Критерий эффективности*, %	CER**, руб./пациент	ICER, руб./пациент
Гадобеновая кислота (0,1 ммоль/кг)	7 304,22	95,86	7 619,67	2 555,92
Гадопентетовая кислота (0,1 ммоль/кг)	6 226,53	41,10	15 149,70	10 747,55
Гадобутрол (0,1 ммоль/кг)	7 394,14	52,90	13 977,58	доминирован
Гадодиамид (0,1 ммоль/кг)	5 804,15	37,17	15 615,14	-

Примечание. * — процент предпочтений по качественным и количественным оценкам томограмм; ** — коэффициент эффективности затрат.

Таблица 7

Прямые затраты, показатели эффективности применения контрастирования при МР-ангиографии и коэффициенты эффективности затрат (CER, ICER)

Контрастный препарат, доза	Прямые затраты, руб.	Критерий эффективности*, %	CER**, руб./пациент	ICER, руб./пациент
Гадобеновая кислота (0,1 ммоль/кг)	7 304,22	99,48	7 342,40	1 560,06
Гадопентетовая кислота (0,1 ммоль/кг)	6 226,53	30,40	20 482,00	-
Гадопентетовая кислота (0,2 ммоль/кг)	7 394,14	98,45	9 059,17	доминирован

дальнейшего анализа. Гадобеновая кислота характеризуется также и минимальным коэффициентом эффективности затрат (7 342,40 руб./пациент), который отражает стоимость одного наилучшего по качественным и количественным оценкам томографического исследования с контрастированием. Наименьший показатель эффективности и наименьшие затраты характерны для гадопентетовой кислоты в дозе 0,1 ммоль/кг. Коэффициент ICER (1 560,06 руб./пациент) гадобеновой кислоты в сравнении с гадо-

пентетовой кислотой в данном случае отражает дополнительные затраты для получения одной дополнительной единицы эффективности.

В работе Achenbach M. et al. [12] приводятся результаты прямого сравнения гадобеновой кислоты (0,05 ммоль/кг) и гадобутрола (0,1 ммоль/кг) при МР-ангиографии. Авторы пришли к выводу об отсутствии различий в эффективности сравниваемых режимов контрастирования. При этом стоимость МР-ангиографии с контрастированием

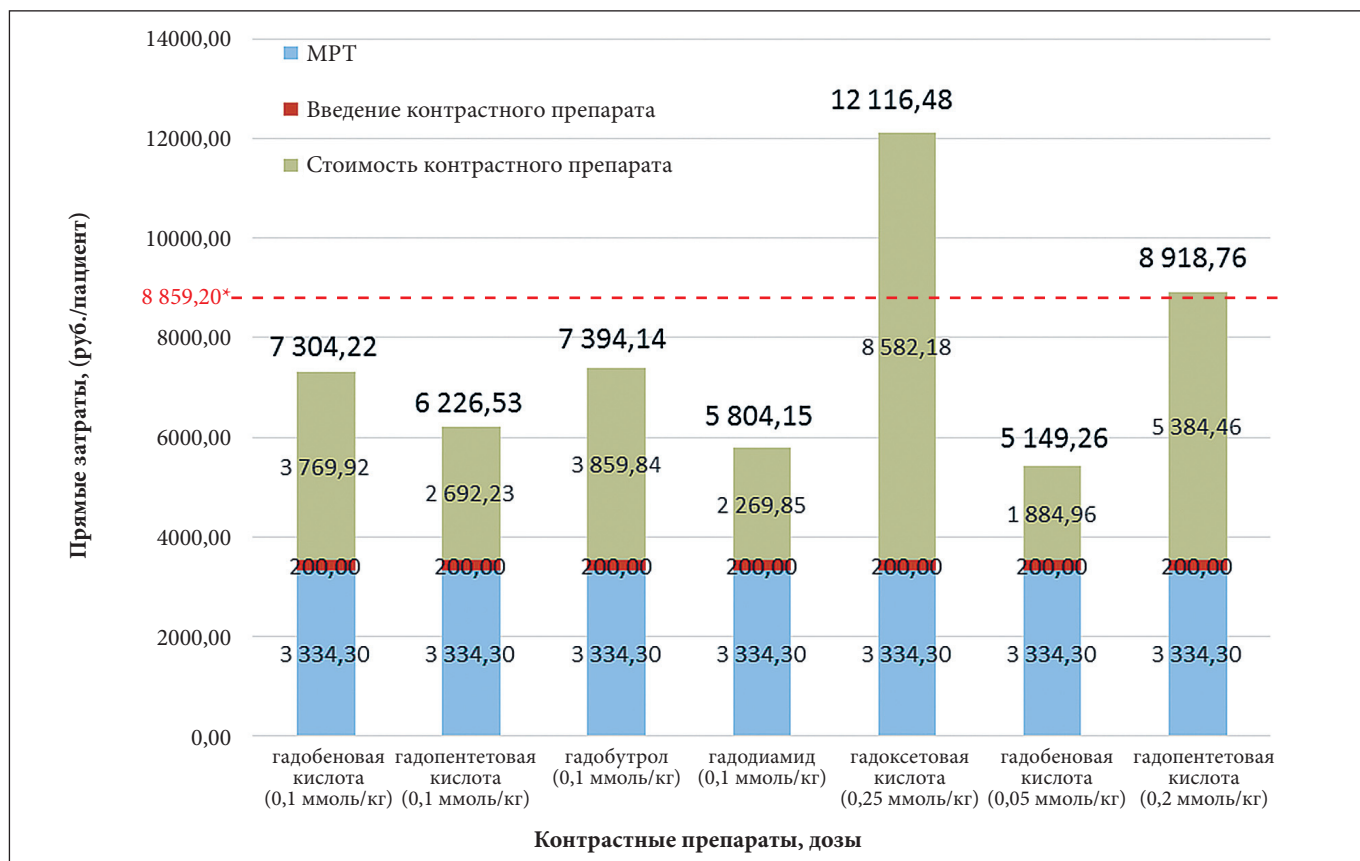


Рис. 2. Структура прямых затрат системы здравоохранения при МРТ с контрастированием.

Примечание. * — размер возмещения фондом ОМС услуги «исследование на аппарате магниторезонансной томографии с усилением» [26]

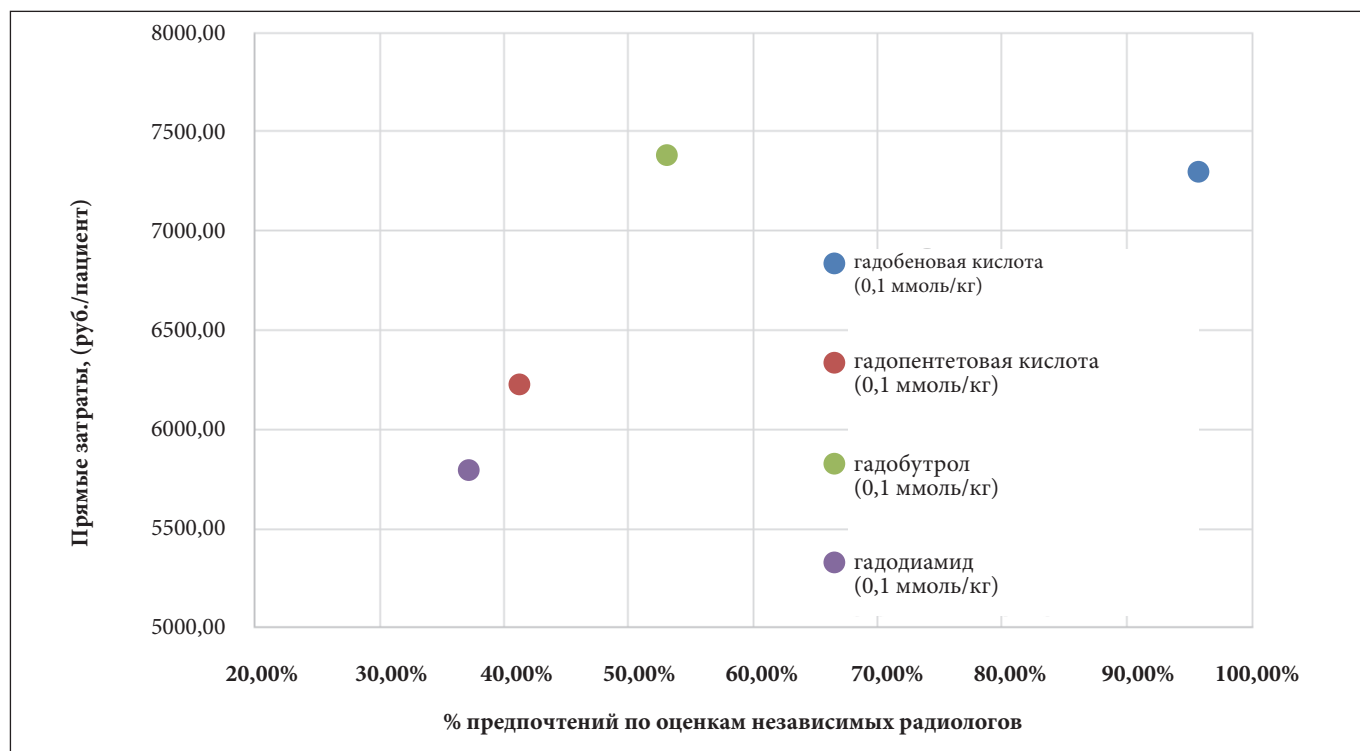


Рис. 3. Сравнимые режимы болюсного внутривенного контрастирования при МРТ ЦНС

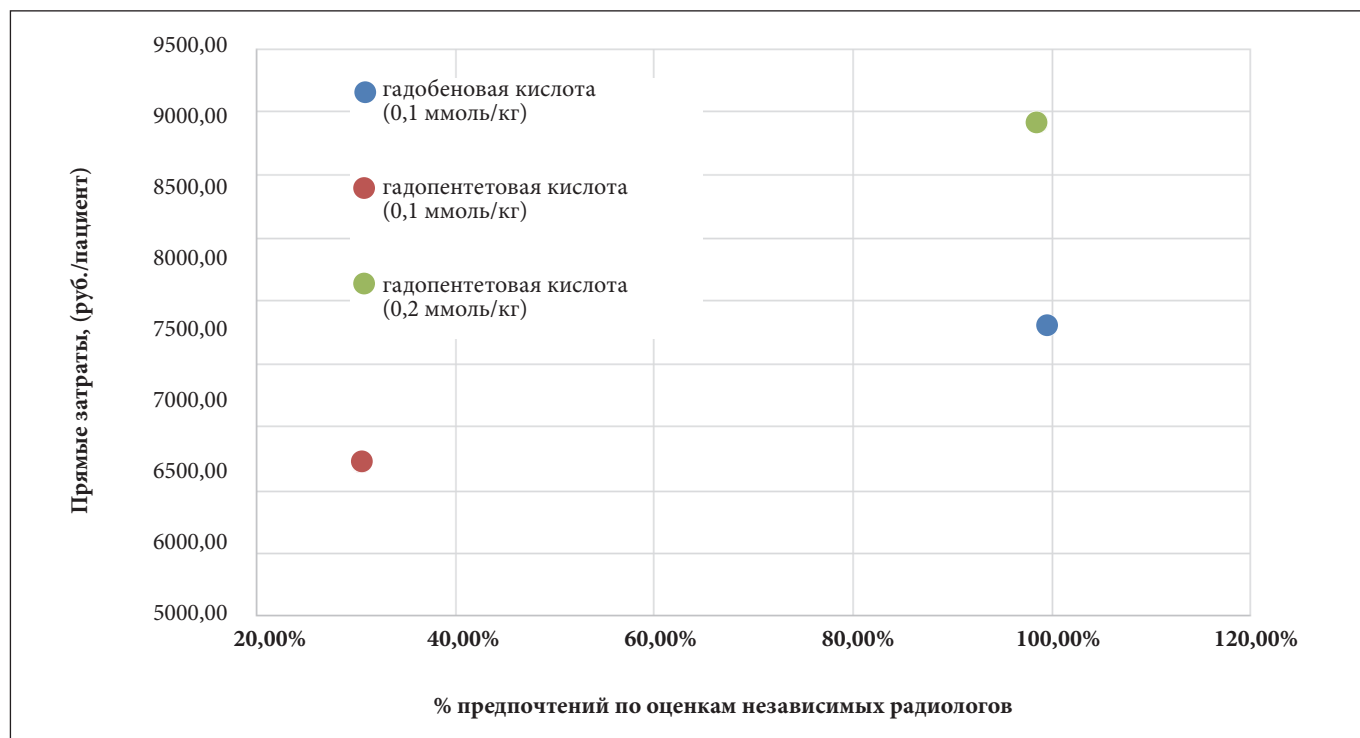


Рис. 4. Сравнимые режимы болюсного внутривенного контрастирования при МР-ангиографии

гадобеновой кислотой (0,05 ммоль/кг) составляет 5 419,26 руб./пациент, а гадобутрола (0,1 ммоль/кг) — 7 394,14 руб./пациент. Таким образом, с использованием гадобеновой кислоты возможно получить изображения одинакового качества при снижении затрат на 36,4%.

