



КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№2 2014



- Независимая научная организация в области экономической оценки программ здравоохранения
- Более 170 исследований в области экономической оценки медицинских технологий
- Опубликовано около 180 научных работ в рецензируемых медицинских журналах
- Партнёры – 32 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



Награждён в 2013 г. Всероссийской социальной премией в области организации здравоохранения, фармакоэкономики и рациональной фармакотерапии «Da.Signa» «За лучшую работу по фармакоэкономике»

**№2
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.	Незванов Н.Г.
Власов П.Н.	Никанорова М.Ю.
Вольская Е.А.	Никитин И.Г.
Гельфанд Б.Р.	Огородова Л.М.
Грацианский Н.А.	Омельяновский В.В.
Гуревич К.Г.	Прохорович Е.А.
Гучев И.А.	Самсыгина Г.А.
Егоров Е.А.	Семернин Е.Н.
Звартау Э.Э.	Сидоренко С.В.
Зырянов С.К.	Соколов А.В.
Карпов О.И.	Сычёв Д.А.
Колбин А.С.	Трофимов В.И.
Кобалава Ж.Д.	Хохлов А.Л.
Котовская Ю.В.	Шляхто Е.В.
Кошкин В.М.	Щербаков П.Л.
	Явелов И.С.

Издательская группа:

Научный редактор: Белоусов Д.Ю.
Дизайн, верстка: Design2pro.ru
Подписано в печать: 01.08.2014 г.
Типография: ООО «Тверской Печатный Двор»
г. Тверь, с. Никольское, д. 26
Тираж: 3700 экз.
Свободная цена.

Учредитель: Общество клинических исследователей

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

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

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

Сайты

Pharmacokinetics.ru
ClinVest.ru
Clinical-Pharmacy.ru

Журналы

Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Клиническая фармация

WEB-порталы

HealthEconomics.ru
Market-Access-Solutions.ru
izdat-oki.ru

Центр фармакоэкономических исследований
Market Access Solutions
Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

- Сравнительная оценка экономической эффективности применения
современных ингаляционных анестетиков
Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А. 3
- Оценка экономической целесообразности применения гадоверсетамида
(ОптиМАРК) при МРТ с внутривенным контрастированием
Колбин А.С., Виллом И.А. 21

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

- Оценка экономической эффективности применения анестетика нефопам
в терапии послеоперационной боли
Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А. 27
- Фармакоэкономический анализ применения зонисаида
при адъювантной терапии резистентной парциальной эпилепсии у взрослых
Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А. 35
- Анализ стоимости хронической обструктивной болезни лёгких
в Российской Федерации
Крысанов И.С. 51
- Фармакоэкономические аспекты профилактики развития диабетического
кетацидоза в домашних условиях у больных сахарным диабетом 1 типа
при включении в самоконтроль исследований кетонов крови
Петрайкина Е.Е., Белоусов Д.Ю., Рыбкина И.И., Колтунов И.Е. 58

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

- Изучение особенностей метаболизма лекарственных средств
у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени
Рогова Н.В., Стаценко В.И. 66

МНЕНИЯ ЭКСПЕРТОВ

- Запретить нельзя разрешить
Малаев М.Г. 70

ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК

- История обезболивания
Сычёв Д.А., Герасимова К.В. 79

ИНФОРМАЦИЯ ОТ КОМПАНИЙ

- Использование препарата ЯКВИНУС® (тофацитиниб)
для лечения ревматоидного артрита 81

ЮБИЛЕЙ

- Кукес Владимир Григорьевич — к 80-летию со дня рождения
От редакции 83

На обложке фрагмент картины художника Александра Телина «Пузыри», www.telinalex.com



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

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

Editorial Board

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

Publishing Group:

Scientific editor: Belousov D.U.
Design by Design2pro.ru
Signed in print: 01.08.2014
Printing house: Ltd «Tver Pechatniy Dom»,
Tver, s. Nikolskoe, 26
Circulation: 3700 copies. Free price.

Founder: Russian society of clinical investigators

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

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

LLC «Publisher OCI»

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

Sites
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

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

- Comparative evaluation of economic efficiency of modern inhaled anesthetics
Belousov D.U., Afanasieva E.V., Efremova E.A. 3
- Assessment of the economic feasibility of gadoversetamida (OptiMARK) MRI
with intravenous contrast
Kolbin A.S., Vilum I.A. 21

PHARMACOECONOMICS

- Assessment of the economic efficiency of the anesthetic nefopam in therapy
postoperative pain
Belousov D.U., Afanasieva E.V., Efremova E.A. 27
- Pharmacoeconomic analysis of adjuvant use of zonisamide therapy resistant
partial epilepsy in adults
Belousov D.U., Afanasieva E.V., Efremova E.A. 35
- Analysis the cost of chronic obstructive pulmonary disease in Russian
Federation
Krysanov I.S. 51
- Pharmacoeconomic aspects of the diabetic ketoacidosis prevention in type 1
diabetes mellitus by self-monitoring of blood ketones
Petryaykina E.E., Belousov D.U., Rybkina I.I., Koltunov I.E. 58

PERSONALIZED THERAPY

- Study of features of drug metabolism in patients with chronic liver diseases
Rogova N.V., Statcenko V.I. 66

EXPERT OPINIONS

- Should not be allowed to ban
Malaev M.G. 70

HISTORY

- History of anesthesia
Sychev D.A., Gerasimova K.V. 79

INFORMATION FROM COMPANY

- Use of YAKVINUS® (tofacitinib) for the treatment
of rheumatoid arthritis 81

ANNIVERSARY

- Vladimir Kukes - 80th anniversary
From the editor 83

Сравнительная оценка экономической эффективности применения современных ингаляционных анестетиков

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

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

Резюме. Целью данного анализа являлось ретроспективное выявление и оценка экономической выгоды, которая может возникать при сравнении затрат использования десфлурана или севофлурана для обеспечения наркоза во время хирургического вмешательства. Формализация и оценка результатов производились в соответствии с отраслевым стандартом «Оценка медицинских технологий», утвержденным и введенным в действие 14 июня 2014 г. Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии Российской Федерации №568-ст ГОСТ и рекомендациями ISPOR, и отвечают требованиям статистической достоверности, позволяя получить рекомендательные выводы по использованию каждого из препаратов в той или иной ситуации.

Фармакоэкономическая оценка основана на данных официальных регистрационных документов и инструкций по медицинскому применению, данных рандомизированных контролируемых клинических исследований и сведениях о стоимости, ценообразованию и затратах, собранных из открытых независимых источников.

В соответствии с целями, показаниями и ограничениями по применению препаратов для наркоза, целевой популяцией данного исследования стали пациенты различных возрастных групп, которым в рамках проводимых хирургических вмешательств требуется применение ингаляционной анестезии: пациенты с физиологическим статусом не выше класса I (ASA I) по шкале Американской ассоциации анестезиологов. Сравнимые медицинские технологии: ингаляционные анальгетики III поколения Севоран и Супран. Был проведен анализ эффективности затрат ингаляционных анестетиков, в ходе которого была оценена стоимость достижения минимальной альвеолярной концентрации (МАК) сравнимых ингаляционных средств для наркоза.

Анализ показал, что разница в пользу десфлурана составляет 155,72 руб. за одну четырёхчасовую операцию.

На прямые медицинские затраты, связанные с применением ингаляционной анестезии, в наиболее значительной степени влияли стоимость ингаляционного анестетика (газа) за 1 мл, концентрация газа, скорость потока свежего газа, длительность анестезии. Анализ чувствительности подтвердил полученные данные.

При текущих условиях ретроспективной оценки предполагаемый переход с севофлурана на десфлуран у 1000 пациентов в возрасте от 12 до 60 лет и старше, которым требуется проведение ингаляционной анестезии, будет сопровождаться экономией затрат от 102 907 руб. до 155 720 руб., а с применением индукции анестезии пропофолом до 162 900 руб.

В свою очередь, при проведении анестезии у новорожденных и пациентов старше 60 лет замена десфлурана на севофлуран у 1000 пациентов позволит снизить затраты на 266 354 руб. и 225 672 руб. соответственно.

Таким образом, экономическая польза от применения одного единственного ингаляционного анестетика и в качестве индукционного препарата, и в качестве препарата, поддерживающего анестезию, не доказана как с клинической, так и с экономической точки зрения, что может потребовать индивидуальной оценки затрат на основе данных того или иного субъекта РФ или конкретного учреждения.

Ключевые слова: ингаляционная анестезия, низкотоковая анестезия, десфлуран, севофлуран, оценка медицинских технологий, анализ эффективности затрат, анализ влияния на бюджет

Comparative evaluation of economic efficiency of modern inhaled anesthetics

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

Center of Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Moscow

Abstract. The purpose of presented retrospective analysis was to identify retrospectively and estimate the economic benefits that can occur when comparing the costs of using desflurane or sevoflurane for anesthesia during surgery. Formalization and evaluation were carried out in accordance with the industry standard "Health technology assessment", approved and signed into law June 14, 2014 by Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology of the Russian Federation GOST №568-art and ISPOR recommendations, and meet the requirements of statistical significance, allowing to develop recommendation conclusions on the use of each product in any given situation.

Pharmacoeconomic evaluation is based on data from official registration licenses and patient information leaflets, randomized controlled clinical trials data and information on value, pricing and costs obtained from the public independent sources.

In accordance with the objectives, indications and limitations on the use of these drugs for anesthesia, the target population of this study were patients of different ages, who required the use of inhalation anesthesia during the ongoing surgical procedures: patients with physiological status not higher than Class I (ASA I) on the scale of the American Association of Anesthesiologists. Compared medical technologies were III generation inhalation analgesics Sevoflurane and Desflurane. There was conducted a cost-effectiveness analysis of the inhalation anesthetics, during which cost of achieving the minimum alveolar concentration (MAC) using compared inhaled anesthetic drugs was estimated.

The analysis showed that the difference in favor of desflurane is 155.72 rub for a four-hour operation.

The most significant influence on the direct medical costs associated with the use of inhalation anesthesia was shown by the cost of inhalation anesthetic (gas) per 1 ml, the concentration of the gas, the flow rate of fresh gas, duration of anesthesia. Sensitivity analysis confirmed the data obtained.

In the current situation of the retrospective evaluation the assumed shift from sevoflurane to desflurane in 1 000 patients aged 12 to 60 years that require inhalation anesthesia, will be accompanied by cost savings of 102,907 rub to 155,720 rub, and with the use of induction of anesthesia with propofol up to 162 900 rub.

Whereas during anesthesia in newborns and patients older than 60 years shift of desflurane to sevoflurane in 1 000 patients will reduce the cost by 266,354 rub and 225,672 rub respectively.

Therefore the economic benefit from the use of a single inhalation anesthetic both as an induction drug and as a drug anesthetic drug has not been proved clinically and from an economic point of view that may require individual assessment of costs on the basis of regions of the Russian Federation or a particular institution.

Key words: inhalation anesthesia, low flow anesthesia, desflurane, sevoflurane, health technology assessment, cost-effectiveness 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

Миллионы людей в мире ежегодно подвергаются воздействию общей анестезии, которая является искусственно индуцированным блокированием, нарушением всех функций нервной системы в целях достижения абсолютно нефизиологического состояния организма: аналгезии, амнезии (сон или неprisутствия пациента на собственной операции), тотальной миоплегии. Сама общая анестезия достигается применением различных анестетиков. Компоненты анестетиков выключают сознание, полностью блокируют болевую перцепцию. Мышечные релаксанты исключают возможность самостоятельно дышать и обеспечивают неподвижность пациента на операционном столе. Ингаляционные анестетики обеспечивают утрату сознания, но обладают и рядом других свойств, включая анальгезию и миорелаксацию. Все ингаляционные анестетики представляют собой сжиженные под давлением газы или летучие жидкости.

Первый ингаляционный препарат — закись азота — был синтезирован в 1772 г. и до сих пор используется в клинической практике [25]. В 1846 г. William Morton (Бостон, Массачусетс) публично продемонстрировал анестетическое действие эфирного наркоза [17]. Благодаря выдающимся отечественным хирургам Н.И. Пирогову и Ф.И. Иноземцеву Россия безоговорочно и практически вслед за открытием W. Morton в феврале 1847 г. приняла использование эфирного наркоза при проведении хирургических операций. Появление галотана в нашей стране в 1958 г. также было встречено с энтузиазмом, а

препарат, в свою очередь, до сих пор используется. Таким образом, разработка и внедрение в клиническую практику галотана стали серьезным шагом вперед в обеспечении безопасности пациента [21]. Новым этапом в обеспечении безопасности стало синтезирование новых галогенизированных ингаляционных анестетиков: в 1981 г. появился изофлуран, в 1992 г. — десфлуран, а в 1995 г. — севофлуран [25].