МРТ печени

В прямом сравнительном исследовании *Park Y. et al.* приводятся результаты сравнения качества контрастирования при использовании гадобеновой кислоты (0,05 ммоль/кг) и гадоксетовой кислоты (0,025 ммоль/кг). Авторы исследования не обнаружили различий в качестве контрастирования ни в динамическую, ни в гепатоспецифическую фазу. Таким образом, эффективность гадобеновой кислоты (0,05 ммоль/кг) и гадоксетовой кислоты (0,025 ммоль/кг) можно принять равной, в то же время стоимость МРТ печени с применением гадобеновой кислоты на 64,6% ниже по сравнению с гадоксетовой кислотой (5 419,26 руб./пациент и 8 918,76 руб./пациент, соответственно). Гадобеновая кислота доминирует гадоксетовую кислоту при МРТ печени.

Анализ чувствительности

Вероятностный анализ чувствительности был выполнен путём многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность, а также стоимость контрастных препаратов для проверки устойчивости результатов к изменениям вход-

ных параметров. Результаты проведённого анализа чувствительности полностью подтверждают выводы исследования.

Анализ влияния на бюджет

Анализ влияния на бюджет позволяет сравнить затраты бюджета системы здравоохранения при использовании различных технологий здравоохранения и лекарственных средств. В РФ в 2012 г. выполнено всего 157 159 МРТ с контрастированием [31]. Доля исследований ЦНС составляет 45,8%, исследований сосудов — 2,4%, исследований брюшной полости — 3,8%. Доля рынка гадопутрола составляет около 15% [30], гадоксетовую кислоту применяют только для исследований печени, поэтому её доля рынка составляет 100%. Таким образом, в РФ в 2012 г. всего было выполнено 10 796 исследований ЦНС (157 159 x 0,458 x 0,15) и 566 МР-ангиографий (157 159 x 0,024 x 0,15) с контрастированием гадопутролом, и 5 972 МРТ печени (157 159 x 0,038) с контрастированием гадоксетовой кислотой.

Как видно исходя из данных табл. 8, гадобеновая кислота в сравнении с гадопутролом и гадоксетовой кислотой позволяет экономить бюджетное финансирование, а на сэкономленные средства имеется дополнительная возможность выполнить с применением гадобеновой кислоты 133 МРТ ЦНС, 206 МР-ангиографий и 7 380 МРТ печени, без потери качества и диагностической точности получаемых изображений.

Таблица 8

Результаты анализа влияния на бюджет

Параметр	Гадобеновая кислота	Гадобутрол	Гадоксетовая кислота
МРТ ЦНС			
Доза	0,1	0,1	-
Количество исследований	10 796	10 796	-
Цена 1 исследования	7 304,22	7 394,14	-
Стоимость	78 856 359,12	79 827 135,44	-
Экономия бюджетных затрат	970 776,32	нет	-
Возможность дополнительно выполнить МРТ ЦНС на сэкономленные бюджетные средства	133	нет	-
МР-ангиография			
Доза	0,1	0,05	0,1
Количество исследований	566	566	566
Цена 1 исследования	7 304,22	5 419,26	7 394,14
Стоимость	4 134 188,52	3 067 301,16	4 185 083,24
Экономия бюджетных затрат	50 894,72	1 117 782,08	нет
Возможность дополнительно выполнить МР-ангиографию на сэкономленные бюджетные средства	7	206	нет
МРТ печени			
Доза	0,05	-	0,025
Количество исследований	5 972	-	5 972
Цена 1 исследования	5 419,26	-	12 116,48
Стоимость	32 363 820,72	-	72 359 618,56
Экономия бюджетных затрат	39 995 797,84	-	нет
Возможность дополнительно выполнить МРТ печени на сэкономленные бюджетные средства	7 380	-	нет

Обсуждение полученных данных

Впервые в российских экономических условиях был проведён анализ экономической целесообразности применения гадолиний содержащего контрастного препарата Мультихэнс для использования при МРТ ЦНС, МР-ангиографии и МРТ печени. Актуальность проблемы диктуется тем, что МРТ с контрастированием служит методом диагностики онкологических, сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний, которые вместе являются причиной инвалидности в РФ в более чем в 60% случаев. При методологии клинико-экономического анализа использованы отраслевые стандарты, применяемые в РФ. Был составлен перечень прямых затрат, а за эффективность при лечении была принята независимая оценка томограмм на основании количественных и качественных критериев медицинских изображений при МРТ. Согласно данным клинических исследований была построена клинико-экономическая модель. Пациенту, с подозрением на заболевание, требующее выполнения МРТ с контрастированием, проводили

МРТ ЦНС, МР-ангиографию или МРТ печени в зависимости от клинической необходимости. К прямым затратам относили стоимость МРТ без контрастирования, стоимость процедуры внутривенного введения контрастного препарата и стоимость контрастного препарата. Анализ эффективности затрат показал преимущество гадобеновой кислоты в сравнении с гадопентетовой кислотой, гадобутролом, гадодиамидом и гадоксетовой кислотой. По сравнению с гадопентетовой кислотой (0,1 ммоль/кг) и гадодиамидом (0,1 ммоль/кг) при МРТ ЦНС коэффициент эффективности затрат (CER) для гадобеновой кислоты был в 1,5-2 раза ниже (7 619,67 руб./пациент и 15 149,70 руб./пациент для гадобеновой кислоты (0,1 ммоль/кг) и гадопентетовой кислоты (0,1 ммоль/кг), соответственно), контрастирование гадобеновой кислотой было более эффективным и менее затратным в сравнении с гадобутролом. При МР-ангиографии использование гадобеновой кислоты (0,1 ммоль/кг) было экономически более целесообразным в сравнении с гадопентетовой кислотой в дозах 0,1 и 0,2 ммоль/кг, а при дозе гадобеновой

кислоты 0,05 ммоль/кг не уступало по качеству контрастирования гадобутиролу в дозе 0,1 ммоль/кг, при этом стоимость МР-ангиографии с использованием гадобеновой кислоты была ниже на 36,4% (гадобеновая кислота (0,05 ммоль/кг) — 5 419,26 руб./пациент, гадобутирол (0,1 ммоль/кг) — 7 394,14 руб./пациент). Эффективность контрастирования гадобеновой кислотой не отличалась от использования гадоксетовой кислоты, при этом первая оказалась дешевле более чем в два раза (гадобеновая кислота (0,05 ммоль/кг) — 5 419,26 руб./пациент, гадоксетовая кислота (0,025 ммоль/кг) — 12 116,48 руб./пациент). Меньшая стоимость при одинаковом или лучшем качестве контрастирования позволяет экономить бюджетное финансирование при использовании гадобеновой кислоты вместо гадобутирола и гадоксетовой кислоты. Так, анализ влияния на бюджет показал, что при МРТ ЦНС при использовании гадобеновой кислоты на сэкономленные средства можно дополнительно выполнить исследований с контрастированием 133 пациентам, при МР-ангиографии — 206 пациентам, а при МРТ печени — 7 380 пациентам.

Выводы и рекомендации

- Использование гадобеновой кислоты при МРТ ЦНС, МР-ангиографии и МРТ печени является экономически обоснованной и целесообразной стратегией.
- При МРТ ЦНС гадобеновая кислота в сравнении с гадопентетовой кислотой и гадодамином обладает наименьшим коэффициентом эффективности затрат, и доминирует гадобутирол.

- При МР-ангиографии гадобеновая кислота доминирует гадопентетовую кислоту и гадобутирол.
- При МРТ печени стоимость исследования с использованием гадобеновой кислоты в более чем 2 раза ниже по сравнению с гадоксетовой кислотой при одинаковом качестве и диагностической ценности получаемых изображений.
- Использование гадобеновой кислоты позволяет экономить бюджетное финансирование здравоохранения при МРТ ЦНС, МР-ангиографии и МРТ печени, что выражается в возможности на сэкономленные средства выполнить МРТ дополнительному количеству пациентов без увеличения затрат.

Ограничения исследования

В настоящем исследовании использовали данные об эффективности различных режимов контрастирования, полученные в результате клинических исследований. Повседневная клиническая практика в известной степени отличается от условий проведения РКИ. При определении прямых затрат в виду отсутствия данных было сделано допущение о том, что стоимость МРТ ЦНС, МР-ангиографии и МРТ печени без контрастирования является одинаковой, хотя известно, что эти исследования различаются по длительности их выполнения и сложности. Указанное ограничение не может оказывать существенного влияния на результаты проведенного анализа, т.к. относится в равной степени к каждому из сравниваемых контрастных препаратов.

Литература

1. Основы лучевой диагностики и терапии: национальное руководство / гл. ред. тома акад. РАМН С.К. Терновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 992 с. (Серия «Национальные руководства по лучевой диагностике и терапии» / гл. ред.
2. Федеральная служба государственной статистики России. [Электронный ресурс]. URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/demo24.xls. Дата обращения 27.03.2014 г.
3. *Thomsen H.S., Morcos S.K., Almén T., et al.* Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *EurRadiol.* 2013;23(2):307-18.
4. Министерства Здравоохранения Российской Федерации. приказ №163 от 27.05.2011. Об утверждении отраслевого стандарта «клинико-экономические исследования. Общие положения».
5. *Knopp M.V., Runge V.M., Essig M., et al.* Primary and secondary brain tumors at MR imaging: bicentric intraindividual crossover comparison of gadobenatadimeglumine and gadopentetadimeglumine. *Radiology.* 2004;230(1):55-64.
6. *Rowley H.A., Scialfa G., Gao P.Y., et al.* Contrast-enhanced MR imaging of brain lesions: a large-scale intraindividual crossover comparison of gadobenatadimeglumine versus gadodiamide. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(9):1684-91.
7. *Maravilla K.R., Maldjian J.A., Schmalfuss I.M., et al.* Contrast enhancement of central nervous system lesions: multicenter intraindividual crossover comparative study of two MR contrast agents. *Radiology.* 2006;240(2):389-400.
8. *Seidl Z., Vymazal J., Mechl M., et al.* Does higher gadolinium concentration play a role in the morphologic assessment of brain tumors? Results of a multicenter intraindividual crossover comparison of gadobutrol versus gadobenatadimeglumine (the MERIT Study). *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(6):1050-8.
9. *Colosimo C., Demaerel P., Tortori-Donati P., et al.* Comparison of gadobenatadimeglumine (Gd-BOPTA) with gadopentetadimeglumine (Gd-DTPA) for enhanced MR imaging of brain and spine tumours in children. *PediatrRadiol.* 2005;35(5):501-10.
10. *Gerretsen S.C., le Maire T.F., Miller S., et al.* Multicenter, double-blind, randomized, intraindividual crossover comparison of gadobenatadimeglumine and gadopentetadimeglumine for MR angiography of peripheral arteries. *Radiology.* 2010;255(3):988-1000.
11. *Wang J., Yan F., Liu J., et al.* Multicenter, intra-individual comparison of single dose gadobenatadimeglumine and double dose gadopentetadimeglumine for MR

- angiography of the peripheral arteries (the Peripheral VALUE Study). *J MagnReson Imaging*. 2013;38(4):926-37.
12. Achenbach M., Figiel J.H., Burchelko M., et al. Prospective comparison of image quality and diagnostic accuracy of 0.5 molar gadobenatimeglumine and 1.0 molar gadobutrol in contrast-enhanced run-off magnetic resonance angiography of the lower extremities. *J MagnReson Imaging*. 2010;32(5):1166-71.
 13. Prokop M., Schneider G., Vanzulli A., et al. Contrast-enhanced MR Angiography of the renal arteries: blinded multicenter crossover comparison of gadobenatimeglumine and gadopentetateimeglumine. *Radiology*. 2005;234(2):399-408.
 14. Brismar T.B., Dahlstrom N., Edsberg N., et al. Liver vessel enhancement by Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA: a comparison in healthy volunteers. *ActaRadiol*. 2009;50(7):709-15.
 15. Park Y., Kim S.H., Kim S.H., et al. Gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced MRI versus gadobenatimeglumine (Gd-BOPTA)-enhanced MRI for preoperatively detecting hepatocellular carcinoma: an initial experience. *Korean J Radiol*. 2010;11(4):433-40.
 16. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи). Под ред. Воробьева П.А. 2004, Ньюдиамед: М. 404 с.
 17. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. Под ред. Белоусов Ю.Б. 2000, М.: Общество клинических исследователей. 579 с.
 18. Gold M.R. Cost-effectiveness in Health and Medicine. 1996, New York: Oxford University Press. 425.
 19. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoeconomics. 2004: Elsevier Health Sciences. 216.
 20. Оценка медицинских технологий, Рекомендации 2013 г. Под общей редакцией Белоусова Ю.Б. М.: Издательство ОКИ. — 2013.-40 с.
 21. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. — 2011.- 4(1). — С. 7-13.
 22. Brosa M. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics. Spanish Research Articles*. 2005; 2 (2): 65-78.
 23. Josephine A. Mauskopf et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices — Budget Impact Analysis. *Value in Health*. 2007; 10(5): 336-347.
 24. Sherlock F.G., Parker J.R., Pirovano G., et al. Safety characteristics of gadobenatimeglumine: clinical experience from intra- and interindividual comparison studies with gadopentetateimeglumine. *J MagnReson Imaging*. 2006;24(6):1378-85.
 25. Schneider G., Schürholz H., Kirchin M.A., et al. Safety and adverse effects during 24 hours after contrast-enhanced MRI with gadobenatimeglumine (MultiHance) in children. *PediatrRadiol*. 2013;43(2):202-11.
 26. Генеральное тарифное соглашение ОМС, г. Санкт-Петербург, [Электронный ресурс], URL: http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338.
 27. Цены на медицинские услуги СПб ГУЗ «Городская покровская больница». 2014 г. [Электронный ресурс], URL: <http://www.pokrov.spb.ru/stoimostq-uslug.html>.
 28. Прайс-лист производителя ЗАО «Имэкс».
 29. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Электронный ресурс], URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
 30. Официальный сайт Российской Федерации в сети Интернет для размещения информации о размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг. Данные мониторинга открытых аукционов за 2013 г. [Электронный ресурс], URL: <http://www.zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>.
 31. Тюрин И.Е. Лучевая диагностика в РФ — 2012 г. Материалы конференции «Радиология 2013».

Оценка экономической целесообразности применения контрастного средства Йомерон при чрескожных коронарных вмешательствах

Колбин А.С.^{1,2}, Виллюм И.А.²

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

² — Санкт-Петербургский государственный университет

Резюме. Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ — ангиография и стентирование) невозможны без использования рентгеноконтрастных средств. Эффективность контрастного усиления определяется прежде всего концентрацией йода, тогда как безопасность препаратов различается. Целью настоящего исследования была экономическая оценка применения Йомерона (Бракко Имаджинг, С.п.А., Италия) у пациентов с острыми формами ишемической болезни сердца при выполнении им ЧКВ. В работе использовали анализ эффективности затрат, анализ минимизации затрат, анализ чувствительности и анализ влияния на бюджет. Было показано, что использование Йомерона является экономически целесообразным по сравнению с йодиксанолом, йогексолом, йопромидом и йоверсолом.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, контрастный препарат, оценка медицинских технологий, анализ эффективности затрат, анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет

Assessment of the economic evaluation of the contrast agent Iomeron in percutaneous coronary intervention

Kolbin A.S.^{1,2}, Vilium I.A.²

¹ — First Saint-Petersburg Pavlov State Medical University

² — Saint-Petersburg State University

Summary. Percutaneous coronary intervention (PCI — angiography and stent placement) aren't possible without X-ray contrast agents. Contrast enhancement depends on the iodine concentration, while the safety of particular contrast agents differs. The aim of the study is to conduct health economic evaluation of Iomeron (Bracco Imaging S.p.A., Italy) in patients with acute coronary artery disease treating with PCI. The cost-effectiveness analysis, cost-minimization analysis, sensitivity analysis and budget impact analysis were used. In results, we can say that Iomeron is cost-effective comparing to iodixanol, iohexol, iopromide and ioversol.

Key words: percutaneous coronary intervention, X-ray contrast agent, health technology assessment, cost-effectiveness analysis, cost-minimization analysis, budget impact analysis

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им И.П. Павлова; Санкт-Петербургский государственный университет; тел. +7 (921) 759-04-49; e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Актуальность

Известно, что чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является ведущим методом диагностики и лечения острых форм ишемической болез-

ни сердца (ИБС), в частности инфаркта миокарда, и позволяет непосредственно после выявления стенозов коронарных артерий производить баллонную ангиопластику или постановку стента в месте стеноза для восстановления коронарного кровотока [1].

Актуальность выполнения такого рода вмешательств крайне высока, так как по данным Росстата в 2012 г. в Российской Федерации (РФ) от заболеваний системы кровообращения умерло 1 055 592 человека. Нельзя так же забывать, что ИБС остается лидирующей причиной инвалидности [2].

Проведения ангиографии и стентирования без использования рентгеноконтрастных средств (РКС) невозможно. Поскольку все РКС являются йодсодержащими, то качество получаемых изображений зависит от используемой концентрации йода и скорости введения контраста. Последнее в свою очередь определяет и изменяет врач непосредственно во время процедуры в зависимости от особенностей патологического процесса [1]. Таким образом, качество изображений следует признать равным при использовании одинаковых концентраций контрастных веществ. Основные различия сравниваемых РКС лежат в области безопасности их применения. Согласно рекомендациям Европейского общества урогенитальных радиологов (ESUR — European Society of Urogenital Radiology), выделяют три типа нежелательных явлений (НЯ) при применении йодсодержащих контрастных средств [3]:

- острые реакции (наблюдаются в период до 1 часа после введения), являются по своей природе анафилактическими реакциями, ввиду быстрой скорости их развития должны быть купированы врачом-анестезиологом, обеспечивающим проведение вмешательства. Затраты системы здравоохранения на купирование таких реакций включены в стоимость самой процедуры ангиографии со стентированием;

- поздние реакции (наблюдаются в период от 1 часа до 1 недели), проявляются появлениями на коже различного рода высыпаний и крайне редко бывают тяжёлыми, купируются самостоятельно или в амбулаторном порядке с использованием симптоматической терапии. Затраты на купирование таких реакций в виду их особенностей не могут быть отнесены к затратам системы здравоохранения, и поэтому в настоящем исследовании не рассматриваются;
- отсроченные реакции (наблюдаются в период более 1 недели), являются следствием токсического действия контрастного вещества на органы и ткани. Наиболее частой отсроченной реакцией является контраст-индуцированная острая почечная недостаточность (или КИН — контраст-индуцированная нефропатия), которая проявляется повышением уровня сывороточного креатинина на 2-3 день после введения контрастного вещества на более чем 0,5 мг/дл (44,2 мкмоль/л) или на более чем 25% от исходного уровня, при отсутствии других причин, способных вызвать почечную недостаточность.

Проведённые клинические исследования с участием более 7500 пациентов показали, что эпизод КИН усугубляет имеющуюся почечную недостаточность, а частота кардиоваскулярных осложнений и рецидивов у пациентов, перенёсших КИН, достоверно выше по сравнению с теми, у кого КИН не наблюдали [4, 5] (табл. 1.). Было также отмечено, что частота смертельных исходов в течение 1 года после рентгенэндоваскулярного вмешательства выше у пациентов, перенёсших КИН. (табл. 2.).

Таблица 1

Частота осложнений у пациентов, перенёсших и не перенесших КИН, %

Осложнение	Группа КИН [4]	Группа без КИН [4]
Выполнение аорто-коронарного шунтирования (АКШ)	2,40	0,70
Острый инфаркт миокарда (ОИМ)	6,80 [5]	2,20 [5]
Тяжёлая аритмия	11,10	1,50
Шок	13,00	3,10
Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)	4,50 [5]	2,40 [5]
Острый респираторный дистресс синдром (ОРДС)	9,40	0,70
Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА)	1,20	0,10
Желудочно-кишечное кровотечение	4,30	1,20
Сердечная недостаточность	23,70 [5]	10,50 [5]

Таблица 2

Вероятность не наступления смерти в течение 1 года после коронарной ангиографии и стентирования [6]

Пациенты	Месяцы					Средняя продолжительность жизни, мес.
	0	3	6	9	12	
с КИН	1,0	0,89	0,84	0,79	0,69	10,47
без КИН	1,0	0,97	0,95	0,94	0,84	11,58

Цель исследования

Целью настоящего исследования стала оценка клинико-экономической эффективности и безопасности применения йомепрола в сравнении с йогексолом, йодиксанолом, йопромидом и йоверсолом при выполнении пациентам ЧКВ (коронарной ангиографии и стентирования).

Методология

При проведении клинико-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования» применяемые в РФ [7]. Исследование было проведено с точки зрения системы здравоохранения, т.е. учитывали только прямые медицинские затраты (DC — Direct Costs), такие как стоимость ангиографического исследования со стентированием, стоимость контрастного средства и курса лекарственной терапии, направленного на коррекцию НЯ, возникающих на фоне применения РКС. За эффективность (Ef) при использовании контрастных средств была взята действенность, т.е. эффект (efficacy), полученный в условиях клинических исследований. В связи с этим, был проведён систематический анализ данных литературы по применению йомепрола, йогексолола, йодиксанолола, йопромидола и йоверсолола при коронарной ангиографии. С учётом отсутствия разницы в качестве контрастирования между сравниваемыми РКС при их использовании в одинаковых концентрациях в анализ были включены исследования по изучению НЯ. Нами было обнаружено более 40 клинических прямых сравнительных исследований различных РКС между собой, которые существенно различаются по методологии их выполнения, критериям оценки и базовым характеристикам включённых в них пациентов. Для учёта всех этих различий в последующий анализ нами был отобран один мета-анализ (2014 г.), методология которого позволяет учитывать различия большого количества отдельных клинических исследований [8]. Частота развития КИН при использовании различных контрастных средств приведена в табл. 3.

В результате, в качестве критериев эффективности рассматривали среднюю годовичную продолжительность жизни пациента (мес.) [4, 5, 8].

Применяли анализ эффективности затрат с расчётом коэффициента эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER) и инкрементального коэффициента эффективности затрат (incremental cost-effectiveness ratios — ICER's) [9-13]. Результаты, полученные в исследовании, были оценены отно-

сительно такого показателя, как «порог готовности общества платить» (порог клинико-экономической целесообразности — cost-effectiveness threshold), который в свою очередь рассчитывают, как трёхкратный внутренний валовой продукт на душу населения [14]. Результаты, полученные после проведения анализа затраты-эффективность, также применяли для выполнения анализа влияния на бюджет [15, 16].

Структура моделей

Была построена экономическая модель для моделирования затрат и эффективности при коронарной ангиографии и стентировании (рис. 1). Модель анализа решений была построена таким образом, что в каждой из ветвей модели были проанализированы прямые затраты и эффективность в группе из 100 пациентов с последующим расчётом затрат для одного пациента. Модель начинали с выбора РКС в определённой дозе (гЙ — грамм йода) и в соответствующем дозе объёме (мл).

Источники данных для математического моделирования

Оценочная модель определяла стоимость коронарной ангиографии и стентирования, стоимость контрастного препарата, стоимость купирования КИН и затраты на терапию осложнений. В качестве критерия эффективности рассматривали среднюю продолжительность жизни в течение года после проведения коронарной ангиографии и стентирования (табл. 4).

Как видно, исходя из данных табл. 4, эффективности сравниваемых РКС практически не различаются. Большинство пациентов после перенесённой коронарной ангиографии и стентирования проживают более 1 года. Различия сравниваемых средств обусловлены смертностью в течение первого года после эндоваскулярного вмешательства и частотой КИН, как независимого фактора риска раннего смертельного исхода после ЧКВ [4-7].

К прямым затратам относили следующие стоимости:

- ЧКВ без учёта стоимости РКС;
- РКС;
- купирования КИН;
- лечения осложнений после ЧКВ.

Согласно Генерального тарифного соглашения ОМС стоимость услуги «Коронарная ангиопластика со стентированием одной коронарной артерии одним стентом» составляет 139 518,30 руб. [17]. Частота возникновения и стоимость купирования КИН и осложнений ЧКВ в группах сравнения приведены в табл. 5.

Таблица 3

Частота КИН при применении йомепрола, йодиксанола, йогексола, йопромид, йоверсола

Рентгеноконтрастное средство	Частота КИН, % [8]	ДИ (95%) [8]
Йомепрол	4,5	0,8-19,3
Йодиксанол	5,7	2,2-13,9
Йогексол	7,5	2,2-22,4
Йопромид	6,7	2,5-16,6
Йоверсол	6,0	2,1-16,4

Примечание. ДИ (95%) — 95% доверительный интервал.