Однако, несмотря на длительный опыт изучения, молекулярные механизмы действия ингаляционных анестетиков до сих пор не вполне понятны. Исторически первым наблюдением, внесшим заметный вклад в понимание феномена ингаляционной анестезии, стала гипотеза Мейера-Овертона, согласно которой действенность анестетика выражается в виде минимальной альвеолярной концентрации (МАК), которая повышается в прямой зависимости от его коэффициента распределения масло/газ (рис. 1) [18]. Это наблюдение позволило прийти к выводу, что точкой приложения действия ингаляционных анестетиков является двойной липидный слой мембраны нейрона. Анестезия наступает при растворении в мембране достаточного количества анестетика. Полностью концепция МАК была сформирована к концу 1980-х гг.

Действенность ингаляционных анестетиков (контроль глубины анестезии) измеряется величиной МАК — это мера активности (эквивалентности) ингаляционных анестетиков, которая определяется как минимальная концентрация в альвеолярном газе в фазе насыщения (steady-state), которой достаточно для предотвращения двигательной реакции у

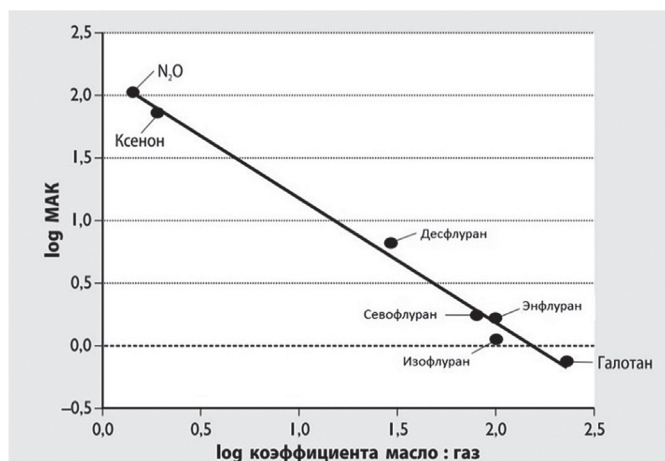


Рис. 1. Соотношение между минимальной альвеолярной концентрацией (МАК) и коэффициентом распределения масло/газ [18]

50% больных на стандартный болевой хирургический раздражитель (разрез кожи или электрический импульс), находящихся на уровне моря (1 атм. = 760 мм рт.ст. = 101 кПа). МАК является постоянной величиной.

МАК-концепция чётко продемонстрировала, что необходимая для предотвращения двигательных реакций концентрация анестетиков должна быть

выше, чем для выключения сознания или проводниковой чувствительности [21].

МАК зависит от разнообразных физиологических и фармакологических факторов. Используемые в анестезии лекарства снижают МАК, чем оправдывается их применение в целях уменьшения дозы основного анестетика. Например, закись азота уменьшает МАК всех используемых в настоящее время анестетиков [21].

Величина МАК служит весьма надёжным количественным критерием действия ингаляционного анестетика, и эта концепция стала важным шагом на пути разработки методов контроля глубины анестезии, установив взаимосвязь между дозой анестетика и его эффектом [21].

На сегодняшний день российские анестезиологи располагают широким спектром ингаляционных анестетиков, эффективность и безопасность которых хорошо изучена. Ограничиваясь рамками темы, мы не будем затрагивать морально устаревшие, либо не представляющие на сегодня практический интерес ингаляционные анестетики, а остановимся лишь на современных представителях, которые широко применяются в общей анестезии во всём мире.

«Идеальный ингаляционный анестетик» должен обладать рядом свойств, которые представлены в табл. 1.

Таблица 1

«Идеальный ингаляционный анестетик»

Свойства	Описание
Физико-химические	- стабильность — не должен разрушаться под воздействием света и тепла - инертность — не должен вступать в химические реакции с металлом, резиной и натриевой известью - отсутствие консервантов - не должен быть легковоспламеняющимся или взрывоопасным - должен обладать приятным запахом - не должен накапливаться в атмосфере - иметь высокий коэффициент распределения масло/газ (т.е. быть жирорастворимым), соответственно низкий МАК - иметь низкий коэффициент распределения кровь/газ (т.е. низкая растворимость в жидкости) - не метаболизироваться — не иметь активных метаболитов и выводиться в неизменном виде - быть не токсичным
Клинические	- иметь анальгетический, противорвотный, противосудорожный эффекты - отсутствие респираторной депрессии - бронхолитические свойства - отсутствие отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему - отсутствие снижения коронарного, почечного и печёночного кровотока - отсутствие влияния на мозговой кровоток и внутричерепное давление - не триггер злокачественной гипертермии - не обладать epileptogenic свойствами
Экономические	- относительная дешевизна - доступность для системы здравоохранения - приемлемость по показателям эффективности затрат и полезности затрат - экономическая целесообразность применения для системы здравоохранения - экономия затрат бюджета здравоохранения

Далее будут рассмотрены основные ингаляционные анестетики и проведено сравнение их действия на системы организма (дыхательную, сердечно-сосудистую, центральную нервную систему, печень, почки), фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности.

По данным исследователей, затраты на ингаляционные анестетики составляют от 6% [12] до 20% [24] от общей стоимости анестезиологического пособия.

Несмотря на столь незначительный вклад анестетиков в сумму общих затрат, для крупных клиник речь идёт о миллионах рублей, что обуславливает внимание, оказываемое проблеме рационализации бюджета системы здравоохранения на различных уровнях.

В настоящее время сохраняется потребность в клинко-экономических исследованиях различных вариантов анестезиологического пособия как в стационаре, так и в «хирургии одного дня». При этом следует брать в расчёт не только стоимость самой анестезии, но и расходы, вызванные отсроченным пробуждением или госпитализацией больных вследствие развития нежелательных явлений анестетика, а также скорость возвращения пациента к обычной повседневной деятельности [21].

Кроме того, в последнее время в России регуляторные органы требуют не только доказательства клинической эффективности, безопасности и полезности, но и оценки экономической эффективности применения медицинской технологии.

Цель

Целью данной оценки ингаляционных анестетиков являлось определение клинко-экономической целесообразности их применения в условиях системы здравоохранения Российской Федерации.

Задачи

- определить современные подходы к ингаляционной анестезии;
- провести информационный поиск результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований, посвящённых изучению эффективности современных методов ингаляционной анестезии для определения наиболее релевантных критериев сравнения клинической эффективности и безопасности;
- провести информационный поиск проведённых фармакоэкономических исследований средств, используемых для проведения ингаляционной анестезии;
- провести оценку средств наркоза, применяемых для ингаляционной анестезии с использованием анализа прямых медицинских затрат, эффективности затрат, чувствительности, влияния на бюджет.

Методология

Целевой популяцией являются российские больные в возрасте от 12 до 60 лет и старше, которым в рамках проводимых хирургических операций требуется применение ингаляционной анестезии. В контексте данной оценки медицинских технологий рассматривались пациенты с физиологическим статусом не выше класса I (ASA I) по шкале Американской ассоциации анестезиологов (ASA — American Society of Anesthesiologists).

Целевая аудитория. Данная оценка медицинских технологий (ОМТ) проводится с позиции Министерства здравоохранения РФ и рассматривает лишь прямые медицинские затраты. Основной аудиторией являются заведующие отделениями хирургического профиля, главные специалисты — анестезиологи-реаниматологи, хирурги, организаторы здравоохранения, специалисты по экономике здравоохранения, территориальные фонды обязательного медицинского страхования.

Перспектива анализа. Оценка медицинских технологий проведена с точки зрения перспективы российской системы здравоохранения на федеральном и региональном уровне.

Временной горизонт оценки был принят за 1 день, исходя из предположения, что в течение этого периода времени пациенты получают максимальную пользу или вред от применяемой медицинской технологии, или разовьются осложнения или нежелательные явления (НЯ).

Сравниваемые медицинские технологии: ингаляционные анестетики III-го поколения: севофлуран и десфлуран.

Источники данных:

- был проведён литературный поиск результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований, мета-анализов и систематических обзоров в специализированных библиотеках и базах данных EMBASE, Medline, ScienceDirect, российской научной электронной библиотеке elibrary.ru по следующим ключевым словам: sevoflurane, desflurane, cost effectiveness, cost, pharmacoeconomics, cost analysis;
- цены на лекарственные препараты, по данным аналитической компании IMS Health Россия, май 2014 г. и данные о тендерных закупках госпитальных препаратов за 2013-2014 гг.;
- другие публичные открытые источники информации.

Применяемые методы ОМТ:

- анализ прямых медицинских затрат;
- анализ эффективности затрат;
- анализ чувствительности полученных результатов;
- анализ влияния на бюджет.

Клиническая эффективность оценивалась на основании достижения минимальной альвеолярной концентрации (МАК). МАК характеризует анестетическую силу (действенность) ингаляционных анестетиков: чем МАК выше, тем ниже анестетическая активность.

Параметры использования ресурсов здравоохранения: концентрация газа (Fd, %) и скорость потока свежего газа (FGF, л/мин).

Обзор клинико-экономической модели. Предполагалось, что пациенты стационаров, которым необходимо проведение общей ингаляционной анестезии, входят в модель. В течение всего временного горизонта для каждого ингаляционного анестетика регистрируется набор параметров эффективности, а также использования ресурсов здравоохранения.

Анализ прямых медицинских затрат. Были рассчитаны прямые медицинские затраты (DC — Direct Costs) на анестезиологическое пособие госпитальным больным хирургического профиля, нуждающимся в проведении ингаляционной анестезии.

В **основной модели** в отношении премедикации, вводной анестезии было сделано допущение, что все пациенты всех групп лечения получали единый индукционный ингаляционный анестетик в одинаковой дозировке, следовательно, их экономический эффект в основной модели не учитывался. Аналогичным образом не учитывались затраты на установку и использование испарителей и адсорбентов. Таким образом, экономический расчёт премедикации и вводной анестезии не проводился.

Средние цены на ингаляционные анестетики были взяты за май 2014 года из данных аналитической компании IMS Health Россия.

Прямые медицинские затраты, связанные с ингаляционным анестетиком, были оценены путём определения стоимости одного часа анестезии, который рассчитывается на основании концентрации газа (Fd, %), скорости потока свежего газа (FGF, л/мин), стоимости анестетика (мл/руб.), длительности ингаляции анестетика (60 мин), молекулярной массы (в граммах), фактора учёта молярного объёма газа при 21°C (2412) и плотности (в грамм/мл).

Общепринятая формула для расчета, предложенная Dion P, 1992 г. [26], выглядит следующим образом:

Стоимость анестезии, руб. = концентрация газа (Fd, %) × скорость потока свежего газа (FGF, л/мин) × стоимость анестетика (руб./мл) × K,

где K = [(длительность ингаляции, мин) × (молекулярная масса, грамм)] ÷ [(фактор учёта молярного объёма газа при 21°C (2412)) × (плотность, грамм/мл)]

Анализ эффективности затрат. В рамках данного ОМТ был проведён анализ эффективности затрат (CEA — Cost-Effectiveness Analysis) ингаляционных анестетиков.

Так как эффективность ингаляционных анестетиков выражалась в достижении 1 минимальной альвеолярной концентрации (МАК), то был проведён анализ минимизации затрат (CMA — Cost Minimization Analysis), который является частным случаем анализа эффективности затрат, при котором проводят сравнительную оценку двух и более вмешательств, характеризующихся идентичной эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью. При проведении таких исследований учитывают все виды медицинского обслуживания, которые относят к каждому методу лечения, и определяют затраты на них [27-36].

CMA рассчитывается по следующей формуле:

$$CMA = DC_1 - DC_2,$$

где CMA — Cost Minimization Analysis — показатель разницы затрат;

DC₁ и DC₂ — прямые затраты при применении одного или другого ингаляционного анестетика.

Дисконтирование. Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания и результатов не производилось, т.к. временной горизонт анализа менее одного года, а именно одни сутки [23].

Анализ чувствительности (SA — Sensitivity Analysis). Для оценки адекватности построенной экономической модели, определения устойчивости и достоверности полученных результатов был проведён многофакторный анализ чувствительности, путём варьирования входных данных модели. Проводилась оценка трёх факторов:

1. показателя концентрации ингаляционного анестетика (Fd, %) в четырёх стратифицированных возрастных группах (объём свежего газа изменялся в зависимости от возраста и усреднённой массы тела в данной возрастной группе):
 - a. 12 лет,
 - b. 25 лет,
 - c. 45 лет,
 - d. 60 лет и старше;
2. стоимости ингаляционного анестетика, путём изменения цены по закупкам ингаляционных препаратов по госпитальному рынку (IMS Health Россия, май 2014 г.) на данные в тендерных закупках по регионам РФ за 2013-2014 гг.;

3. включения в расчёт затрат на индукцию анестезии со следующими допущениями:

- при применении масочного наркоза меняется FGF до 4 л/мин,
- увеличивается концентрация ингаляционного анестетика (Fd, %),
- без применения масочного наркоза назначается пропофол в дозе 2,5 мг на 70 кг массы пациента в возрасте 45 лет.