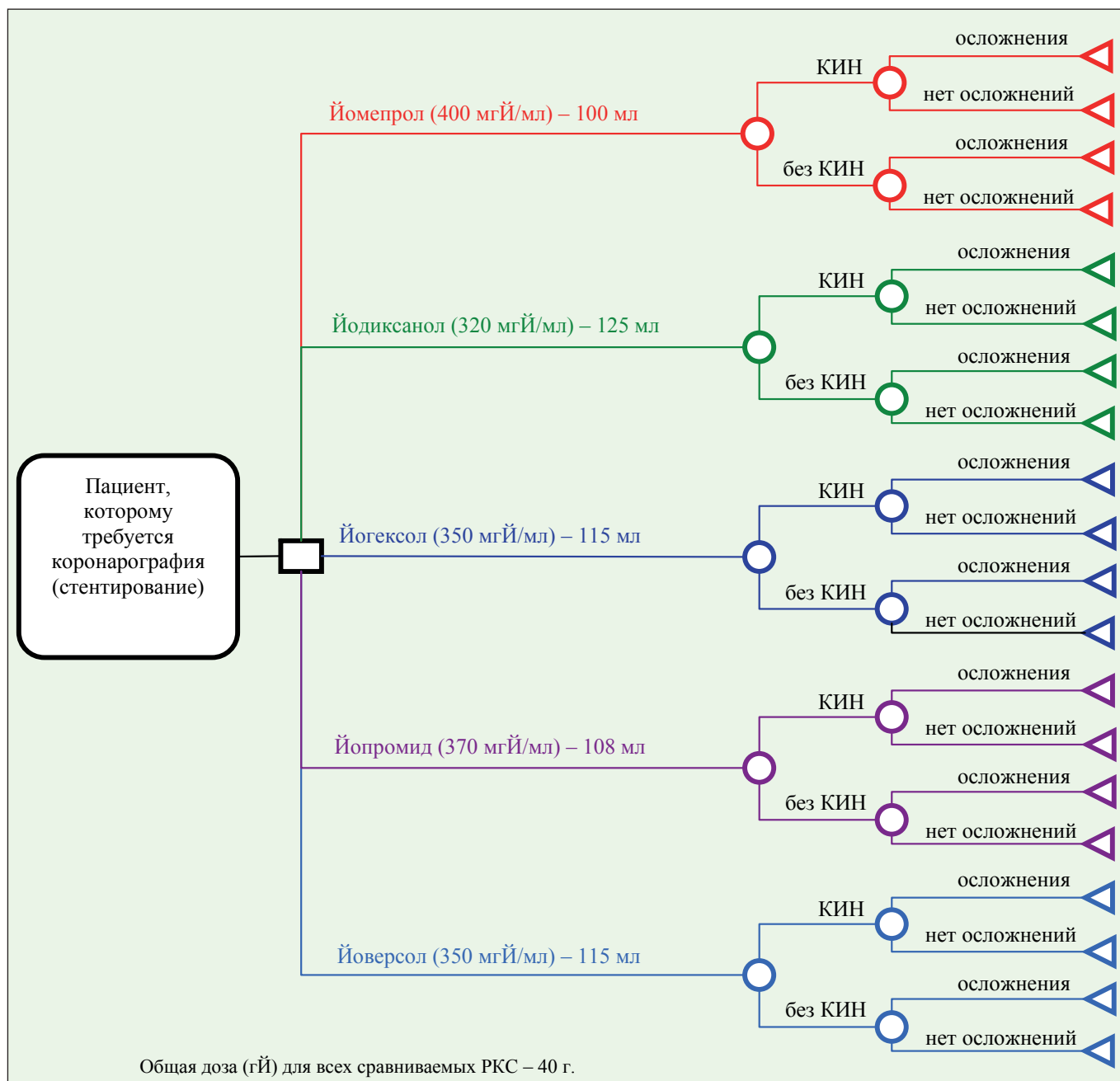


Рис. 1. Модель анализа решений для экономической оценки применения йомепрола при коронарной ангиографии и стентировании

Таблица 4

Эффективности сравниваемых рентгеноконтрастных средств

Рентгено-контрастный препарат	Пациенты [7]	Месяцы [6]					Средняя продолжительность жизни (мес.)
		0	3	6	9	12	
Йомепрол	с КИН	4,50	3,87	3,77	3,57	3,10	11,54
	без КИН	95,50	93,06	90,79	89,56	80,19	
Йодиксанол	с КИН	5,70	4,90	4,78	4,53	3,93	11,53
	без КИН	94,30	91,89	89,65	88,44	79,19	
Йогексол	с КИН	11,20	9,63	9,38	8,89	7,72	11,46
	без КИН	88,80	86,53	84,42	83,28	74,57	
Йопромид	с КИН	6,90	5,93	5,78	5,48	4,76	11,51
	без КИН	93,10	90,72	88,50	87,31	78,18	
Йоверсол	с КИН	6,00	5,16	5,03	4,76	4,14	11,52
	без КИН	94,00	91,59	89,36	88,16	78,93	

Таблица 5

Частота возникновения и стоимость купирования КИН и осложнений ЧКВ в группах сравнения

Осложнение	Стоимость, руб. [17]	Частота, %									
		Йомепрол		Йодиксанол		Йогексол		Йопромид		Йоверсол	
		с КИН	без КИН	с КИН	без КИН	с КИН	без КИН	с КИН	без КИН	с КИН	без КИН
КИН	75 260,00	4,50	95,50	5,70	94,3	11,20	88,80	6,90	93,1	6,00	94,00
АКШ	182 854,70	0,11	0,67	0,14	0,66	0,27	0,62	0,17	0,65	0,14	0,66
ОИМ	115 623,00	0,31	2,10	0,39	2,07	0,76	1,95	0,47	2,05	0,41	2,07
ТА	26 035,20	0,50	1,43	0,63	1,41	1,24	1,33	0,77	1,40	0,67	1,41
Шок	42 227,10	0,59	2,96	0,74	2,92	1,46	2,75	0,90	2,89	0,78	2,91
ОНМК	157 770,20	0,20	2,29	0,26	2,26	0,50	2,13	0,31	2,23	0,27	2,26
ОРДС	30 363,90	0,42	0,67	0,54	0,66	1,05	0,62	0,65	0,65	0,56	0,66
ТЭЛА	35 000,00	0,05	0,10	0,07	0,09	0,13	0,09	0,08	0,09	0,07	0,09
ЖКК	35 529,60	0,19	1,15	0,25	1,13	0,48	1,07	0,30	1,12	0,26	1,13
СН	34 924,80	1,07	10,03	1,35	9,90	2,65	9,32	1,64	9,78	1,42	9,87

Примечания: КИН — контраст-индуцированная нефропатия; АКШ — аорто-коронарное шунтирование; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ТА — тяжёлая аритмия; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОРДС — острый респираторный дистресс синдром; ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии; ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение; СН — сердечная недостаточность.

Результаты

В результате исследования были рассчитаны суммарные прямые затраты системы здравоохранения при выполнении ЧКВ пациентам с острой формой ИБС (рис. 2).

Как видно, исходя из данных рис. 2, затраты на РКС составляют от 1,27% (йогексол) до 3,38% (йодиксанол) от стоимости ангиографии и стентирования. Наименьшие прямые затраты на выполнение ЧКВ наблюдаются при использовании йомепрола (160 703,88 руб.), а наибольшие — йодиксанола (166 757,87 руб.). Однако, сравниваемые схемы использования РКС различаются не только суммарными прямыми затратами, но их эффективностью (табл. 2).

Исследуемые режимы контрастирования в координатах затраты/эффективность приведены на рис. 3.

Как видно, исходя из данных рис. 3, стратегия йомепрол доминирует все остальные РКС, т.к. является наиболее эффективной и наименее затратной. Однако, разница эффективности сравниваемых стратегий крайне невелика, что позволяет в настоящем исследовании при допущении равной эффективности всех сравниваемых средств вместо анализа эффективности затрат (СЕА — cost effectiveness analysis) использовать анализ минимизации затрат (СМА — cost minimization analysis). По результатам СМА-анализа наименее затратной является стратегия йомепрол.

Таблица 6

Стоимость рентгеноконтрастных препаратов (общая доза йода — 40 г.)

Рентгеноконтрастные средства		Форма выпуска	Цена, руб.*	Объём, мл	Стоимость, руб.
МНН	Торговое наименование				
йомепрол	Йомерон	раствор для внутрисосудистого введения, 400 мг йода/мл, 100 мл, №1	2 926,00 [18]	100	2 926,00
йодиксанол	Визипак	раствор для инъекций 320мг йода/мл, 50мл, №10	22 277,97 [20]	125	5 569,49
йогексол	Омнипак	раствор для инъекций 350 мг йода/мл, 200 мл №10	36 834,11 [19]	115	2 117,96
йопромид	Ультравист	раствор для инъекций 370 мг йода/мл, 200 мл №10	57 191,32 [19]	108	3 088,33
йоверсол	Оптирей	раствор для внутривенного и внутриаптериального введения, 350 мг йода/мл, 100 мл №1	2 631,31 [20]	115	3 026,01

Примечание. * — с учётом торговой надбавки 12% и 10% НДС.

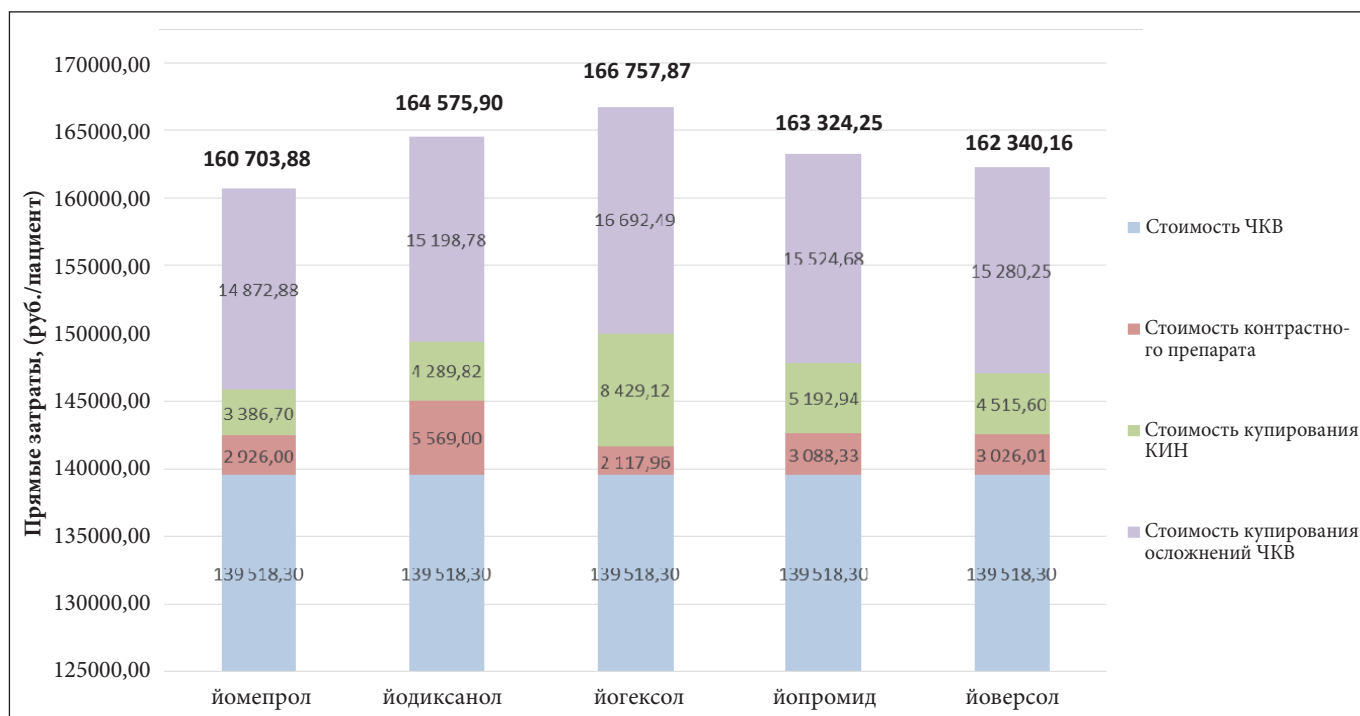


Рис. 2. Структура прямых затрат системы здравоохранения при ЧКВ пациенту с острой формой ИБС

Затраты на использование йомепрола ниже по сравнению с йодиксанолом, йогексолом, йопромидом и йоверсолом на 2,41%, 3,77%, 1,63% и 1,02%, соответственно.

Суммарные прямые затраты и показатели эффективности каждого из сравниваемых РКС и коэффициенты эффективности затрат (CER) приведены в табл. 7.

Как видно, исходя из данных рис. 3 и табл. 7, йомепрол характеризуется максимальной эффективностью и минимальными прямыми затратами, т.е. доминирует все другие РКС. Йомепрол также характеризуется наименьшим коэффициентом эффектив-

ности затрат, который в данном случае отражает стоимость одного месяца жизни после выполнения ЧКВ.

Анализ чувствительности

Вероятностный анализ чувствительности был выполнен путём многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность РКС, а также их стоимость для проверки устойчивости результатов к изменениям входных параметров. Результаты проведённого анализа чувствительности полностью подтверждают выводы исследования.

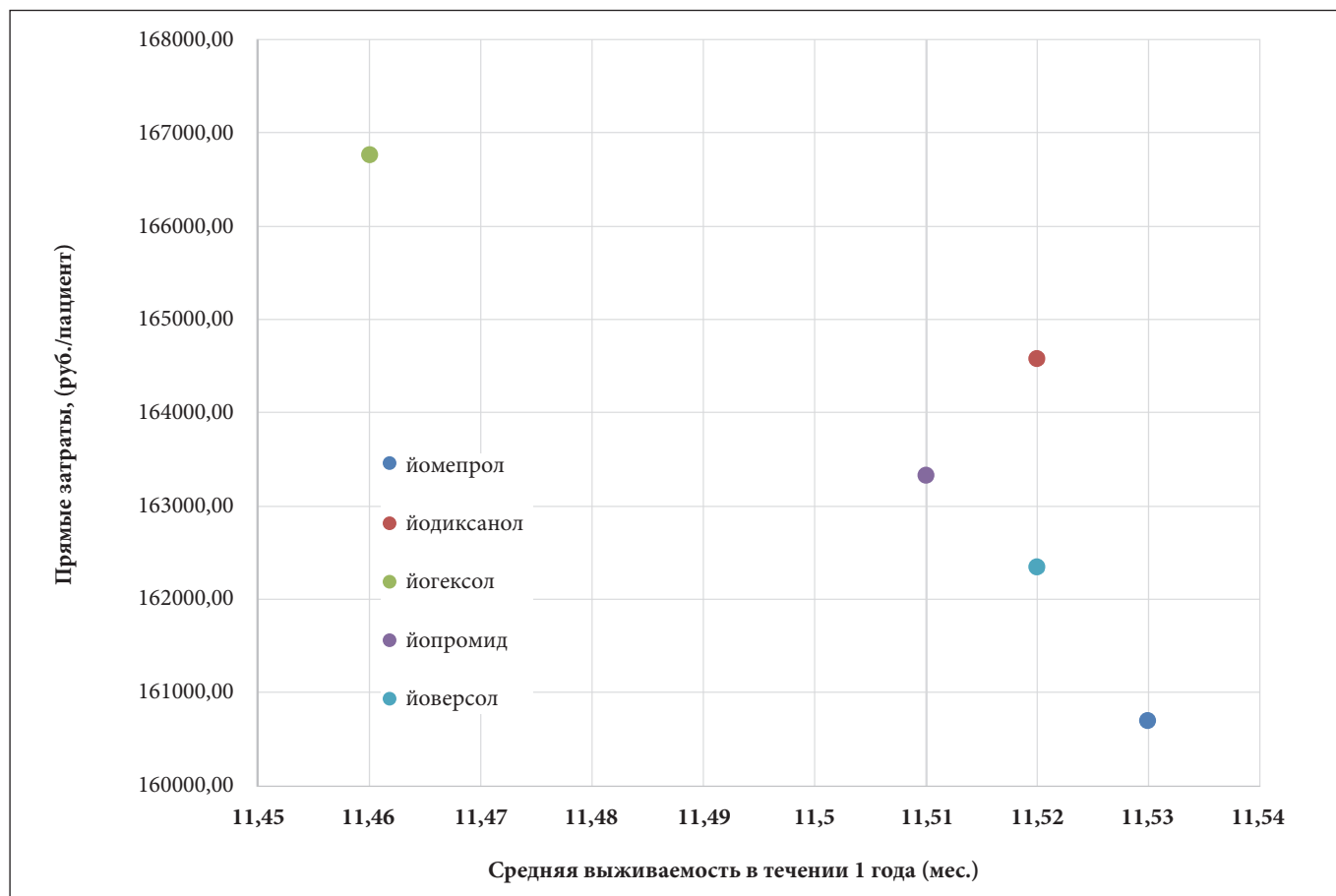


Рис. 3. Сравнимые режимы контрастирования при ЧКВ у пациента с острой формой ИБС

Таблица 7

Прямые затраты, показатели эффективности применения рентгеноконтрастных средств при ЧКВ и коэффициенты эффективности затрат (CER)

Рентгеноконтрастные средства	Прямые затраты (руб.)	Критерии эффективности, мес.	CER, руб./пациент
Йомепрол	160 703,88	11,53	13 937,89
Йодиксанол	164 575,90	11,52	14 286,10
Йогексол	166 757,87	11,46	14 551,30
Йопромид	163 324,25	11,51	14 189,77
Йоверсол	162 340,16	11,52	14 092,03

Анализ влияния на бюджет

Анализ влияния на бюджет позволяет сравнить затраты бюджета системы здравоохранения при использовании различных технологий здравоохранения и лекарственных средств. В РФ в 2012 г. выполнено всего 720 972 рентгеноэндоваскулярных процедуры (лечебных и диагностических) из которых 20% (144 959) составили лечебные внутрисосудистые рентгеноэндоваскулярные вмешательства [31]. Любое лечебное эндоваскулярное вмешательство подразумевает баллонную ангиопластику или стентирование, в чём и заключается его лечебный

эффект восстановления просвета сосуда [1]. Результаты анализа влияния на бюджет использования йомепрола в группе из 100 пациентов вместо других рентгеноконтрастных средств приведены в табл. 8.

Как видно, исходя из данных табл. 8, использование йомепрола позволяет осуществить экономию бюджетного финансирования в пределах от 163 тыс. руб. до 605 тыс. руб. на 100 пациентов, а на сэкономленные средства имеется возможность выполнить с применением йомепрола от 1,0 до 3,8 лечебных внутрисосудистых рентгеноэндоваскулярных вмешательств, что приведёт к росту числа таких операций на 1,0-3,8% без дополнительного бюджетного финансирования.

Таблица 8

Результаты анализа влияния на бюджет

Параметр	Йомепрол	Йодиксанол	Йогексол	Йопромид	Йоверсол
Количество лечебных эндоваскулярных вмешательств	100				
Затраты на 1 вмешательство, руб.	160 703,88	164 575,90	166 757,87	163 324,25	162 340,16
Общая стоимость, руб.	16 070 388,00	16 457 590,00	16 675 787,00	16 332 425,00	16 234 016,00
Экономия бюджетных затрат, руб.	-	387 202,00	605 399,00	262 037,00	163 628,00
Возможность дополнительно выполнить ЧКВ на сэкономленные бюджетные средства	-	2,4	3,8	1,6	1,0

Обсуждение полученных данных

Впервые в российских экономических условиях был проведён анализ экономической целесообразности применения Йомерона у пациентов с острыми формами ИБС при выполнении им ЧКВ. Актуальность проблемы диктуется тем, что сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующей причиной инвалидности и смертности во всём мире. При методологии клинико-экономического анализа использованы отраслевые стандарты, применяемые в РФ. Был составлен перечень прямых затрат, а за эффективность при лечении была принята средняя продолжительность жизни в течение 1 года после ЧКВ. Согласно данным клинических исследований была построена клинико-экономическая модель. Пациенту с острой формой ИБС проводили коронарную ангиопластику со стентированием. Анализ эффективности затрат и анализ минимизации затрат показали преимущество йомепрола в сравнении с йодиксанолом, йогексолом, йопромидом и йоверсолом. По результатам анализа минимизации затрат наименее затратной является стратегия йомепрола. Затраты на использование йомепрола ниже по сравнению с йодиксанолом, йогексолом, йопромидом и йоверсолом на 2,41%, 3,77%, 1,63% и 1,02%, соответственно. Меньшая стоимость при одинаковой или лучшей эффективности позволяет экономить бюджетное финансирование при использовании йомепрола в сравнении со всеми другими анализируемыми рентгеноконтрастными средствами. Так анализ влияния на бюджет показал, что использование йомепрола позволяет осуществить экономию бюджетного финансирования в пределах от 163 тыс. руб. до 605 тыс. руб., а на сэкономленные средства имеется дополнительная возможность выполнить с применением йомепрола от 1,0 до 3,8 лечебных

внутрисосудистых рентгеноэндоваскулярных вмешательств, что приведёт к росту числа таких операций на 1,0-3,8% без дополнительного бюджетного финансирования.

Выводы и рекомендации

1. Использование йомепрола при ЧКВ является экономически обоснованной и целесообразной стратегией.
2. Йомепрол доминирует все другие рентгеноконтрастные средства в виду наименьшей стоимости и наибольшей его эффективности.
3. Использование йомепрола позволяет экономить бюджетное финансирование здравоохранения при выполнении больным с острой формой ИБС рентгеноэндоваскулярных вмешательств, что выражается в возможности на сэкономленные средства увеличить число таких процедур на 1,0-3,8% без дополнительных бюджетных затрат.

Ограничения исследования

В настоящем исследовании использовали данные об эффективности, полученные в результате клинических исследований. Повседневная клиническая практика в известной степени отличается от условий проведения рандомизированных клинических исследований. Ввиду отсутствия объективных данных о долях рынка различных рентгеноконтрастных препаратов, применяемых в ангиографии, анализ влияния на бюджет проводили исходя из того, что доля рынка каждого сравниваемого препарата составляла бы 100%. Результаты реальной экономии бюджетного финансирования находятся в обозначенных в настоящем исследовании пределах.

Литература

1. Основы лучевой диагностики и терапии: национальное руководство / гл. ред. тома акад. РАМН С.К. Терновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 992 с. (Серия «Национальные руководства по лучевой диагностике и терапии» / гл. ред.
2. Федеральная служба государственной статистики России. [Электронный ресурс]. URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/demo24.xls. Дата обращения 27.03.2014 г.
3. Stacul F, van der Molen A.J., Reimer P. *Et al.* Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2011 Dec; 21(12):2527-41.
4. Rihal C.S., Textor S.C., Grill D.E., *et al.* Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2002;105(19):2259-64.
5. Watabe H., Sato A., Hoshi T., *et al.* Association of contrast-induced acute kidney injury with long-term cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with chronic kidney disease undergoing emergent percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2014; S0167-5273(14)00582-8.
6. Dangas G., Iakovou I., Nikolsky E. *et al.* Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol.* 2005 Jan 1; 95(1):13-9.
7. Министерства Здравоохранения Российской Федерации. приказ №163 от 27.05.2011. Об утверждении отраслевого стандарта «клинико-экономические исследования. Общие положения».
8. Biondi-Zoccai G., Lotrionte M., Thomsen H.S., *et al.* Nephropathy after administration of iso-osmolar and low-osmolar contrast media: evidence from a network meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014;172(2):375-80.
9. Под ред. Воробьева П.А. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи). 2004, Ньюдиамед: М. 404 с.
10. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. Под ред. Белоусов Ю.Б. 2000, М.: Общество клинических исследователей. 579с.
11. Gold M.R. Cost-effectiveness in Health and Medicine. 1996, New York: Oxford University Press. 425.
12. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoeconomics. 2004: Elsevier Health Sciences. 216.
13. Оценка медицинских технологий, Рекомендации 2013 г. Под общей редакцией Белоусова Ю.Б. М.: Издательство ОКИ. — 2013. — 40 с.
14. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. — 2011.- 4(1). — С. 7-13.
15. Brosa M. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics. Spanish Research Articles.* 2005; 2 (2): 65-78.
16. Josephine A. Mauskopf *et al* Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices — Budget Impact Analysis. *Value in Health.* 2007; 10(5): 336-347.
17. Генеральное тарифное соглашение ОМС, г. Санкт-Петербург, [Электронный ресурс], URL: http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338.
18. Прайс-лист производителя ЗАО «Имэкс».
19. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Электронный ресурс], URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>
20. Официальный сайт Российской Федерации в сети Интернет для размещения информации о размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг. Данные мониторинга открытых аукционов за 2013 г. [Электронный ресурс], URL: <http://www.zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>
21. Тюрин И.Е. Лучевая диагностика в РФ — 2012 г. Материалы конференции «Радиология 2013».

Анализ закупок лекарственных средств после вступления в силу закона о федеральной контрактной системе

Малаев М.Г.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований»

Резюме. По мнению авторов Федерального закона от 05.04.2013 №44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» введение новых правил организации и системы контроля в сфере закупок должно сопровождаться снижением расточительства и риска возникновения коррупционных схем за счёт повышения «прозрачности» проведения процедуры торгов. Выполненная работа показала, что до реализации возлагаемых на закон надежд ещё далеко, во всяком случае, в части закупок лекарственных средств.

Ключевые слова: федеральная контрактная система, закупки, лекарственные препараты, ФЗ №44

Analysis of drug purchases after the entry into force of the federal contract system

Malaev M.G.

Center of Pharmacoeconomics Research

Summary. According to the authors of the Federal Law of 05.04.2013 №44 -FZ «On the contract system in the procurement of goods, works and services for state and municipal needs» new rules of organization and control in procurement should be accompanied by a reduction of waste and the risk of corruption schemes by increasing the «transparency» of the bidding procedure. Performed work showed that before the implementation of the law imposed on hopes still far away, in any case, in terms of drug procurement.