Анализ «влияния на бюджет» (BIA — Budget Impact Analysis). В ходе проведения BIA для расчёта показателя «экономии затрат» на 1000 операций использовалась следующая формула:

$$BIA = (C^{\text{high}} - C^{\text{low}}) \times 1000$$

где: BIA — экономия затрат при применении менее затратного анестезиологического препарата на 1000 операций, руб.;

C^{high} — затраты на лечение более затратного анестезиологического препарата, руб.;

C^{low} — затраты на лечение менее затратного анестезиологического препарата, руб.

Прочее. Все расчёты произведены в MS Excel, 2010 г., доступны и «прозрачны» для анализа. Окончательные данные выражены в рублях.

Результаты

Обзор сравниваемых медицинских технологий

Механизм действия

Существует ряд теорий о молекулярных механизмах действия ингаляционных анестетиков, но каждая из них имеет свои ограничения.

Так, при применении галотана, изофлурана и севофлурана отмечается потенцирование эффектов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК_A), действующей на этот тип рецепторов [18].

Заметно воздействие на глициновые рецепторы ЦНС, локализация которых схожа с ГАМК-рецепторами. Глициновые рецепторы играют особую роль в центрах ствола головного мозга и спинном мозге. Потенцирование глициновых рецепторов отмечается при использовании всех ингаляционных анестетиков в низких концентрациях [18].

Ингаляционные анестетики действуют на двухпорные калиевые каналы, которые состоят из субъединиц, активирующиеся при воздействии на них, и моделируют возбудимость мембран. Распределение этих каналов в ЦНС носит сложный характер [18].

Прочие возможные мишени ингаляционных анестетиков включают NMDA-рецепторы, HCN-каналы и некоторые типы Na⁺-каналов [18].

Фармакокинетика ингаляционных анестетиков

При применении ингаляционного метода введения анестетика фармакокинетика препаратов зависит от:

- концентрации препарата;
- скорости потока свежего газа;
- альвеолярной вентиляции;
- сердечного выброса.

Концентрация ингаляционного анестетика и скорость потока свежего газа полностью контролируется анестезиологом; кроме того, врач способен влиять на сердечный выброс (используя β -блокаторы и инотропные вещества) [21].

Когда ингаляционный анестетик достигает стабильного состояния, его парциальное давление в альвеолах (P_A) приходит в состояние равновесия с парциальным давлением анестетика в артериальной крови (P_a) и ткани мозга (P_m). Таким образом, парциальное давление ингаляционных анестетиков в альвеолах опосредованно отражает его давление в тканях мозга. Вместе с тем, устойчивое равновесное состояние редко достигается в клинической практике, поскольку этот процесс может занять несколько часов в зависимости от используемого анестетика и разнообразия представленных ниже физиологических факторов (табл. 2) [18].

Вентиляция. Усиление альвеолярной вентиляции приводит к быстрому росту парциального давления анестетика в альвеолах и, соответственно, росту его давления в ткани мозга, что в свою очередь сокращает время развития достаточного уровня анестезии. Функциональная остаточная ёмкость лёгких (ФОЕ) также значительно влияет на течение ингаляционной анестезии. Большая остаточная ёмкость способствует эффективному разведению анестетика, что замедляет наступление анестезии, тогда как при сниженной ФОЭ P_A будет расти быстрее [18].

Концентрация анестетика на вдохе. Увеличение концентрации анестетика на вдохе позволяет достичь высокого P_A в альвеолах, что ускоряет наступление анестезии [18].

Сердечный выброс. Изменения сердечного выброса влияют на время прохождения крови через капилляры лёгких. Во время вводной анестезии снижение сердечного выброса уменьшает захват анестетика, но, тем не менее, повышает P_A и, как следствие, ускоряет наступление анестезии. Этот эффект наблюдается лишь при использовании анестетиков с высоким коэффициентом распределения кровь/газ [18].

Коэффициент распределения кровь/газ определяется как соотношение количества анестетика, растворённого в крови и газовой смеси при равных объёмах, давлении и температуре 37°C. Можно предположить, что препараты с высоким коэффициентом распределения (и, следовательно, высокой растворимостью) характеризуются быстрым началом действия. Тем не менее, это не так, поскольку

анестетики с высокой растворимостью будут создавать низкое парциальное давление в крови даже при поступлении в большой концентрации. Ключевым фактором, определяющим скорость наступления анестезии, является парциальное давление анестетика в крови и, следовательно, в головном мозге (Рм). Таким образом, препараты с низким коэффициентом распределения кровь/газ будут создавать высокое Ра и обеспечивают более быстрое начало и прекращение анестезии [18].

Метаболизм. Ионы галогенов, образующиеся в процессе метаболизма в печени при участии системы цитохрома P₄₅₀, обладают потенциальным токсическим действием на печень и почки. Связь углерода и фтора (C–F) относительно стабильна и слабо метаболизируется, тогда как комплексы с хлором (C–Cl), бромом (C–Br) и йодом (C–I) легче подвергаются метаболизму [8, 16, 18]. Как видно из табл. 3, десфлуран обладает наименьшим потенциальным гепато- и нефротоксическим действием.

Таблица 2

Факторы, влияющие на минимальную альвеолярную концентрацию ингаляционных анестетиков

Факторы	Влияние на МАК
Физиологические и метаболические	
<i>Возраст</i>	
младенчество и детство	↑
неонатальный период и пожилой возраст	↓
Беременность	↓
Гипертермия	↑
Гипотермия	↓↓
Гипертиреоз	↑
Гипотиреоз	↓
Гипернатриемия	↑
Фармакологические	
Катехоламины и симпатомиметики	↑
α-агонисты	↓
Седативные препараты	↓↓
<i>Опиоидные анальгетики</i>	
использование при острой боли	↓
постоянный приём	↑
<i>Алкоголь</i>	
острая интоксикация	↓
хроническое употребление	↑
<i>Амфетамины</i>	
острая интоксикация	↑↑↑
хроническое употребление	↓
Препараты лития	↓

Примечание: МАК — минимальная альвеолярная концентрация.

Таблица 3

Метаболизм ингаляционных анестетиков

Анестетик	Метаболизм, %	Метаболиты
Галотан	> 20	Трифторуксусная кислота, ионы Cl ⁻ , Br ⁻
Севофлуран	< 5	Неорганические и органические фториды. В присутствии натриевой извести и тепла — субстанция А (также субстанция В, С, D и Е)
Изофлуран	< 0,2	Трифторуксусная кислота и ионы F ⁻
Десфлуран	0,02	Трифторуксусная кислота

*Особенности отдельных ингаляционных
анестетиков*

Химическая структура современных ингаляционных анестетиков различна — от галогенизированных углеводородов (галотан), до галогенизированных этилметилэфиров (изофлуран, энфлуран, десфлуран) и полифторированных изопропилметилэфиров (севофлуран) (рис. 2).

Сравнительные физико-химические свойства современных ингаляционных анестетиков различны (табл. 4) [7, 18, 20-21].

Галотан нестабилен на свету, вызывает коррозию некоторых металлов и адсорбируется резиной. Для предотвращения его распада с высвобождением свободного брома анестетик стабилизируется 0,01% тимолом. Эффекты галотана показаны в табл. 6 [18]. Применение галотана не столь безопасно, прежде всего из-за вероятности развития транзиторной гепатотоксичности (до 25%) и галотанового гепатита (1 случай на 6000-35000 проведенных анестезий) из-за образования трифторуксусной кислоты [21].

Изофлуран широко применяется как ингаляционный препарат для поддержания анестезии. Необ-

ходимо использовать испарители, откалиброванные специально под изофлуран, для поддержания точно нужной концентрации. Изофлуран образует трифторуксусную кислоту в процессе биотрансформации, однако описаны лишь единичные случаи развития острого некроза печени [21].

Эффекты изофлурана показаны в табл. 7.

Севофлуран широко применяется в отечественной анестезиологии. Он был синтезирован в 1970-гг., но клиническое применение препарата началось в 1995 г. [25], в значительной мере из-за опасения проявления нефротоксического эффекта из-за флуорид-иона (F^-), образующегося в процессе биodeградации. Однако дальнейшие исследования на добровольцах этого не подтвердили. Высокие уровни F^- в сыворотке после анестезии севофлураном не связаны с нефротоксичностью, т.к. его биотрансформация в почках минимальна. Севофлуран разлагается с образованием вещества А и В, относящихся к нефротоксичным у крыс, тогда как о повышении частоты клинически значимой нефротоксичности у людей после анестезии не сообщалось. В процессе биотрансформации не образуется трифторуксусной кислоты, поэтому не оказывает влияние на функцию печени [21].

Таким образом, ограничений, связанных с органо-токсичностью севофлурана, не существует, последний может быть использован у пациентов со скомпрометированной функцией печени и почек [21].

Севофлуран обладает меньшим раздражающим действием и весьма эффективен для индукции как у взрослых, так и у детей. Он подходит для амбулаторной практики, т.к. для осуществления быстрого вводного наркоза можно использовать сравнительно высокие концентрации препарата [21].

Случаев симпатической стимуляции при наркозе севофлураном не описано, однако широко известна его нестабильность при контакте с адсорбентами CO_2 , в связи с чем рекомендуется использовать скорость потока свежих газов на уровне 2 л/мин, и не менее 1 л/мин [21].

Препарат хорошо переносится и практически не связан с развитием нежелательных явлений, хотя может быть более высокая вероятность развития послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) по сравнению с пропофолом [21]. Тошнота развивается в 25% случаев анестезии, рвота в 18% [19].

Эффекты севофлурана показаны в табл. 8 [18].

Десфлуран обладает более благоприятными физико-химическими свойствами по сравнению с другими ингаляционными анестетиками, т.к. его коэффициент распределения кровь/газ наименьший (табл. 3), что позволяет быстро реагировать на изменения его концентрации во вдыхаемой смеси, точно титровать глубину анестезии, достичь наиболее быстрого послеоперационного пробуждения пациента и раннего возвращения к нормальной повседневной жизни.

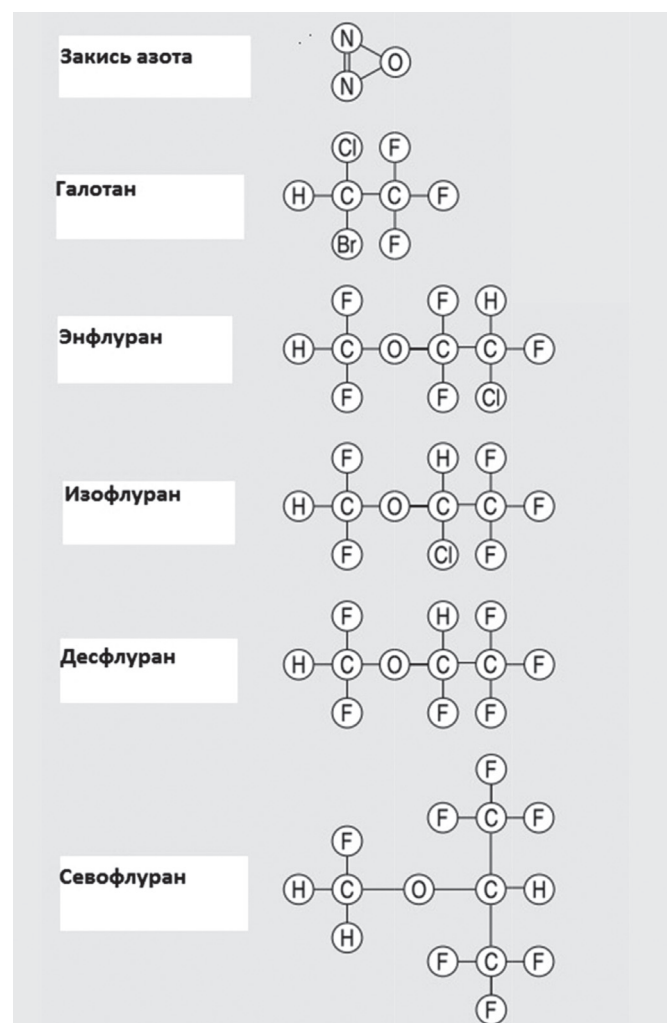


Рис. 2. Химическая структура ингаляционных анестетиков

Все эти качества делают десфлуран одним из «идеальных ингаляционных анестетиков» для длительных операций, при которых необходимо быстрое пробуждение для неврологической оценки пациента (например, в нейрохирургии, амбулаторной хирургии).