Keywords: federal contract system, procurement, drugs, Federal Law №44

Автор, ответственный за переписку:

Малаев Михаил Георгиевич, к.м.н., formular-mal@yandex.ru, www.HealthEconomics.ru

Введение

С 1 января 2014 года на смену Федеральному закону от 21.07.2005 №94 «О размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг для государственных и муниципальных нужд» пришёл Федеральный закон от 05.04.2013 №44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» (далее — ФЗ №44). На новый закон возлагаются большие надежды по снижению уровня коррупционной составляющей и расточительства в сфере закупок за счёт прозрачности проведения процедуры торгов для контроля и обеспечения справедливости с точки зрения реальной конкуренции исполнителей.

По итогам встречи с членами Экспертного совета при Правительстве РФ по вопросу совершенствования общественного контроля государственных расходов, закупок и инвестиций, состоявшейся 5 сентября 2013 г., премьер-министр РФ Д.А. Медведев дал ряд поручений. При этом он особо подчеркнул, что

нужно учесть необходимость обеспечения мер информационной прозрачности, а также разработки механизмов стимулирования и поддержки развития некоммерческих общественных организаций, граждан и СМИ в их деятельности в указанной сфере [1].

Основным инструментом контроля проводимых закупок должен явиться анализ данных, размещаемых на Официальном сайте РФ для размещения информации о размещении заказов (www.zakupki.gov.ru). В скором времени предполагается введение Единой информационной системы в сфере закупок, под которой понимается совокупность информации, содержащейся в базах данных, информационных технологий и технических средств, обеспечивающих формирование, обработку, хранение такой информации, а также её предоставление с использованием официального сайта в информационно-телекоммуникационной сети Интернет.

Одной из законодательных новелл, позволяющих, по мнению разработчиков ФЗ №44, сократить риски коррупции в сфере госзакупок, является введение новых действующих лиц — «эксперта» и «экспертной

организации», т.е. людей, обладающих специальными познаниями, опытом, квалификацией в области науки, техники, искусства или ремесла [2].

На основе заключённого договора эксперт и экспертная организация призваны осуществлять деятельность по изучению и оценке предмета экспертизы, а также по подготовке экспертных заключений по поставленным заказчиком, участником закупки вопросам в случаях, предусмотренных законом. Требования, предъявляемые к экспертам и экспертным организациям, а также их деятельность регламентируется ст. 41 ФЗ №44. При проведении конкурсов в целях обеспечения экспертной оценки конкурсной документации, заявок на участие в конкурсах, осуществляемой в ходе проведения предквалификационного отбора участников конкурса, оценки соответствия участников конкурсов дополнительным требованиям заказчик вправе привлекать экспертов или экспертные организации (ст. 58 ФЗ №44). Вместе с тем для проверки предоставленных поставщиком (подрядчиком, исполнителем) результатов, предусмотренных контрактом, в части их соответствия условиям контракта заказчик не только может, но и обязан провести экспертизу (п. 3, ст. 94 ФЗ №44). Экспертиза результатов, предусмотренных контрактом, может проводиться заказчиком своими силами или к её проведению могут привлекаться эксперты, экспертные организации на основании контрактов, заключённых в соответствии с настоящим Федеральным законом.

Заказчик обязан привлекать экспертов, экспертные организации к проведению экспертизы поставленного товара, выполненной работы или оказанной услуги в случае, если закупка осуществляется у единственного поставщика (подрядчика, исполнителя), за исключением случаев, предусмотренных пунктами 1, 4 — 6, 8, 15, 17, 18, 22, 23, 26 и 27 ч. 1 ст. 93 ФЗ №44. Правительство Российской Федерации вправе определить иные случаи обязательного проведения экспертами, экспертными организациями экспертизы поставленных товаров, выполненных работ, оказанных услуг, предусмотренных контрактом. Для проведения экспертизы поставленного товара, выполненной работы или оказанной услуги эксперты, экспертные организации имеют право запрашивать у заказчика и поставщика (подрядчика, исполнителя) дополнительные материалы, относящиеся к условиям исполнения контракта и отдельным этапам исполнения контракта. Результаты такой экспертизы оформляются в виде заключения, которое подписывается экспертом, уполномоченным представителем экспертной организации и должны быть объективными, обоснованными и соответствующими законодательству Российской Федерации. В случае, если по результатам такой экспертизы установлены нарушения требований контракта, не препятствующие приёмке поставленного товара, выполненной рабо-

ты или оказанной услуги, в заключении могут содержаться предложения об устранении данных нарушений, в том числе с указанием срока их устранения.

Результаты отдельного этапа исполнения контракта, информация о поставленном товаре, выполненной работе или об оказанной услуге отражаются заказчиком в отчёте, размещаемом в единой информационной системе. К отчёту прилагаются заключение по результатам экспертизы отдельного этапа исполнения контракта, поставленного товара, выполненной работы или оказанной услуги и документ о приёмке таких результатов либо иной определённый законодательством Российской Федерации документ.

Заказчик вправе принять решение об одностороннем отказе от исполнения контракта при условии, если это было предусмотрено контрактом (ст. 95 ФЗ №44). При этом Заказчик вправе провести экспертизу поставленного товара, выполненной работы, оказанной услуги с привлечением экспертов или экспертных организаций до принятия решения об одностороннем отказе от исполнения контракта. Если заказчиком проведена экспертиза поставленного товара, выполненной работы или оказанной услуги с привлечением экспертов или экспертных организаций, решение об одностороннем отказе от исполнения контракта может быть принято заказчиком только при условии, что по результатам экспертизы поставленного товара, выполненной работы или оказанной услуги в заключении эксперта или экспертной организации будут подтверждены нарушения условий контракта, послужившие основанием для одностороннего отказа заказчика от исполнения контракта. Заказчик обязан отменить не вступившее в силу решение об одностороннем отказе от исполнения контракта, если нарушение условий контракта устранено в течение десятидневного срока с даты надлежащего уведомления поставщика (подрядчика, исполнителя), а заказчику компенсированы затраты на проведение. Информация о поставщике (подрядчике, исполнителе), с которым контракт был расторгнут в связи с односторонним отказом заказчика от исполнения контракта, включается в реестр недобросовестных поставщиков (подрядчиков, исполнителей).

Новый ФЗ №44 вводит также такую форму контроля, как аудит. Аудит в сфере закупок осуществляется Счётной палатой Российской Федерации, контрольно-счётными органами субъектов Российской Федерации, образованными законодательными (представительными) органами государственной власти субъектов Российской Федерации и контрольно-счётными органами муниципальных образований (в случае, если такие органы образованы в муниципальных образованиях), образованными представительными органами муниципальных образований. Органы аудита в сфере закупок в пре-

делах своих полномочий осуществляют анализ и оценку результатов закупок, достижения целей осуществления закупок, определённых в соответствии со ст. 13 ФЗ №44. Органы аудита в сфере закупок осуществляют экспертно-аналитическую, информационную и иную деятельность посредством проверки, анализа и оценки информации о законности, целесообразности, об обоснованности, о своевременности, об эффективности и о результативности расходов на закупки по планируемым к заключению, заключённым и исполненным контрактам. Органы аудита в сфере закупок устанавливают причины выявленных нарушений, подготавливают предложения, направленные на их устранение и на совершенствование контрактной системы в сфере закупок, а также размещают в единой информационной системе обобщённую и систематизированную информацию о реализации указанных предложений.

В соответствии с ФЗ №44 осуществляется также контроль в сфере закупок. Контроль в сфере закупок осуществляют: федеральный орган исполнительной власти, уполномоченный на осуществление контроля в сфере закупок, контрольный орган в сфере государственного оборонного заказа, органы исполнительной власти субъекта Российской Федерации, органы местного самоуправления муниципального района, органы местного самоуправления городского округа, уполномоченные на осуществление контроля в сфере закупок; федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий правоприменительные функции по кассовому обслуживанию исполнения бюджетов бюджетной системы Российской Федерации, финансовые органы субъектов Российской Федерации и муниципальных образований, органы управления государственными внебюджетными фондами; органы внутреннего государственного (муниципального) финансового контроля, определённые в соответствии с Бюджетным кодексом Российской Федерации. Контроль в сфере закупок осуществляется в отношении субъектов контроля (заказчики, контрактные службы, контрактные управляющие, комиссии по осуществлению закупок и их члены, уполномоченные органов, уполномоченные учреждения, специализированные организации, операторы электронных площадок) путём проведения плановых и внеплановых проверок.

Все процедуры, связанные с гражданским оборотом лекарственных средств, регламентируются отдельным Федеральным законом [3]. В связи с этим особенности приобретения лекарственных средств отдельно оговаривается в ФЗ №44. При осуществлении закупок лекарственных препаратов, включённых в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [4], отстранение участника закупки от участия в определении поставщика или отказ от заключения контракта с победителем определения поставщика может осуществляться

в любой момент до заключения контракта. В дополнение к прочим основаниям отстранения участника закупки или отказа от заключения контракта добавляется ещё два основания: если будет обнаружено, что не зарегистрирована предельная отпускная цена лекарственных препаратов или если предлагаемые цены превышают предельные отпускные цены (ст. 31 ФЗ №44).

В отдельной статье (ст. 33 ФЗ №44) прописаны правила описания объекта закупки заказчиком. Документация о закупке лекарственных средств должна содержать указание на международные непатентованные наименования лекарственных средств (МНН) или при отсутствии таких наименований — на химические или группировочные наименования. Заказчик вправе указывать торговые наименования лекарственных средств в двух случаях:

1. при закупке лекарственных средств, входящих в утверждённый Правительством Российской Федерации перечень лекарственных средств, закупка которых осуществляется в соответствии с их торговыми наименованиями;
2. при осуществлении закупок необходимых по жизненным показаниям для лечения конкретного больного лекарственных препаратов при наличии соответствующего решения врачебной комиссии.

В случае, если объектом закупки являются лекарственные средства, предметом одного контракта (одного лота) не могут быть лекарственные средства с различными МНН (при отсутствии МНН — с различными химическими, группировочными наименованиями) при условии, что начальная (максимальная) цена контракта (цена лота) превышает предельное значение, установленное Правительством Российской Федерации [5].

Начальная (максимальная) цена контракта (цена лота) не может превышать 1 тыс. рублей, если предметом одного контракта (одного лота) наряду с иным лекарственным средством является поставка следующих лекарственных средств:

- лекарственных средств с МНН (при отсутствии такого наименования — с химическим, группировочным наименованием), в рамках которого отсутствуют зарегистрированные в установленном порядке аналогичные по лекарственной форме и дозировке лекарственные средства;
- наркотических лекарственных средств;
- психотропных лекарственных средств;
- радиофармацевтических лекарственных средств.

Участник закупки, предложивший цену контракта, которая на двадцать пять и более процентов ниже начальной (максимальной) цены контракта, обязан представить обоснование предлагаемой цены контракта. В качестве обоснования может выступать

гарантийное письмо от производителя с указанием цены и количества поставляемых медикаментов, документы, подтверждающие наличие медикаментов у участника закупки, или иные документы и расчёты, подтверждающие возможность участника закупки осуществить поставку медикаментов по предлагаемой цене (ст. 37 ФЗ №44).

Цель аудита

Целью данной работы является изучение влияния Федерального закона от 05.04.2013 г. ФЗ №44 «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» на ситуацию с закупкой медицинскими организациями лекарственных средств, необходимых для оказания медицинской помощи в условиях действия в январе 2014 года.

Методология

В качестве источника информации использовался Официальный сайт РФ для размещения информации о размещении заказов www.zakupki.gov.ru. Для проведения экспертизы исследовались размещённые

на сайте данные о закупках, проведённых в период с 01.01.2014 г. по 31.01.2014 г. муниципальными учреждениями здравоохранения, оказывающих первичную медико-санитарную и специализированную медицинскую помощь в стационарных условиях.

Результаты

Всего были изучены данные о закупках 201 медицинской организации, из которых в январе 2014 года заключили контракт на поставку лекарственных средств 88 (43,8% от числа проверенных) медицинских организаций (см. табл.).

Небольшое количество проверенных медицинских организаций г. Москвы и г. Санкт-Петербурга обусловлено тем, что ни в одной из 10 выбранных случайным методом медицинских организаций в карточке контракта не указывалась информация о закупленном товаре. Вместо наименования товара (медикамента), технических характеристик, определяющих фармакологическое действие (форма выпуска, дозировка, фасовка, комплектность и прочее), а также указания производителя и страны происхождения товара, указывались наименования подкатегорий Общероссийского классификатора

Таблица

Данные о результатах проверки данных о закупках, размещённых на сайте www.zakupki.gov.ru с 01.01.2014 г. по 31.01.2014 г.