Также десфлуран обладает наименьшим коэффициентом распределения масло/кровь (табл. 3), что обуславливает потенциальное преимущество у хи-

рургических больных, страдающих ожирением [14], и пожилых [4, 10], которые имеют относительно большее содержание жира в организме, за счёт снижения массы мышечной ткани в процентах от массы тела во время нормального процесса старения [8].

У десфлурана относительно низкая точка кипения = 23,5°C, что делает этот анестетик чрезвычайно летучим. Так как это значение близко к температуре во многих операционных, то гарантировать полное

Таблица 4

Физико-химические свойства ингаляционных анестетиков

Свойства	Галотан	Изофлуран	Севофлуран	Десфлуран
Молекулярный вес, граммы	197,0	184,5	200,1	168,0
Точка кипения, °C	50,2	48,5	58,5	23,5
Давление насыщения паров при 20°C	32,3	33,2	22,7	89,2
Концентрация (Fd) при дыхании 100% O ₂ , об. % *	0,77	1,15	2,1	6,0
Концентрация (Fd) при дыхании 60-70% N ₂ O, об. % *	0,29	0,50	0,66	2,83
Коэффициент распределения кровь/газ **	2,40	1,40	0,65	0,45
Коэффициент распределения масло/газ	224	50	52	29
Запах	Не раздражает	Раздражает	Не раздражает	Раздражает

Примечания:

* — максимальное возможное давление пара при данной температуре;

** — при температуре 37°C в 1 литре крови при 1 атм. будет растворено 2,4 литра галотана, 0,65 л севофлурана, 1,4 л изофлурана и 0,45 л десфлурана; чем нерастворимее в крови анестетик, тем быстрее изменения вдыхаемой концентрации (поворот ручки испарителя) приводят к изменениям артериальной концентрации;

— расчёт произведён для 45-летнего возраста.

Таблица 5

Физико-химические свойства ингаляционных анестетиков

Свойства	Галотан	Севофлуран	Изофлуран	Десфлуран
<i>Влияние на сердечно-сосудистую систему</i>				
Сократимость	↓↓↓	↓	↓	минимальное
ЧСС	↓↓	↓	↑↑	↑↑
Сосудистое сопротивление	↓	↓	↓↓	↓↓
Артериальное давление	↓↓	↓	↓↓	↓↓
«Коронарное обкрадывание»	нет	нет	возможно	нет
Спланхничный кровоток	↓	не влияет	не влияет	не влияет
Сенситизация к катехоламинам	↑↑↑	не влияет	не влияет	не влияет
<i>Влияние на дыхательную систему</i>				
Частота дыхания	↑	↑↑	↑↑	↑↑
Дыхательный объём	↓	↓	↓↓	↓↓
pCO ₂	не влияет	↑	↑↑	↑↑
<i>Влияние на ЦНС</i>				
Церебральный кровоток	↑↑↑	↑	↑	↑
Потребность мозга в кислороде	↓	↓	↓	↓
ЭЭГ-активность	подавление	подавление	подавление	подавление
Внутричерепное давление	↑↑	↑	↑	↑↑
<i>Прочие эффекты</i>				
Расслабление матки	умеренное	умеренное	умеренное	умеренное
Потенцирование миоплегии	умеренное	значимое	значимое	значимое
Анальгезия	умеренная	умеренная	умеренная	умеренная

Примечания: ЧСС — частота сердечных сокращений; pCO₂ — парциальное давление углекислого газа; ЭЭГ — электроэнцефалография.

Таблица 6

Эффекты галотана

Влияние на системы организма

Дыхательная	- Минутный объём вентиляции значительно снижается за счёт уменьшения дыхательного объёма, при этом нормальная реакция на гипоксию и гиперкапнию притупляется - Является бронходилататором и может применяться при бронхиальной астме - Имеет нераздражающий сладковатый запах и может использоваться для вводной анестезии
Сердечно-сосудистая	- Брадикардия обусловлена повышением тонуса блуждающего нерва с угнетением синоатриального и атриовентрикулярного узлов - Прямое кардиодепрессивное действие и понижение сосудистого сопротивления - Повышает чувствительность сердца к действию катехоламинов, что может приводить к развитию аритмий
ЦНС	В большей степени, чем другие ингаляционные препараты, увеличивает церебральный кровоток, что сопровождается ростом внутричерепного давления, но вместе с тем и значительным уменьшением потребности мозга в кислороде
Токсичность	
Повреждение печени	- Лёгкая субклиническая транзиторная гепатотоксичность - Острый некроз печени (галотановый гепатит)

Таблица 7

Эффекты изофлурана

Влияние на системы организма

Дыхательная	- Спонтанное дыхание угнетается более выражено по сравнению с галотаном, но в меньшей степени, чем при анестезии энфлураном - Минутный объём вентиляции уменьшается, при этом частота дыхания и $p\text{CO}_2$ растут - Имеет резкий запах и может вызвать раздражение верхних дыхательных путей и задержку дыхания, поэтому не применяется при ингаляционной вводной анестезии - Может вызвать небольшую бронходилатацию
Сердечно-сосудистая	- Снижение периферического сосудистого сопротивления, которое компенсируется развитием тахикардии - Отмечается незначительное снижение сократимости миокарда - Может оказывать кардиопротективное действие за счёт изменения активности АТФ-зависимых калиевых каналов
ЦНС	Обеспечивает лучшие условия для церебрального кровотока — при снижении потребности в кислороде наблюдается минимальное его увеличение
Токсичность	
Образование СО	Возможно образование СО вследствие реакции CHF2 группы анестетика и сухой натриевой (или бариевой) извести

Примечание: $p\text{CO}_2$ — парциальное давление углекислого газа; СО — угарный газ.

Таблица 8

Эффекты севофлурана

Влияние на системы организма

Дыхательная	- Вызывает рост $p\text{CO}_2$ и уменьшает минутный объём вентиляции - Имеет нераздражающий запах, подходит для вводной анестезии
Сердечно-сосудистая	- ЧСС и сократимость миокарда не изменяются - Системное сосудистое сопротивление и артериальное давление снижаются
ЦНС	В сравнении с галотаном чаще вызывает у детей делирий и возбуждение в послеоперационном периоде
Токсичность	
Почки	При использовании в закрытом дыхательном контуре с натриевой или бариевой взвесью, образуется ряд токсичных веществ (вещества А-В), однако это не приводит к повреждению почек

Примечания: $p\text{CO}_2$ — парциальное давление углекислого газа; ЧСС — частота сердечных сокращений; вещество А — пентафторизо-пропенил-фторметил эфира; вещество В — пентафторметоксиизопропенил-фторметил эфира.

насыщение пара при использовании стандартного испарителя невозможно. В связи с этим, применяется специальный испаритель, калиброванный исключительно для десфлурана. Нагревание анестетика до 39°C под давлением 2 атм. обеспечивает точное дозирование.

Десфлуран образует трифторуксусную кислоту в процессе биотрансформации в минимальных количествах, однако был описан лишь один казуистический случай развития острого некроза печени [21].

Препарат хорошо переносится.

Эффекты десфлурана показаны в табл. 9.

Таким образом, десфлуран имеет несколько выгодных характеристик по сравнению с другими ингаляционными анестетиками, к которым относятся:

- самая быстрая скорость выхода из наркоза (минимальное среднее время интра- и послеоперационного пробуждения), позволяющая хирургу раньше оценить состояние больного и реализовать концепцию ранней активации пациента;
- самый быстрый возврат защитных рефлексов дыхательных путей — среднее время послеоперационного восстановления функции глотания и защитных рефлексов дыхательных путей — кратчайшие сроки, необходимые для пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) или блоке интенсивной терапии (БИТ), и потенциал для более раннего возвращения к нормальной повседневной жизни;

перационного восстановления функции глотания и защитных рефлексов дыхательных путей — кратчайшие сроки, необходимые для пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) или блоке интенсивной терапии (БИТ), и потенциал для более раннего возвращения к нормальной повседневной жизни;

- самый низкий метаболизм, что предупреждает развитие гепато- и нефротоксичности;
- особые преимущества при применении его у пожилых и тучных людей из-за низкой растворимости в крови и жировой ткани; эти свойства также позволяют быстро титровать глубину анестезии.

Таким образом, для дальнейшего анализа мы отобрали два ингаляционных препаратов, близких по своим свойствам к «идеальным ингаляционным анестетикам»: севофлуран и десфлуран, которые отвечают современным требованиям эффективности и безопасности.

Их сравнительная характеристика при выходе из наркоза показана в табл. 10 [2, 6, 10, 13].

Таблица 9

Эффекты десфлурана

Влияние на системы организма	
Дыхательная	• Вызывает рост $p\text{CO}_2$ и уменьшает минутный объём вентиляции • Имеет сильный запах и может провоцировать кашель, задержку дыхания, поэтому не подходит для вводной анестезии
Сердечно-сосудистая	• Увеличивает ЧСС • Сердечный выброс, сократимость миокарда, системное сосудистое сопротивление и артериальное давление снижаются • При концентрации >1 МАК может вызвать гипертензию и тахикардию

Примечания: $p\text{CO}_2$ — парциальное давление углекислого газа; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 10

Сравнительная характеристика при выходе из наркоза [2, 6, 10, 13]

Среднее время, мин	Севофлуран	Десфлуран
	[ссылки]	
Экстубация трахеи	18,0 [6] 9,0 [10] Ср. = 13,5	8,9 [6] 5,0 [10] Ср. = 7,0
Послеоперационное пробуждение *	13,7 [6] 11,0 [10] Ср. = 12,4	7,2 [6] 5,0 [10] Ср. = 6,1
Послеоперационное восстановления функции глотания и защитных рефлексов дыхательных путей	4,5 [13] Ср. = 4,5	0,2 [13] Ср. = 0,2
Способность к общению после пробуждения (ответ на команды свести пальцы вместе, ориентации в месте нахождения, годе, дате, времени)	12,0 [10] 12,0 [2] Ср. = 12,0	7,0 [10] 5,0 [2] Ср. = 6,0

Примечания: * — раннее пробуждение особенно важно для амбулаторной анестезиологии, где минуты при пробуждении могут превратиться в часы при выписке, а послеоперационная реабилитация во многом лимитирует выписку больных в день операции. Во всех остальных случаях различия между сравниваемыми методами анестезии интересны лишь с научной точки зрения.

Медицинские затраты на анестезиологическую помощь

Стоимость анестезиологической помощи включает два основных компонента [9]:

1. *прямые медицинские затраты*, которые включают расходы на:
 - анестезиологические препараты,
 - медицинские изделия и приборы (испарители), вспомогательные материалы,
 - медицинский персонал;
2. *непрямые затраты*, которые включают расходы, связанные с исходами. Эти последствия могут быть преднамеренными или непреднамеренными (например, длительное пребывание в операционной, ОРИТ или БИТ).

В данном расчёте мы принимали во внимание только прямые медицинские затраты, было сделано предположение, что затраты, связанные с длительностью пребывания пациентов в операционной и различных отделениях ЛПУ, различались между изучаемыми технологиями незначительно и были равными, и в оценку включены не были.

Прямые медицинские затраты на анестезию делятся на постоянные затраты и переменные издержки. Некоторые переменные затраты зависят от решений, принимаемых закупщиком в рамках действия Федерального закона от 05.04.2013 №44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд». Примером является выбор ингаляционных анестетиков и испарителя, а также расходных материалов (например, адсорбентов углекислого газа), применяемых для обеспечения общей анестезии у пациентов, перенёвших операцию или другие инвазивные процедуры. Эти переменные затраты являются потенциальными мишенями для экономии средств бюджета.

Анестезиологические препараты. В настоящее время моноанестезия на основе ингаляционных анестетиков практически не используется. Теоретически можно обеспечить все необходимые компоненты общей анестезии только севофлураном или десфлураном. На практике данный подход не используется в силу двух обстоятельств:

- для получения выраженного анальгетического эффекта требуются достаточно высокие концентрации;
- в стремлении обеспечить все компоненты одним препаратом мы идём на чрезмерное угнетение ЦНС, что нежелательно из соображений безопасности [21].

Значительно целесообразнее, безопаснее и дешевле использовать комбинированную общую анестезию на основе севофлурана или десфлурана и, например, болюса фентанила (1-2 мкг/кг/ч для поддержания анестезии). При этом ингаляционные ане-

стетики обеспечивают гипнотический компонент, фентанил — истинный анальгетик [21].

Как уже было сказано выше, одно из преимуществ ингаляционной анестезии — это возможность быстрого управления альвеолярной концентрацией анестетика (глубиной анестезии). Такая возможность чаще всего реализуется путём подачи в контур большого количества летучих анестетиков за короткий промежуток времени, т.е. при высокой скорости потока свежего газа. Вместе с этим, традиционная ингаляционная анестезия с высокой скоростью потока газа имеет и свои серьёзные недостатки, которые состоят в большом расходе анестетика, значительных потерях тепла и влаги из дыхательных путей, загрязнении окружающей среды и воздуха в операционной. Снижение газового потока в дыхательном контуре позволяет избежать всех этих негативных явлений, что определяет значительный интерес анестезиологов к методам ингаляционной анестезии на основе низких потоков свежего газа [1].

Если поток свежего газа в контуре превышает 4 л/мин, то такую систему принято называть контуром с высоким газотоком. Ингаляционная анестезия с высоким газотоком (high flow anesthesia) до недавнего времени оставалась по сути дела традиционной, поскольку нашла самое широкое распространение как у взрослых, так и у детей [39].

Снижение газотока в контуре во время анестезии до отметки менее 1 л/мин означает переход к использованию низких потоков свежего газа [39]. В этом диапазоне принято выделять 3 основных функциональных режима:

1. анестезию с низким газотоком (low flow anesthesia);
2. анестезию с минимальным газотоком (minimal flow anesthesia);
3. анестезию по закрытому контуру (closed system anesthesia).

Если газоток в контуре варьирует в пределах от 0,5 до 1,0 л/мин, то такую систему принято называть контуром с низким газотоком. Далее следует контур с минимальным газотоком (0,5 л/мин). В отличие от систем с высоким газотоком, которые относятся к полукрытым контурам, контуры с низким и минимальным газотоком функционируют как полузакрытые. Если же поток свежего газа ниже «минимального» и равен суммарному поглощению газов и паров анестетика в данный момент времени, то такой контур принято называть закрытым [39].

С точки зрения экономики преимуществом анестезии при использовании низкотоковой анестезии является экономия медицинских газов и ингаляционных анестетиков [21].

Использование метода низкотоковой вентиляции является ярким примером решения глобальной фармакоэкономической задачи — снижения стоимости ингаляционной анестезии при сохранении её высо-

кой клинической эффективности и безопасности [21]. Данная методика позволяет сэкономить от 70 до 90% дорогостоящих парообразующих анестетиков [5].

Ингаляционные анестетики оказывают наибольшее влияние на общую стоимость лекарств при анестезии.

Четыре фактора определяют стоимость ингаляционных анестетиков:

1. затраты на их приобретение выражаются в рублях, и как правило, фиксированы условиями тендерных закупок на основе согласованной стоимости контракта;
2. стоимость объёма пара, образующегося на миллилитр жидкости, основана на физических и химических свойствах анестетика;
3. концентрация анестетика может изменяться в зависимости от характеристик пациента (например, возраст, наличия ожирения, сопутствующих анестетиков и других препаратов, заболеваний) и глубины наркоза. Глубина анестезии может быть увеличена или уменьшена на различных этапах операции или процедуры, в зависимости от её сложности;
4. часть стоимости вдыхаемого анестетика тратится впустую за счёт растворения в дыхательном контуре и не полного всасывания в лёгких пациента.

Концентрация вдыхаемого анестетика, необходимого для обеспечения общей анестезии, определяется количественно с помощью концепции МАК. МАК отражает дозировку анестетика, необходимую для получения требуемой глубины анестезии. МАК варьируется в зависимости от желаемой реакции. Например, альвеолярная концентрация 1,2-1,3 МАК требуется для последовательного предотвращения подвижности пациента во время хирургических манипуляций, тогда как альвеолярная концентрация ниже 0,4-0,5 МАК позволяет пациентам открыть глаза по команде врачей в конце операции.

Как было сказано выше, концентрации (F_d , об. %) для ингаляционных анестетиков различаются (см. табл. 4). Так у 45-летних пациентов F_d при дыхании 100% O_2 у десфлурана — 6,0%, севофлурана — 2,1%,

то F_d при дыхании 60-70% N_2O у десфлурана — 2,83%, севофлурана — 0,66% [19, 20].

Количество вдыхаемого анестетика напрямую зависит от скорости потока свежего газа. Избыток ингаляционного анестетика выпускают в атмосферу (т.е. он потрачен впустую), что приводит к более высоким затратам.

Стоимость отобранных для экономического анализа ингаляционных анестетиков была взята из данных аналитической компании IMS Health Россия за май 2014 г.

Как было сказано выше, низкий коэффициент распределения кровь/газ у десфлурана (0,45) и севофлурана (0,65) позволяет использовать их без применения закиси азота.

Средняя скорость потока свежего газа (FGF , л/мин) была взята из рекомендаций FDA [38], а также из исследований [9, 37], в которых было показано, что для:

- севофлурана FGF составляет:
 - 1 л/мин при <2 МАК час,
 - 2 л/мин при >2 МАК час,
- десфлурана FGF составляет:
 - 0,5 л/мин при <2 МАК час,
 - 1 л/мин при >2 МАК час.

Затраты на заправку баллона с чистым медицинским кислородом (99,5%) были взяты из прейскуранта оптового медицинского поставщика «Центр технических газов «Артон» и не включали доставку и оптовые скидки [11]. В нашем анализе средняя длительность анестезии равна 4 часам и взята из исследования *Vecil M., et al., 2008 г.*, который рассчитал среднюю продолжительность 200 ингаляционных анестезий на одно операционное отделение в год [15].

Расчёт объёма свежего газа в течение анестезии рассчитывается по следующей формуле:

Объём свежего газа, л =

$4 \text{ мл/мин} \times \text{масса тела, кг} \times \text{длительность анестезии, мин} \times FGF, \text{ л/мин} / 1000$

Пример расчёта объёма потока свежего газа за 4 часа анестезии (в литрах) у разной возрастной популяции пациентов показан в табл. 11.

Таблица 11

Приблизительный расчёт объёма свежего газа при 4-х часовой анестезии, в зависимости от скорости потока свежего газа, возраста пациента и его массы тела

Средний возраст	Ср. масса тела, кг	FGF, л/мин		
		2	1	0,5
		Объём, л		
3 мес.	3,5	6,72	3,36	1,68
12 лет	38,0	72,96	36,48	18,24
25 лет	60,0	115,20	57,60	28,80
45 лет	70,0	134,40	67,20	33,60
60 лет и старше	75,0	144,00	72,00	36,00

Основной расчёт

Был проведён анализ минимизации затрат (СМА), являющийся частным случаем анализа эффективности затрат, с использованием наиболее реалистичной и легко воспроизводимой формулы *Dion P, 1992 г.* [26]; результаты показаны в табл. 12.

Расчёт произведён при условии подачи чистого кислорода в полужакрытый низкочастотный дыхательный контур для 40-45-летних больных со средней массой тела 70 кг.

Как видно из табл. 12, СМА показал, что разница в пользу десфлурана составляет 155,72 руб. за одну четырёхчасовую операцию. На прямые медицинские затраты, связанные с применением ингаляционной анестезии, в наиболее значительной степени влияют:

- стоимость газа за 1 мл/руб.,
- концентрация газа (Fd, об. %),
- скорость потока свежего газа (FGF, л/мин),
- длительность анестезии (мин или часах).

Медицинские изделия, приборы и другие вспомогательные материалы. Единственная дополнительная статья расходов при проведении низкочастотной анестезии — использование адсорбента [21]. *Вант J.A.* показал, что при работе по полужакрытому контуру с минимальным газотоком затраты на натриевую известь у взрослых составляют в среднем 0,3-0,6 долларов США в час, т.е. несопоставимы с общей экономической выгодой от использования метода [3], поэтому их стоимость в данный экономический расчёт не вошла.

Как уже было сказано выше, для севофлурана и десфлурана необходимы специальные откалиброванные испарители (с ограниченной пропускной способностью: для севофлурана дозиметрическая шкала отградуирована до 8 об. %, десфлурана — до 18 об. %). Вводя такие ограничения (максимальная пропускная способность ~3 МАК), фирмы-производители руководствовались соображениями безопасности пациента, пытаясь предупредить возможность передозировки анестетика [21].

Испарители стоят до 7000 евро, но обычно поставляются в клинику бесплатно производителем ингаляционных анестетиков, поэтому их стоимость в данный экономический расчёт не вошла.

Медицинский персонал. Так как время проведения анестезии в нашей модели равно 4 часам, и меньше рабочего графика специалиста (8 ч/сут), таким образом, дополнительное влияние на затраты данный фактор не оказывает, поэтому мы не включили его — фактор в анализ затрат.

Анализ чувствительности

Показатель концентрации. Для определения устойчивости полученных результатов у сравниваемых медицинских технологий был произведён многофакторный анализ чувствительности, путём варьирования

в модели показателя концентрации ингаляционного анестетика (Fd, %) в 5-и стратифицированных возрастных группах (табл. 13). Объём потока свежего газа менялся в зависимости от возраста пациента и массы тела (табл. 11).

Полученные данные анализа чувствительности показаны в табл. 14.

Таким образом, при изменении концентрации (Fd, % об.) и объёма потока свежего газа в разных возрастных группах, севофлуран является менее затратной технологией в группах новорождённых и старше 60 лет, а десфлуран — в группах от 12 до 60 лет и старше.

Изменение стоимости анестетиков. Также был проведён анализ чувствительности к изменению стоимости ингаляционного анестетика путём применения средних тендерных цен на закупки ингаляционных анестетиков по всем регионам РФ (была взята из данных IMS Health РФ за 2013-2014 гг., тендерные закупки).

Условия анализа: возраст — 45 лет; концентрация (Fd, % об.) — 2,1% для севофлурана, 6% для десфлурана.

Результаты показаны в табл. 15.

Таким образом, при изменении цены препаратов на тендерные закупки выгода от применения на стороне севофлурана. Однако, поскольку десфлурана в момент расчётов не было в перечне жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП), то влияние тендерной цены на ингаляционный анестетик трудно интерпретировать, т.к. она не согласована с регулирующими органами страны, т.е. является свободной.

Включение в затраты вводной анестезии. Также был проведён анализ чувствительности путём включения затрат на индукционную анестезию со следующими допущениями:

- масочная индукция — у севофлурана, индукция пропофолом — у десфлурана;
- при применении масочного наркоза:
 - меняется FGF до 4 л/мин,
 - увеличивается концентрация ингаляционного анестетика (Fd, %) до 6%,
 - длительность ингаляционной индукции принята за 2 минуты,
- без применения масочного наркоза назначается пропофол:
 - расчёт дозы пропофола для индукции рассчитывается по формуле 2,5 мг/кг (в данном случае — это возраст 45 лет, массой тела равной 70 кг), т.е. 175 мг или 1 ампула;
 - средняя стоимость пропофола была взята из данных IMS Health Россия за май 2014 г., тендерные закупки 5 ампул в уп. по всем регионам РФ.

Результаты анализа показаны в табл. 16.

Таким образом, стоимость вводной анестезии увеличивает общую стоимость у севофлурана.

Таблица 12

**Стоимость применения ингаляционных анестетиков при дыхании чистым кислородом
в закрытом низкопоточном дыхательном контуре**

Показатели	Севофлуран (Севоран® 250 мл)	Десфлуран (Супран 240 мл)	Разница
Цена за фл. (алюминиевый), руб.	9 436,76	7 645,40	1 791,36
Стоимость газа за 1 мл, руб.	37,75	31,86	5,89
Концентрация (Fd), об. % *	2,10	6,00	-3,90
Скорость потока свежего газа (FGF), л/мин #	2,00	1,00	-1
Допущение: средняя длительность ингаляционной анестезии, мин †	240	240	-
Плотность, грамм/мл	1,51	1,45	-
Молекулярная масса, грамм	200,1	168	-
Стоимость за 1 МАК часа, руб.	522,61	550,88	-28,27
Стоимость ингаляционных анестетиков, руб.	2 090,43	2 203,51	-113,08
Объём свежего газа за время анестезии, л	134,40	67,20	48,00
чистого кислорода, л	67,20	33,60	24,00
Цена за баллон 40 л (заправка), руб.	320,00		
стоимость чистого кислорода, руб.	537,60	268,80	268,80
ИТОГО: ингаляционные анестетики с 100% O₂, руб.	2 628,03	2 472,31	155,72

Примечания: * — Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата СЕВОРАН [19]; Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата СУПРАН [20]; расчёт произведён для 45-летнего возраста и массой тела = 70 кг. FGF — величина потока свежего газа, л/мин; # — из источников [9, 37, 38]; † — Vecil M., et al., 2008 г. [15].