	г. Санкт-Петербург		г. Москва		Московская область	
	кол-во организаций	% от общего числа	кол-во организаций	% от общего числа	кол-во организаций	% от общего числа
не закупали лекарственные средства	5	33,3%	28	73,7%	80	54,1%
закупали лекарственные средств	10	66,7%	10	26,3%	68	45,9%
в том числе:						
заполнение карточки контракта не соответствует требованиям	10	66,7%	10	26,3%	40	27,0%
информация о закупленной продукции имеется	0	0,0%	0	0,0%	28	18,9%
из них:						
указано только международное непатентованное название	0		0		14	9,5%
указано только торговое наименование	0		0		17	11,5%
указано торговое наименование, форма выпуска, дозировка и фасовка	0		0		21	14,2%
указано торговое наименование, форма выпуска, дозировка и фасовка + фирма производитель и страна	0		0		7	4,7%
Всего проверено организаций	15	100,0%	38	100,0%	148	100,0%

продукции по видам экономической деятельности ОК 034-2007 (КПЕС 2002), которые не всегда соответствовали наименованию подкатегории, соответствующей проставленному коду. На весь ассортимент закупленного товара проставлялась какая-либо одна единица измерения (УПАК, УСЛ ШТ, УСЛ ЕД). Количество закупленного товара или приравнивалось к единице, или указывалось общее количество закупленных потребительских упаковок. Цена за единицу приобретённого товара вычислялась математическим путём как частное от деления общей стоимости медикаментов на количество указанных в карточке контракта единиц измерения.

Вместе с тем в конкурсной документации записывалось требование о предоставлении участниками размещения заказа информации о качестве, технических характеристиках товара, его безопасности, функциональных характеристиках (потребительских свойствах) товара, размере, упаковке, отгрузке товара и иных сведений о товаре, представление которых предусматривался технической частью документации об открытом аукционе в электронной форме. В соответствии с условиями заключения контракта Поставщик обязан передать Заказчику соответствующие заявленным техническим характеристикам товары в количестве и в ассортименте, указанным в Спецификации поставляемых товаров, являющейся неотъемлемой частью контракта.

Таким образом, вроде бы все условия для успешного исполнения требований закона имеются, но в карточку контракта данные из Спецификации поставляемых товаров не вносились. В результате этого информация о закупленных товарах оказывается недоступной для какого-либо исследования. Примечательно, что только изучение технической части документации позволяет обнаружить, например, одновременное включение в лот с препаратами инсулина множества иных лекарственных средств, как имеющих МНН, так и не имеющих МНН (заказ №0373200060113000138). Вместе с тем известно (письмо Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию от 15.10.2007 № 1003/048743П), что различные торговые наименования инсулинов, а также циклоспорина несовместимы между собой и не взаимозаменяемы. В письме от 16.10.2007 № АЦ/19080 ФАС России разъяснила, что по указанным основаниям размещение заказа на поставку циклоспорина и инсулинов может производиться с указанием торговых наименований без сопровождения их словами «или эквивалент».

В отличие от столичных, более 41% медицинских организаций Московской области, заключивших в январе 2014 года контракты на поставку лекарственных средств, более или менее подробно описали закупленный товар в карточках контракта. Половина из числа организаций, включивших информацию о закупленном товаре в карточку контракта, указала

только МНН, 61% организаций указали только торговое наименование, 75% организаций указали торговое наименование, форму выпуска, дозировку и фасовку. Полную информацию (торговое наименование, форма выпуска, дозировка и фасовка, а также название фирмы производителя и страны происхождения) указали 25% организаций, заключивших контракты на поставку лекарственных средств. Интересно, что в одной и той же организации карточки контракта могли оформляться с разной степенью детализации информации о приобретённом товаре. Для описания использовались не 3, как в столичных медицинских организациях, а 11 единиц измерения. Цена за единицу была не расчётной, а соответствующей фактической стоимости потребительской упаковки.

Анализ сводного ассортимента приобретённых лекарственных средств показал, что в январе 2014 года медицинскими организациями Московской области были приобретены лекарственные средства из 277 фармакологических групп, в состав которых вошли 665 МНН, а также медикаменты 36 торговых названий, не имеющие МНН или замещающего названия. В том числе, были приобретены 325 МНН лекарственных средств из числа входящих в перечень ЖНВЛП на сумму, составившую 68,7% от общей стоимости приобретённых лекарственных средств. Из числа лекарственных средств, включённых в стандарты медицинской помощи, утверждённых приказами Министрством здравоохранения РФ (МЗ РФ), было приобретено 514 МНН лекарственных средств на сумму, составившую 85,6% от общей стоимости приобретённых лекарственных средств. В январе были приобретены 303 МНН лекарственных средств, одновременно присутствующие в перечне ЖНВЛП и в стандартах медицинской помощи, стоимость которых составила 64,5% от общей стоимости приобретённых лекарственных средств.

При проверке каждой торговой позиции на соответствие цены приобретения цене, зарегистрированной производителем в Государственном реестре цен [6] (с учётом НДС и оптовой торговой надбавки, установленной постановлением Правительства Московской области от 26.02.2010 г. №100/8) в 48,5% случаях выявлено превышение цен. В одном случае цена в 5 раз превысила предельно возможный уровень. За счёт приобретения медикаментов по завышенным ценам фактические расходы медицинских организаций оказались на 6,3% выше, чем эти расходы могли бы быть в случае приобретения этих же медикаментов по ценам, зарегистрированным в Госреестре цен с учётом НДС и торговой надбавки.

Фактическая стоимость одной потребительской упаковки в 51,5% случаях была ниже предельно установленного уровня, в том числе в 29,2% случаев цена была более чем на 25% меньше, чем максимально установленная оптовая цена. Отмечены даже случаи приобретения медикаментов по цене, составляющей

всего 0,08% от цены, зарегистрированной в Госреестре цен. В итоге за счёт снижения цен в процессе торгов фактические расходы оказались на 37,8% ниже уровня расходов, которые могли бы быть в случае приобретения медикаментов по максимально возможной цене (с учётом НДС и торговой надбавки), зарегистрированной в Госреестре цен.

Стоимость одной потребительской упаковки по всему ассортименту приобретённых лекарственных средств составила в среднем 79,02 руб., в том числе из числа медикаментов, имеющих зарегистрированные в Госреестре цены — 117,55 руб. за одну потребительскую упаковку.

Удельный вес расходов на приобретение медикаментов импортного производства, имеющих зарегистрированную цену, составил 68,1% от общей суммы расходов, а стоимость одной потребительской упаковки составила в среднем 128,66 руб. за упаковку. Удельный вес расходов на приобретение медикаментов российского производства (вне зависимости от фирмы — владельца регистрационного удостоверения), имеющих зарегистрированную цену, составил 31,9% от общей суммы расходов, а стоимость одной потребительской упаковки составила в среднем 99,28 руб. за упаковку.

Стоимость одной потребительской упаковки лекарственных средств, не входящих в перечень ЖНВЛП, составила в среднем 64,51 руб. за упаковку.

Можно отметить, что в одних лотах с медикаментами приобреталась иная химико-фармацевтическая продукция (фармацевтические субстанции), специализированные продукты питания (0,81% от общей суммы), а также биологически активные добавки к пище (0,08%) и гомеопатические препараты.

При анализе выявляется довольно большое ко-

личество случаев написания с ошибками торговых или международных наименований лекарственных средств. Например, встречается написание «25% раствор диэтиламида никотиновой кислоты» вместо торгового (Кордиамин) или международного названия (Никетамид), а также *Верошпирон* вместо Верошпирон, или *Амфмистра* вместо Амфистра.

Результаты проведённого анализа позволяют сделать вывод о том, что вступление в действие ФЗ №44 пока никак не отразилось ни на организации закупок, ни на качестве подготовки документации к проведению закупок, ни на оформлении документации о проведённых закупках лекарственных средств.

Выводы и обсуждение

Предусмотренная ФЗ №44 многоуровневая и разноплановая система контроля, включающая проведение ревизий финансовой дисциплины, надзора над соблюдением требований законодательства, а также аудита с необходимостью проведения экспертиз во время проведения каждого вида контроля, требует подготовки достаточно большого количества специалистов, способных выполнять функции экспертов. Экспертами в сложно устроенной сфере закупок, т.е. знающими людьми, не рождаются — экспертами становятся после прохождения специальной подготовки. К сожалению, вопрос подготовки экспертов не нашёл отражения в ФЗ №44, а без быстрого, качественного и независимого проведения экспертиз на каждом этапе процесса закупок невозможно получить реальную отдачу от проводимой информационно-разъяснительной работы, от работы по подготовке специалистов в сфере закупок, а также от деятельности всей системы контроля.

Литература

1. Премьер-министр РФ дал ряд поручений по совершенствованию общественного контроля госзакупок. <http://www.garant.ru/news/494520/>
2. п. 15 ст. 3 Закона №44-ФЗ
3. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»
4. Распоряжение Правительства РФ №2199-р от 7 декабря 2011 г.
5. Постановление Правительства РФ от 6 апреля 2013 г. № 301 «Об установлении предельного значения начальной (максимальной) цены контракта (цены лота), при превышении которого не могут быть предметом одного контракта (одного лота) различные лекарственные средства с международными непатентованными наименованиями или при отсутствии таких наименований с химическими, группировочными наименованиями»
6. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включённые в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов по состоянию на 14.01.2014 г.

Анализ закупок лекарственных средств для обеспечения оказания медицинской помощи в условиях стационаров

Малаев М.Г.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований»

Резюме. Одной из законодательных нововведений, направленных на сокращение нарушений в сфере госзакупок, является появление новых действующих лиц — «эксперта» и «экспертной организации», т.е. людей, обладающих специальными познаниями, опытом, квалификацией в области науки, техники, искусства или ремесла, необходимых для проведения экспертизы, а также для проведения аудита. Данная работа посвящена возможности проведения независимой экспертизы закупок лекарственных средств для медицинских организаций стационарного типа.

Ключевые слова: федеральная контрактная система, закупки, аудит, стационар, лекарственные средства, ФЗ №44

Analysis of drugs procurement to ensure the provision of medical care in hospitals

Malaev M.G.

Center of Pharmacoeconomics and Outcomes Research, www.HealthEconomics.ru

Summary. One of the legislative innovations aimed to reduce irregularities in public procurement, is the emergence of new actors — an «expert» and «expert organization», i.e. people with special knowledge, experience, expertise in the field of science, technology, art or craft required for the examination, as well as for auditing. This work is devoted to the possibility of carrying out an independent examination of drugs procurement for health care organizations is fixed.

Keywords: federal contract system, procurement, audit, hospital, drugs, Federal Law №44

Автор, ответственный за переписку:

Малаев Михаил Георгиевич, к.м.н., formular-mal@yandex.ru, www.HealthEconomics.ru

Введение

Введение в действие Федерального закона от 05.04.2013 №44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» (далее — ФЗ №44) существенным образом должно было повлиять на повышение «прозрачности» проведения процедуры торгов. После утверждения приказами Министерства Здравоохранения РФ (МЗ РФ) стандартов медицинской помощи должен был также существенно измениться ассортимент лекарственных средств, закупаемых медицинскими организациями.

Цель аудита

Целью настоящей работы явилось изучение ситуации с закупками лекарственных средств после введения ФЗ-44.

Методология

Данные для исследования были взяты с Официального сайта РФ для размещения информации о размещении заказов (www.zakupki.gov.ru) данные о контрактах, заключённых медицинскими организациями муниципальной и областной формы собственности в период с 1 января по 31 марта 2014 года.

Результаты

Всего в исследование было включено 840 медицинских организаций, участвующих в оказании медицинской помощи в стационарных условиях на территории 17 субъектов, входящих в состав Центрального федерального округа. Объектом исследования являлись данные, включённые в карточки заключённых контрактов, заполняемых ответственными лицами. Из общей массы заключённых контрактов, общее количество которых у некоторых

медицинских организаций приближалось к 200, выбирались только данные о приобретённых лекарственных средствах вне зависимости от того, каким способом проводилась процедура закупки.

Общее количество медицинских организаций, заключивших контракты на поставку лекарственных средств, составило 46% от общего числа медицинских организаций муниципальной или областной формы собственности (388 организаций). Наименьший удельный вес организаций, заключивших контракты на поставку лекарственных средств, отмечается на территории Белгородской области (3%), а наибольший удельный вес — на территории Липецкой области (90% от общего числа организаций).

Общая стоимость приобретённых лекарственных средств составила 2 581 423,3 тыс. рублей, однако в связи с дефектами в предоставлении данных о заключённых контрактах, удалось провести хотя бы минимальную идентификацию приобретённого товара хотя бы до уровня международных (непатентованных) наименований (далее — МНН) только на сумму 1 523 452,6 тыс. рублей (59%). Наиболее низкий уровень идентификации данных о закупленных лекарственных средствах отмечается в медицинских организациях г. Москвы (12% от общей суммы заключённых контрактов).

Анализ лекарственных средств, идентифицированных до уровня МНН, позволил определить, что

для обеспечения оказания медицинской помощи было приобретено 993 МНН (с учётом замещающих МНН названий лекарственных средств, не имеющих официально утверждённого МНН). Наибольший ассортимент лекарственных средств по действующим веществам приобретался медицинскими организациями Московской области (882 МНН).