Таблица 13

Изменения концентрации с возрастом пациента

Возраст	Средняя концентрация (Fd, %)	
	Севофлуран	Десфлуран
3 мес.	3,15	9,30
6 мес. — 12 лет	2,65	7,30
25 лет	2,60	7,30
40 — 45 лет	2,10	6,00
60 лет и старше	1,55	5,60

Таблица 14

Анализ чувствительности: влияние изменения концентрации на стоимость применения ингаляционных анестетиков

Препараты сравнения	Возраст				
	3 мес.	12 лет	25 лет	45 лет	> 60 лет
Севофлуран (Севоран® 250 мл), руб.	3 162,53	2 929,77	3 048,96	2 628,03	2 118,94
Десфлуран (Супран 240 мл), руб.	3 428,88	2 826,86	2 911,34	2 472,31	2 344,61
Разница затрат в пользу, руб.	266,35	102,91	137,62	155,72	225,67
	Севоран	Супран	Супран	Супран	Севоран

Таблица 15

Анализ чувствительности: влияние изменения цен по тендерным закупкам на стоимость применения ингаляционных анестетиков

Показатели	Севофлуран (Севоран® 250 мл)	Десфлуран (Супран 240 мл)	Разница
Цена за фл. (алюминиевый), руб.	8 655,00	8 540,00	115,00
Стоимость 1 мл, руб.	34,62	35,58	0,96
ИТОГО ингаляционные анестетики с O₂, руб.	2 454,86	2 730,15	275,29

Анализ «влияния на бюджет»

В ходе проведения ВИА для расчёта показателя «экономии затрат» на 1000 операций были получены следующие результаты (табл. 17).

Таким образом, при гипотетическом учёте перехода с севофлурана на десфлуран у 1000 пациентов в возрасте от 12 до 60 лет и старше, требующих ингаляционную анестезию, будет сопровождаться экономией затрат от 102 907 руб. до 155 720 руб., а с применением индукции анестезии пропофолом до 162 900 руб.

С другой стороны, замена применения десфлурана на севофлуран у 1000 пациентов позволит снизить затраты на ингаляционную анестезию у новорождённых на 266 354 руб., больных старше 60 лет — на 225 672 рублей.

Применение в качестве вводной аналгезии пропофола, а поддерживающей — десфлурана у 1000 пациентов позволит сэкономить 162 900 рублей.

Основные выводы

1. Сегодня на российском рынке существуют два ингаляционных препарата, близких по своим свойствам к «идеальным ингаляционным анестетикам»: севофлуран и десфлуран, которые отвечают современным требованиям эффективности и безопасности.
2. В клинической анестезиологии широкое распространение получает полузакрытый тип дыхательного контура, при котором поток свежего газа меньше или равен минутной вентиляции лёгких.
3. Сравнительная характеристика ингаляционных анестетиков при выходе из наркоза показала более быструю экстубацию трахеи, быстрое послеоперационное пробуждение, послеоперационное восстановление функции глотания и защитных рефлексов дыхательных путей,

Таблица 16

Анализ чувствительности: влияние индукционной анестезии на стоимость применения ингаляционных анестетиков

Показатели	Севофлуран (Севоран® 250 мл)	Десфлуран (Супран 240 мл)	Разница
Цена за фл. (алюминиевый), руб.	9 436,76	7 645,40	1 791,36
Стоимость 1 мл, руб.	37,75	31,86	5,89
Индукция пропофолом 2,5 мг х 70 кг, руб.	-	92,36	-
Концентрация газа (Fd), %	6,0	6,0	-
Средний расход свежего газа (FGF), л/мин	4,00	1,00	-
Длительность индукции мин	2,00	90	-
Плотность, грамм/мл	1,51	1,45	-
Молекулярная масса, грамм	200,1	168	-
Стоимость индукции, руб.	99,54	92,36	-6,01
Стоимость ингаляционных анестетиков за время операции, руб.	2 090,43	2 203,51	-113,08
Стоимость чистого медицинского кислорода (99,5%), руб.	537,60	268,80	268,80
ИТОГО ингаляционные анестетики с O₂, руб.	2 727,58	2 564,68	162,90

Таблица 17

Анализ «влияния на бюджет» у сравниваемых препаратов на 1000 операций

Возраст пациентов	Севофлуран (Севоран® 250 мл)	Десфлуран (Супран 240 мл)	Экономия затрат, руб.	В пользу
Стратификация по возрасту пациентов				
3 мес.	3 162,53р.	3 428,88р.	266 354,28р.	Севоран
12 лет	2 929,77р.	2 826,86р.	102 907,62р.	Супран
25 лет	3 048,96р.	2 911,34р.	137 615,40р.	Супран
45 лет	2 628,03р.	2 472,31р.	155 720,88р.	Супран
60 лет и старше	2 118,94р.	2 344,61р.	225 672,66р.	Севоран
При применении тендерных цен				
	2 454,58р.	2 730,15р.	275 290,98р.	Севоран
Применение индукционной анестезии				
	2 727,58р.	2 564,68р.	162 900,99р.	Супран

способность к общению после пробуждения у десфлурана. Раннее пробуждение особенно важно для амбулаторной анестезиологии и в случаях, когда нужно оценить неврологический статус пациента сразу после вмешательства — например, в нейрохирургии и в сосудистой хирургии, во всех остальных случаях различия между сравниваемыми методами анестезии интересны лишь с научной точки зрения.

4. Стоимость анестезиологической помощи включает два основных компонента: прямые медицинские и непрямые медицинские затраты. Однако в данный анализ были включены только прямые затраты.
5. С точки зрения бюджета преимуществом анестезии при использовании низких потоков свежих газов является экономия медицинских газов и ингаляционных анестетиков.
6. В стоимости препаратов, применяемых для общей анестезии, основная доля приходится на ингаляционные анестетики.
7. Анализ минимизации затрат показал, что разница в пользу десфлурана составляет 155,72 руб.
8. На прямые медицинские затраты, связанные с применением ингаляционной анестезии, влияют:
 - a. стоимость газа за 1 мл/руб.,
 - b. концентрация газа,
 - c. скорость потока свежего газа,
 - d. длительность анестезии (мин или часов).
9. На прямые медицинские затраты, связанные с применением ингаляционной анестезии, не влияют:
 - a. медицинские изделия,
 - b. испарители,
 - c. адсорбенты,
 - d. другие вспомогательные материалы,
 - e. затраты на медицинский персонал.
10. Проведённый анализ чувствительности показал, что при изменении:
 - a. концентрации (Fd, % об.) и объёма потока свежего газа в разных возрастных группах, севофлуран менее затратен в группах новорождённых и старше 60 лет, а десфлуран — в группах от 12 до 60 лет и старше;

- b. цены препаратов на тендерные закупки за 2013-2014 гг. выгода от применении на стороне севофлурана;
- c. при включении в затраты стоимость индукции анестезии, стоимость вводной анестезии увеличивает общую стоимость ингаляционной анестезии у севофлурана на 162,90 руб.

11. Проведённый анализ «влияния на бюджет» показал, что гипотетический переход с севофлурана на десфлуран у 1000 пациентов в возрасте от 12 до 60 лет и старше, которым требуется проведение ингаляционной анестезии, будет сопровождаться экономией затрат от 102 907 руб. до 155 720 руб., а с применением индукции анестезии пропофолом до 162 900 руб. С другой стороны, замена применения десфлурана на севофлуран у 1000 пациентов позволит снизить затраты на ингаляционную анестезию у новорождённых на 266 354 руб., больных 60 лет и старше — на 225 672 рублей.

Ограничения исследования

При выборе ингаляционного анестетика в клинической практике, помимо факторов, которые отражены в любом клинико-экономическом сравнении медицинских вмешательств, значимыми также являются и другие факторы, такие как сопутствующие препараты, принимаемые пациентом, сопутствующие заболевания, а также то, какие анестетики пациенту назначали ранее.

Заключение

Разработанная нами методология может быть применена для экономической оценки других ингаляционных анестетиков, а также при проведении наблюдательных (обсервационных) неинтервенционных или фармакоэпидемиологических исследований.

Конфликт интересов

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

Литература

1. Baum J.A. Low-flow anaesthesia. // Eur. J. Anaesthesiol. — 1996 Sep. — Vol. 13(5). — P.432.
2. Bilotta F, Doronzio A., Cuzzone V., et al. Early Postoperative Cognitive Recovery and Gas Exchange Patterns After Balanced Anesthesia With Sevoflurane or Desflurane and Obese Patients Undergoing Craniotomy. // J NeurosurgAnesthesiol. 2009 Jul;21(3):207-13.
3. Brain market research on behalf of Baxter Healthcare, March 2011. Baxter, data on file 2012.
4. Chen X. et al. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: a comparison of desflurane and sevoflurane. // AnesthAnalg 2001;93:1489-1493.
5. Droh R., Rolly G., Schepp R. Practical experience with more than 60,000 closed circuit anesthetics. Traditional and future implications of the closed circuit concept // ActaAnaesthesiol. Belg. — 1984/ — Vol/ 35(4)/ — P. 265-272.
6. Dupont J., Tavernier B., Ghosez Y., et al. Recovery after anaesthesia for pulmonary surgery: desflurane, sevoflurane and isoflurane. // Br J Anaesth. 1999 Mar;82(3):355-9.
7. Eger E.I., Saidman L.J. Illustrations of inhaled anesthetic uptake, including intertissue diffusion to and from fat. // AnesthAnalg 2005; 100:1020-1033.
8. Eger El II., Weiskopf R.B., Eisenkraft J.B. The pharmacology of inhaled anesthetics, An Antonio, Texas; 2002.
9. Golembiewski J. Economic considerations in the use of inhaled anesthetic agents. // Am J Health-Syst Pharm—Vol 67 Apr 15, 2010 Suppl 4.
10. Heavner J.E., Kaye A.D., Lin B.K., et al. Recovery of elderly patients from two or more hours of desflurane or sevoflurane anaesthesia. Br J Anaesth 2003;91:502-506.
11. <http://www.artongas.ru/medicine.html>
12. Macario A., Vitez T.S., Dunn B., McDonald T. Where are the costs in perioperative care? Analysis of hospital costs and charges for inpatient surgical care // Anesthesiology. — 1995/ — Vol. 83(6). — P.1138—1144.
13. McKay R.E., Malhotra A., Cakmakaya O.S., et al. Effects of increased body mass index and anaesthetic duration on recovery of protective airway reflexes after sevoflurane vs. desflurane. // Br J Anaesth 2010 Feb; 104(2):175-82.
14. Strum E., Szenohradzki J., Kaufman W., et al. Emergence and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane in morbidly obese adult surgical patients: A prospective, randomized study. // AnesthAnalg 2004;99:1848-1853.
15. Vecil M., Di Stefano C., Zorzi F., et al. Low flow, minimal flow and closed circuit system inhalational anesthesia in modern clinical practice. Signa Vitae 2008;3:S33-S36.
16. Young C.J., Apfelbaum J.L. Inhalational anesthetics: desflurane and sevoflurane. J ClinAnesth 1995;7:564-577.
17. Анестезиология: национальное руководство / Под общей ред. А.А. Бунатяна, В.М. Мизикова. — М.:ГЕОТАР-Медиа, 2011. — 1104 с.
18. Базовый курс анестезиолога. / Руководство Всемирной федерации общества анестезиологов (WFSA). Под общей редакции Макормика Б., Недашковского Э.В., Кузькова В.В., 2013., http://far.org.ru/files/Update_in_Anaesthesia_base.pdf.
19. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата СЕВОРАН.
20. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата СУПРАН.
21. Практическое руководство по анестезиологии / Под ред. В.В. Лихванцева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. — 552 с.:ил.
22. Тарифы на медицинские услуги Московского городского фонда ОМС, введенные в действие с 01.04.2014 г. <http://www.mgfoms.ru>.
23. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // Фармакоэкономика. 2009; №4: с.10-13.
24. Odin I, Feiss P. Low flow and economics of inhalational anesthesia. Balliere'sBestPracticeinClinicalAnesthesiology. 2005;19:399-413.
25. Meyer T. Managing inhaled anesthesia: challenges from a health-system pharmacist's perspective. AmericanJournalofHealth-SystemPharmacy. 2010;67:S4-S8.
26. Dion P. The cost of anaesthetic vapors. Canada Journal of Anaesthesia. 1992;39(6):633.
27. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств, г. Москва, 2000 г. ООО «Издательство ОКИ», под ред. Ю.Б. Белоусова.
28. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю. Учебное пособие «Основы фармакоэкономических исследований», М.2000 г. Национальный фонд содействия научным и клиническим исследованиям при РГМУ.
29. Клинические испытания лекарств, под ред. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Ю.Б. Киев. Морион: 2002 г.
30. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Д.Ю. Типы и методы проведения фармакоэкономических исследований. // Украинский медицинский журнал. 2002. № 5. С. 59.
31. Основы клинической фармакотерапии: Рук. для практикующих врачей / Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова, Д.Ю. Белоусов, А.Н. Вялков и др.; Под общ. Ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой. — М.: Бионика, 2002. — 368 с. — (Рациональная фармакотерапия: Сер. Рук. практикующих врачей; Т.1).
32. Белоусов Ю.Б., Вялков А.И., Белоусов Д.Ю. Клинический проектный менеджмент: учебное пособие / Под ред. Вялкова А. И., Белоусова Ю. Б., -М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. -448 с.
33. Белоусов Д.Ю., Куликов А.Ю., Колбин А.С., Карнов О.И., Быков А.В., Толкушин А.Г. Фармакоэкономика: зачем, где и как проводить фармакоэкономические исследования? // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2010 г. Т. 3. № 2, стр. 19-21.
34. Колбин А.С., Павлыш А.В., Курылев А.А., Белоусов Д.Ю. Исследования сравнительной эффективности. // Качественная клиническая практика, 2013 г., №1, стр. 70-77.
35. Колбин А.С., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие / под общ. ред. Колбина А. С., Зырянова С. К., Белоусова Д. Ю. — Москва: Издательство ОКИ, 2013. — 42 с.: ил.
36. Колбин А.С., Павлыш А.В., Курылев А.А., Белоусов Д.Ю. Сравнительный анализ оценки медицинских технологий. // Армянский медицинский реферативный журнал, Ереван, №10, 2013 г., стр. 160-166.
37. Weinberg L., Story D., Nam J., McNicols L. Pharmacoeconomics of volatile inhalational anaesthetic agents: an 11-year retrospective analysis. Anaesthesia and Intensive Care. 2010; 38(5):849-854.
38. Ultane (sevoflurane) volatile liquid for inhalation. Food and Drug Administration. From http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/020478s016lbl.pdf. Accessed 8/31/2012.
39. White D.C. Closed and Low Flow System Anaesthesia. // Curr. Anaesth. Crit. Care. — 1992. — v. 3. — pp. 98-107.

Оценка экономической целесообразности применения гадоверсетамида (ОптиМАРК) при МРТ с внутривенным контрастированием

Колбин А.С.^{1,2}, Вилум И.А.²

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

² — Санкт-Петербургский государственный университет

Абстракт. Гадолиний содержащие контрастные средства применяют при выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) для диагностики широкого круга заболеваний. Качество получаемых изображений зависит от используемой дозы парамагнетика. Целью настоящего исследования была клиничко-экономическая оценка применения гадоверсетамида (ОптиМАРК, Mallinckrodt Pharmaceuticals) для МРТ с контрастированием. В работе использовали анализ эффективности затрат, анализ минимизации затрат, анализ чувствительности. В результате использование гадоверсетамида является экономически целесообразным по сравнению с гадопентетовой кислотой и гадобутролом.

Ключевые слова: МРТ, контрастный препарат, фармакоэкономический анализ, анализ эффективности затрат, анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет

Assessment of the economic feasibility of gadoversetamida (OptiMARK) MRI with intravenous contrast

Kolbin A.S., Vilum I.A.

The first St. Petersburg State Medical University named after acad. IP Pavlova
St. Petersburg State University

Abstract. 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. The aim of the study is to conduct a health economic evaluation of gadoversetamide (OptiMARK, Mallinckrodt Pharmaceuticals) in contrast enhanced MRI. The cost-effectiveness analysis, cost-minimizing analysis and sensitivity analysis and budget impact analysis were used modeling contrast enhanced MRI. In results, we can say that OptiMARK is cost-effective comparing to gadopentetic acid and gadobutrol.

Key words: MRI, contrast enhancement, health economic evaluation, cost-effectiveness analysis, cost-minimizing analysis, budget impact analysis

Автор, ответственный за переписку:

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

Актуальность

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сегодня является одним из наиболее распространённых методов диагностики, позволяющим неинвазивно получать медицинские диагностические изображения. Это один самых перспективных и совершенствующихся

методов лучевой диагностики, который за последнее время стал рутинным. МРТ позволяет получать изображения сравнимые по качеству с гистологическими срезами. Использование контрастных средств расширяет диагностические возможности метода МРТ, позволяя исследовать не только анатомию, но также и функцию органа [1]. Используемые в практи-

ке контрастные препараты представляют собой комплексные соединения тяжёлого металла гадолиния и органических лигандов. Наиболее распространённым является деление контрастных препаратов на внеклеточные и внутриклеточные (органоспецифические). Внеклеточные контрастные агенты имеют наиболее широкий спектр показаний к применению, в том числе МРТ всего тела. К группе внеклеточных контрастных средств относится гадоверсетамид (ОптиМАРК, Mallinckrodt Pharmaceuticals) [1].

Цель исследования

Целью настоящей работы стала оценка экономической целесообразности применения гадоверсетамид для внутривенного контрастирования при выполнении МРТ при сравнении с гадодиамидом, гадопентетовой кислотой и гадобутролом.

Методы

При проведении клинко-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты «Клинко-экономического исследования», применяемые в РФ [2]. Перспективой исследования является система здравоохранения, при этом в работе опирались на прямые медицинские затраты в системе здравоохранения. Затраты из личных средств пациентов, не прямые

медицинские затраты и не прямые затраты пациента в настоящем исследовании не учитывали. К прямым затратам относили: стоимость бесконтрастной МРТ, стоимость контрастного препарата, стоимость введения контрастного препарата, затраты системы здравоохранения на купирование нежелательных явлений, вызванных использованием контрастного препарата.

За эффективность (ЭФ) при использовании контрастных средств была взята действенность (efficacy), полученная в условиях клинических исследований (КИ) с оригинальными препаратами. Для этих целей был проведён систематический анализ данных литературы по применению гадоверсетамид, гадопентетовой кислоты, гадобутрола и гадодиамид при МРТ с контрастированием у взрослых. Поиск осуществляли в PubMed по следующим комбинациям ключевых слов: [gadoversetamide AND trial], [gadodiamide AND trial], [gadopentate AND trial], [gadobutrol AND trial], [gadoversetamide AND safety], [gadodiamide AND safety], [gadopentate AND safety], [gadobutrol AND safety]. В анализ вошли сравнительные исследования гадоверсетамид и других парамагнитных контрастных средств, а также исследования безопасности гадолиний содержащих агентов. В анализ не вошли исследования у детей. Вошедшие в анализ исследования приведены в табл. 1. Схематическое сравнение различных парамагнетиков согласно методологии выполнения сетевого мета-анализа [3], представлено на рис. 1.

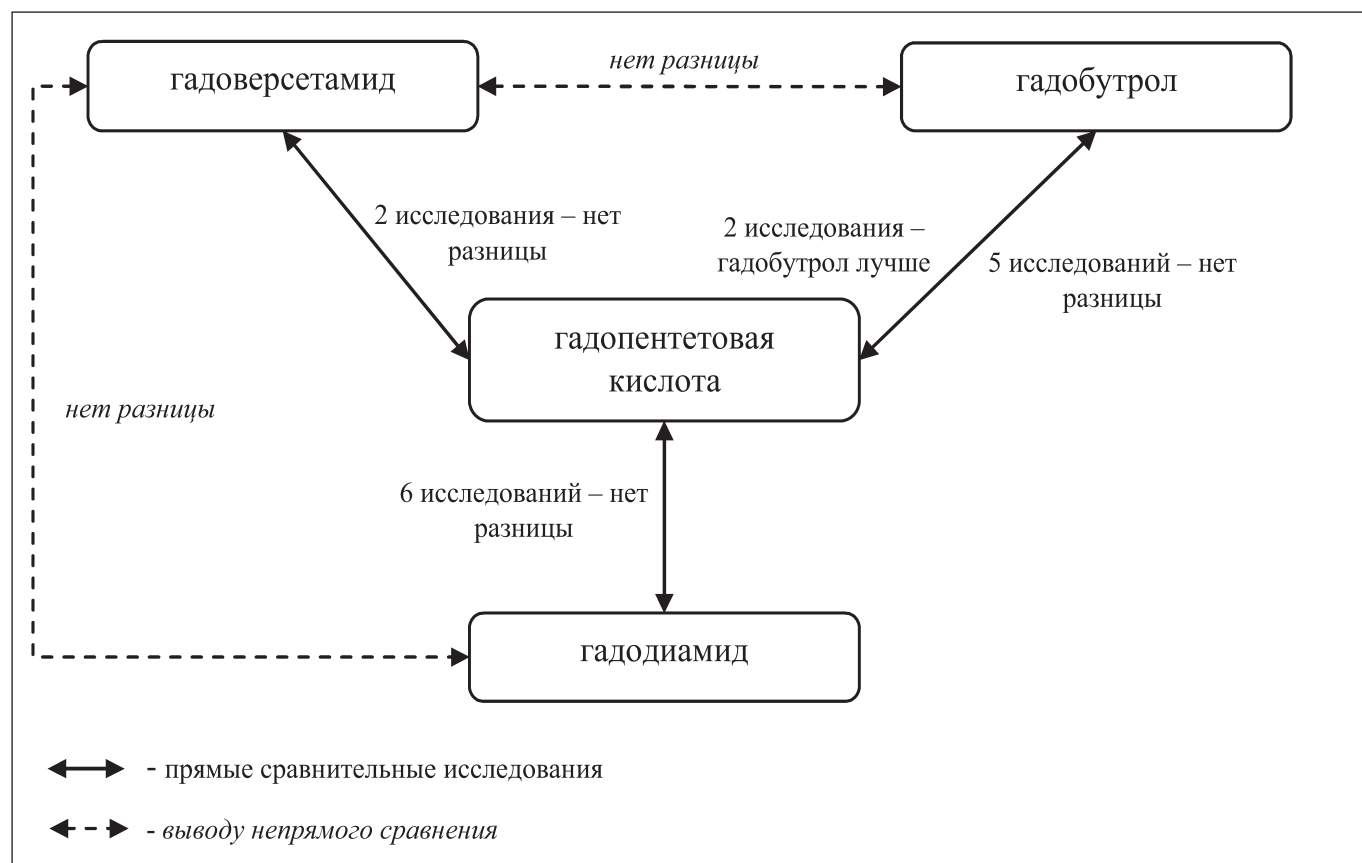


Рис. 1. Схематическое представление сети сравнительных исследований контрастных препаратов для МРТ

Таблица 1

Исследования эффективности различных парамагнитных контрастных препаратов

Автор, год	Препараты	Вывод
Grossman R et al. [4]	гадоверсетамид, гадопентетовая кислота	нет разницы
Rubin DL et al. [5]	гадоверсетамид, гадопентетовая кислота	нет разницы
Durmus T et al. [6]	гадобутрол, гадопентетовая кислота	нет разницы
Anzalone N et al. [7]	гадобутрол, гадопентетовая кислота	гадобутрол лучше
Giesel FL et al. [8]	гадобутрол, гадопентетовая кислота	гадобутрол лучше
Hammerstingl R et al. [9]	гадобутрол, гадопентетовая кислота	нет разницы
Fink C et al. [10]	гадобутрол, гадопентетовая кислота	нет разницы
Kuwatsuru R et al. [11]	гадобутрол, гадопентетовая кислота	нет разницы
Durmus T et al. [12]	гадобутрол, гадопентетовая кислота	нет разницы
Akeson P et al. [13]	гадодиамид, гадопентетовая кислота	нет разницы
Schaefer PJ et al. [14]	гадодиамид, гадопентетовая кислота	нет разницы
Chanalet S et al. [15]	гадодиамид, гадопентетовая кислота	нет разницы
Vogl TJ et al. [16]	гадодиамид, гадопентетовая кислота	нет разницы
Valk J et al. [17]	гадодиамид, гадопентетовая кислота	нет разницы
Myhr G et al. [18]	гадодиамид, гадопентетовая кислота	нет разницы

Как видно исходя из данных табл. 1 и рис. 1 в большинстве прямых сравнительных исследований различных контрастных препаратов не было обнаружено разницы в эффективности. Прямых сравнительных исследований гадоверсетамида и гадодиамида, гадоверсетамида и гадобутрола нам обнаружить не удалось. Согласно выводам непрямого сравнения гадоверсетамид, гадопентетовая кислота, гадодиамид и гадобутрол не различаются по эффективности.