Вместе с тем согласно требованиям Ф3-323 медицинские организации для обеспечения медицинской помощи в соответствии с Программой госгарантий имеют право приобретать только лекарственные средства, входящие в стандарты медицинской помощи, утверждаемые приказами МЗ РФ и в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), утверждаемый Правительством РФ. Проведённый анализ показал, что только 69% затраченных финансовых средств было направлено на приобретение лекарственных средств, удовлетворяющих установленным требованиям. Наибольший удельный вес расходов на приобретение лекарственных средств, не соответствующих установленным требованиям, отмечается в Тверской области (50% от общей суммы).

Любой объект закупки должен быть идентифицирован не как средство, предназначенное для удовлетворения потребностей заказчиков, но и как товар, несущий информацию о потребительских свойствах.

Таблица 1

Данные о закупках лекарственных средств медицинскими организациями (1-ый квартал 2014 г.)

№ п/п	Области	Всего медицинских организаций	В т.ч. закупавших ЛС		Сумма, тыс. руб.		
					Всего	Удалось идентифицировать	
1	Белгородская	34	1	3%	888,0	888,0	100%
2	Брянская	42	17	40%	15 352,1	6 113,2	40%
3	Владимирская	51	32	63%	61 711,4	54 787,2	89%
4	Ивановская	34	13	38%	29 913,2	14 694,7	49%
5	Калужская	31	12	39%	74 398,5	64 340,2	86%
6	Костромская	31	8	26%	10 834,7	4 417,9	41%
7	Курская	44	12	27%	46 804,0	44 057,3	94%
8	Липецкая	29	26	90%	114 591,2	87 624,2	76%
9	г. Москва	98	49	50%	515 190,9	64 135,9	12%
10	Московская	133	78	59%	839 030,3	483 270,1	58%
11	Орловская	30	11	37%	99 730,4	82 037,8	82%
12	Рязанская	38	11	29%	30 606,5	25 735,8	84%
13	Смоленская	31	11	35%	58 241,4	31 490,4	54%
14	Тамбовская	33	19	58%	50 225,4	35 037,1	70%
15	Тверская	51	21	41%	148 825,4	88 388,4	59%
16	Тульская	71	39	55%	287 202,2	248 712,6	87%
17	Ярославская	59	28	47%	197 877,6	187 721,7	95%
ИТОГО:	840	388	46%	2 581 423,3	1 523 452,6	59%	

В отношении лекарственных средств к такой информации относится не только МНН, но и торговое название, форма выпуска продукции, дозировка, фасовка, наименование фирмы-производителя и страны, из которой поступает данная продукция. Вся эта информация в соответствии с техническим заданием заказчика обязана предоставляться фармацевтическими организациями, участвующих в торгах. При оформлении карточки о заключённом контракте не представляет труда включить эту информацию в соответствующий раздел. Вместе с тем проведённый анализ показал, что только 65% записей о приобретённых лекарственных средствах позволяют идентифицировать лекарственное средство, указанное по действующему веществу, как имеющий зафиксированную в контракте цену товар, который будет поступать заказчику.

При анализе записей в карточках заключённых контрактов отмечаются многочисленные нарушения. Код продукции по ОКПД может быть указан совершенно произвольно и не соответствовать данным, содержащимся в техническом задании. Единицы измерения приобретенной продукции также

указываются не в соответствии с Общероссийским классификатором единиц измерения. Например, количество упаковок Аспаркама может быть указано в человеко-часах (ГБУЗВО «Кольчугинская ЦРБ», а флаконов Линезолида — в человеко-днях (ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая туберкулезная больница»). Встречаются случаи измерения количества единиц продукции в рублях (ГБУЗВО «Костеревская городская больница»). Количество приобретённых единиц продукции может меняться местами с ценой за единицу продукции (БУЗ Орловской области «БСМП им. Н.А. Семашко»), а за единицу продукции может приниматься заключаемый контракт. Не редки арифметические ошибки в расчёте стоимости товарных позиций, включаемых в контракт.

Объект закупки, т.е. товарных позиций, может иметь самые причудливые наименования. В качестве объекта закупки может быть указан набор цифр (ГУЗ «Елецкая РБ») или абракадабра, например: «dkbz.obt yf ghjwccs j.vtyf» (ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница») или 2% р/р 5 мл амп №5 (ОБУЗ «Фурмановская ЦРБ») и проч. Согласно кар-

Таблица 2

**Данные о закупках лекарственных средств,
входящих в перечень ЖНВЛП и в стандарты медицинской помощи (1-й квартал 2014г.)**

№ п/п	Области	Всего		В том числе входят в перечень ЖНВЛП и стандарты медицинской помощи			
		Кол-во МНН (с учётом не имеющих МНН)	Сумма, тыс. руб.	Кол-во международных наименований (с учётом не имеющих МНН)		Сумма, тыс. руб.	
1	Белгородская	2	888,0	0	0%	0,0	0%
2	Брянская	149	6 113,2	130	87%	5 381,9	88%
3	Владимирская	402	54 787,2	227	56%	37 961,5	69%
4	Ивановская	217	14 694,7	112	52%	12 222,4	83%
5	Калужская	325	64 340,2	196	60%	50 386,1	78%
6	Костромская	148	4 417,9	97	66%	3 146,1	71%
7	Курская	206	44 057,3	119	58%	34 437,4	78%
8	Липецкая	312	87 624,2	185	59%	62 830,0	72%
9	г. Москва	43	64 135,9	25	58%	48 712,3	76%
10	Московская	882	483 270,1	341	39%	330 583,7	68%
11	Орловская	278	82 037,8	187	67%	63 642,8	78%
12	Рязанская	202	25 735,8	119	59%	20 680,0	80%
13	Смоленская	147	31 490,4	102	69%	24 214,8	77%
14	Тамбовская	292	35 037,1	186	64%	24 919,8	71%
15	Тверская	240	88 388,4	216	90%	81 636,3	92%
16	Тульская	397	248 712,6	222	56%	123 773,8	50%
17	Ярославская	450	187 721,7	257	57%	132 687,4	71%
ИТОГО:		993	1 523 452,6	383	39%	1 057 216,2	69%

точке контракта ГБУЗ «Стародубская ЦРБ» приобрела некоторое количество упаковок услуг, оказываемых врачами терапевтических отделений больниц, а МУЗ «Новомосковская городская клиническая больница» — морских млекопитающих (киты, дельфины, морские свиньи прочие). В качестве объекта закупки указывают даже дейтерий или технического углерода (ГУЗ «Елецкая городская больница №2»), но довольно часто ограничиваются словами «лекарственные средства», «лекарственные препараты», «медикаменты», «фармацевтические препараты» или какой-нибудь расшифровкой рубрики Общероссийского классификатора продукции по видам экономической деятельности.

В описании продукции отмечается очень большое количество грамматических ошибок (например, «цефепин **проршок**» ГУЗ «Ярославской области клиническая больница №9») вплоть до полного изменения смыслового значения слова (например, «аспартам» вместо аспаркама ОБУЗ «Фурмановская центральная районная больница»).

Некоторые медицинские организации указывают на приобретение тех лекарственных средств, которые уже много лет не производятся и не поставляются в Россию (например, Баралгин с МНН Метамизол натрия+Питофенон+Фенпивериния бромид — ГБУЗВО «Городская больница №6 г. Владимира», ГБУЗВО «Муромская городская больница №1»), или которых вообще никогда не было (например, **Калия** глюконат — ОГБУЗ «Тамбовская инфекционная клиническая больница». Может быть указано и такое, как например, «Калия-магния-аспаргинат раствор для инфузий 500 мл бутылки №10 Незаменимых Аминокислот 43%, разветвленных Аминокислот 19%, наличие Таурина, отсутствие электролитов (МУЗ «Высоковская городская больница») или «Котрим~~р~~ксазол №20 МУЗ «Новомосковская городская клиническая больница».

Наряду с лекарственными средствами, предназначенными для обеспечения медицинской помощи, оказываемой в соответствии с Программой госгарантий, приобретаются также гомеопатические средства, биологически активные добавки к пище и косметические средства.

После исправления технических ошибок было проведено восстановление отсутствующих МНН на наличии имеющихся торговых названий, а также названий фармакологических групп, что позволяет со-

здать для медицинских организаций проекты стандартов обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи, оказываемой в конкретной медицинской организации на основе стандартов медицинской помощи, утверждённых Минздравом России. Для медицинских организаций, включивших в карточки заключённых контрактов достоверную и полную информацию о закупленной продукции, созданы формулярные перечни лекарственных средств. При распределении приобретённых лекарственных средств по классам МКБ-10 на основании сведений о деятельности стационара (форма 14, утв. Приказом Росстата от 14.01.2013 №13) может быть создан формуляр обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи, оказываемой в данной медицинской организации в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, утверждёнными приказами Минздрава России. При наличии формуляра обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи появляется возможность для расчёта реальных предметно-количественных и финансовых расходов на лечение больных.

Объединение данных о приобретённых лекарственных средствах на уровне области позволяет создать областной перечень лекарственных средств, приобретение которых гарантированно финансируется при выполнении территориальных программ государственных гарантий, т.к. расчёт тарифа на оказание медицинской помощи происходит на основании реальных данных, поступающих от медицинских организаций.

Выводы

Таким образом, проведённое исследование показало:

1. отсутствие контроля размещения информации, размещаемой заказчиками на Официальном сайте РФ для размещения информации о размещении заказов;
2. отсутствие контроля использования финансовых средств, направляемых на выполнение Программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи гражданам;
3. возможность проведения независимой экспертизы закупок лекарственных средств, приобретаемых для оказания медицинской помощи гражданам.

ГЛАВНОЕ СОБЫТИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ОТРАСЛИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

V МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ФОРУМ

ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНЕ — ЗДОРОВЬЕ НАЦИИ

14–16 октября 2014 года

КИЕВ
ЭКСПО
ПЛАЗА

ufi
Member

Украина, Киев,
ул. Салютная, 2-Б

При поддержке:

- Кабинета Министров Украины
- Комитета Верховной Рады Украины по вопросам здравоохранения
- Министерства здравоохранения Украины
- Министерства здравоохранения АР Крым
- Государственной службы Украины по лекарственным средствам

Партнеры:



Организаторы:



Генеральный партнер: **TOSHIBA**
Leading Innovation >>>

Соорганизаторы:



Социальный партнер: 
Союз Партии Развития Украины

Международные партнеры: 

MEDRadiology

MEDLab

MEDTech

MEDSolutions

MEDRehab&Physio

MEDCleanTech

MEDInnovation

MEDDent

MEDEsthetics

MEDICAEXPO
МЕЖДУНАРОДНАЯ
ВЫСТАВКА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

PHARMAEXPO
МЕЖДУНАРОДНАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВКА



III МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КОНГРЕСС*

«Внедрение современных достижений медицинской науки
в практику здравоохранения Украины»

* Конгресс внесен в «Реестр съездов, конгрессов, симпозиумов и научно-практических конференций, которые будут проходить в 2014 году»,
утвержденный МОЗ Украины и НАМН Украины

50

научно-практических
мероприятий

!

предусмотрена выдача
сертификатов

600

украинских и зарубежных
докладчиков – экспертов

практические мастер-классы, школы,
повышение квалификации

16 000

специалистов

весь спектр оборудования, техники,
инструментария для медицины

400

компаний участниц
из 20 стран

всемирно известные бренды,
новые торговые марки

Healthcare
Travel Expo
Medical-Spa-Wellness

Одновременно с Форумом состоится

III МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА МЕДИЦИНСКОГО ТУРИЗМА, SPA&WELLNESS

Международные
информационные партнеры:

labor&more

medicalsports
network

German
Medical
Online

German
Medical
Journal

CanBioTech

Trade+Winds

Proven
Trade Contacts

Medgate
today Magazine

PladWay

UkraineBusiness
portal

ZDOROV-INFO

качественная
клиническая практика

Официальные
информационные партнеры:

Здоровья* Украина

Здоровья* Украина

Здоровья* Украина

Здоровья* Украина

Здоровья* Украина

Здоровья* Украина

Здоровья* Украина

Здоровья* Украина

Здоровья* Украина

Здоровья* Украина

Здоровья* Украина

Здоровья* Украина

СТАНЬ ЧАСТЬЮ МАСШТАБНОГО МЕЖДУНАРОДНОГО СОБЫТИЯ!

По вопросам участия в Форуме:

+380 (44) 526-93-09

@ med@lmt.kiev.ua

По вопросам участия в Конгрессе:

+380 (44) 526-92-89

@ congress@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua



ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ЗДОРОВЬЯ

**15–17
ОКТАБРЯ 2014**
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
ЛЕНЭКСПО | ПАВИЛЬОН 7

6+



www.pmfz.expoforum.ru
+7 812 240 40 40

Организаторы:





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