В соответствии с методологией клинко-экономического анализа используется анализ эффективности затрат с расчётом коэффициента эффективности затрат (CER — cost-effectiveness ratio) и инкрементального коэффициента эффективности затрат (ICER — incremental cost-effectiveness ratio) [19-23], а полученные результаты оцениваются относительно такого показателя, как «порог готовности общества платить» (порог фармакоэкономической целесообразности — cost-effectiveness threshold), который в свою очередь рассчитывают, как трёхкратный внутренний валовой продукт на душу населения [21]. Учитывая равную эффективность всех сравниваемых препаратов в настоящем исследовании применяли анализ минимизации затрат (CMA — cost minimizing analysis).

Исходя из особенностей прямых затрат и показателей эффективности при диагностических исследованиях, которые характеризуются ограничением времени наблюдения за пациентом и длительностью самого МРТ исследования, применяли метод построения дерева принятия решений. Была построена фармакоэкономическая модель для моделирования затрат и эффективности при МРТ с контрастированием (рис. 2). Модель начинали с выбора контрастного препарата для МРТ и его дозы (ммоль/кг массы тела). Понятие «горизонт моделирования» в настоящем исследовании не применимо, т.к. наблюдение за

моделируемыми пациентами заканчивалось после выполнения им магнитно-резонансной томографии.

Источники данных для математического моделирования. Оценочная модель позволяет рассчитать стоимость одного МРТ исследования с применением контрастного препарата, а также прямые медицинские затраты на купирование нежелательных явлений при их использовании. Сравнимые в исследовании препараты имеют достаточно долгую историю применения, поэтому при поиске данных о частоте и выраженности НЯ руководствовались следующими критериями включения:

- ретроспективные и/или обсервационные исследования;
- широкие исследования безопасности;
- количество включённых пациентов измеряется тысячами и десятками тысяч.

В анализ безопасности не вошли моноцентровые исследования безопасности и исследования с немногочисленным количеством участников (менее 1000 пациентов). Частота НЯ для сравниваемых препаратов приведена в табл. 2.

Как видно исходя из данных табл. 2 все сравниваемые стратегии характеризуются крайне низкой частотой НЯ, подавляющее большинство из которых являются реакциями лёгкой степени. Большинство такого рода реакций купируются самостоятельно и не требуют активного медицинского вмешательства. Даже если допустить, что коррекция таких реакций требует амбулаторной консультации врача-терапевта (тошнота, рвота) и/или врача-дерматолога (кожная сыпь), то ЛС для коррекции этих НЯ применяются пациентом в амбулаторном режиме, а значит в данном случае отсутствуют затраты системы здравоохранения. Согласно Генерального тарифного соглашения ОМС

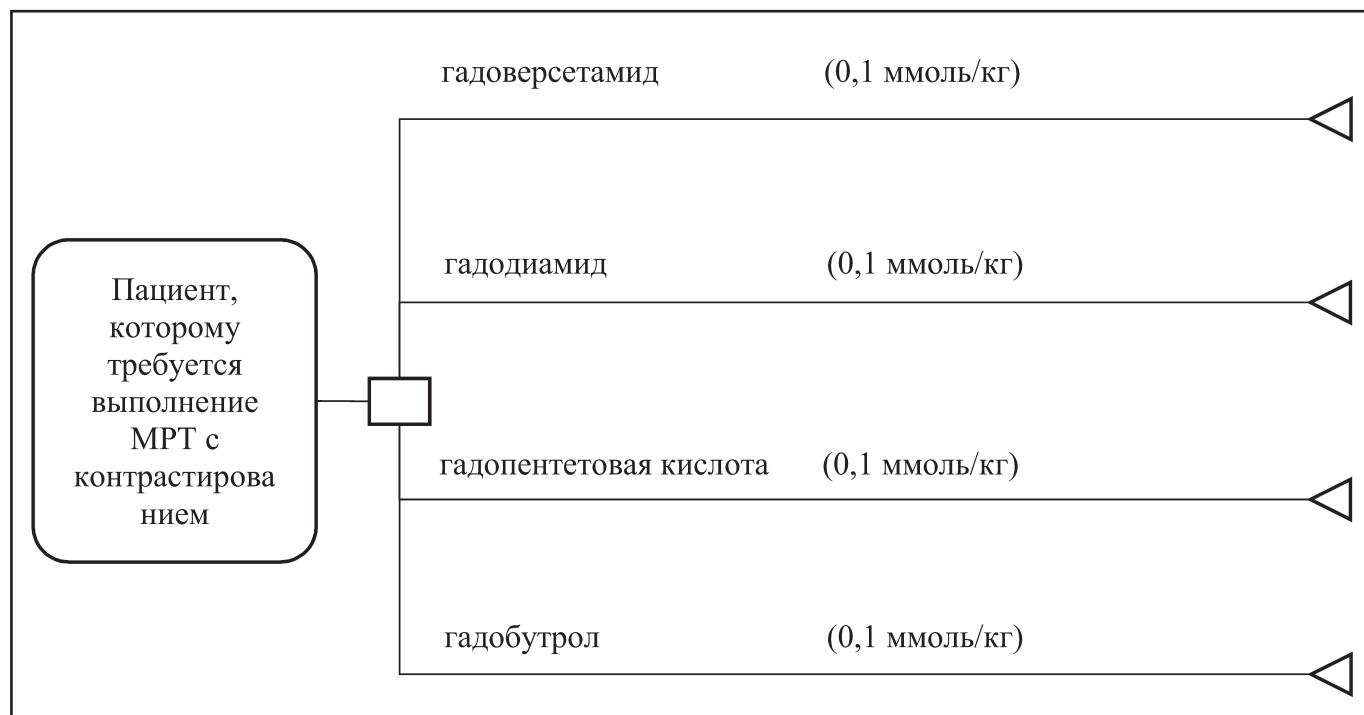


Рис. 2. Древо принятия решений, используемое в модели

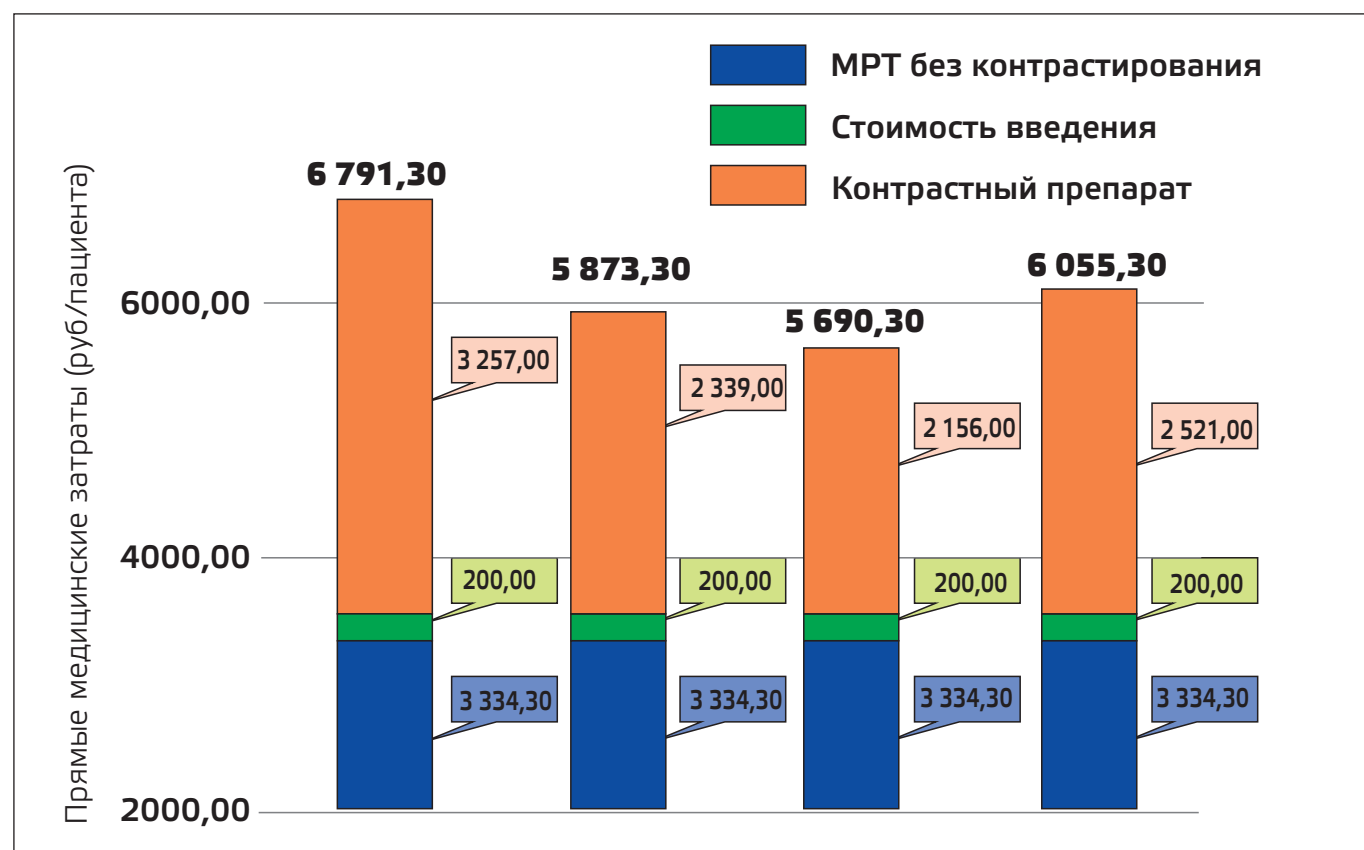


Рис. 3. Суммарные прямые затраты сравниваемых стратегий

Таблица 2

Частота встречаемости нежелательных явлений для сравниваемых стратегий

Автор	Препарат	Общее число пациентов	Частота НЯ		
			Тошнота	Рвота	Кожная сыпь
Forsting M. et al. [24]	гадобутрол	14 299	0,25%	0,06%	0,1%
Brown J.J. et al. [25]	гадоверсетамид	1 663	2,6%	-	0,9%
Aslanian V. et al. [26]	гадодиамид	2 102	1,8%	-	-
Matsumura T. et al. [27]	гадопентетовая кислота	120 млн.	3,6%	3,0%	3,3%

Таблица 3

Составляющие прямых затрат сравниваемых стратегий

Стратегия	Препарат	Форма выпуска	Цена, руб. [30]	Стоимость, руб.
гадобутрол	Гадовист	раствор для в/в введения 1,0 ммоль/мл, 7,5 мл	3 257,00	3 257,00
гадоверсетамид	ОптиМАРК	раствор для в/в введения 0,5 ммоль/мл, 15 мл	2 339,00	2 339,00
гадодиамид	Омнискан	раствор для в/в введения 0,5 ммоль/мл, 15 мл	2 156,00 [29]	2 156,00
гадопентетовая кислота	Магневист	раствор для в/в введения 0,5 ммоль/мл, 15 мл	2 521,00 [29]	2 521,00

(г. Санкт-Петербург) стоимость амбулаторной консультации врача-терапевта составляет 338,10 руб., врача-дерматолога — 278,90 руб. [28]. Учитывая крайне низкую частоту проявления таких реакций и невысокую стоимость амбулаторной помощи, затраты на купирование НЯ в абсолютных показателях становятся ниже предела погрешности расчётов и не оказывают влияния на результаты исследования. В этой связи было принято допущение не учитывать затраты на купирование НЯ при проведении дальнейшего анализа.

Прямые медицинские затраты системы здравоохранения включают:

- стоимость МРТ без контрастирования;
- стоимость введения контрастного вещества;
- стоимость контрастного препарата.

Составляющие прямых затрат приведены в табл. 3.

Стоимость МРТ без контрастирования составляет 3334,30 руб. [28], стоимость введения контрастного препарата составляет 200,00 руб. [31].

Результаты

В соответствии с методологией анализа минимизации затрат [20, 23] для экономической оценки с перспективой системы здравоохранения достаточно определения суммарных прямых затрат. Суммарные прямые затраты сравниваемых стратегий приведены на рис. 3.

Как видно исходя из данных рис. 3. Наименьшие прямые затраты (5 690,30 руб./пац.) характерны для стратегии гадодиамид, которая и является доминирующей. Наибольшими прямыми затратами характеризуется стратегия гадобутрол — 6 791,30 руб./пац.

При этом разница суммарных прямых затрат между стратегиями гадоверсетамид и гадодиамид минимальная и составляет 183 руб./пац. (3,2%). Стратегия гадопентетовая кислота (входит в ПЖНВЛП) дороже стратегий гадодиамид и гадоверсетамид на 365 руб./пац. и 182 руб./пац., соответственно (6,0% и 3,0%, соответственно). Затраты на гадобутрол превышают затраты на гадоверсетамид на 918 руб./пац. (15,6%).

Анализ чувствительности

Вероятностный анализ чувствительности был выполнен путём многократного одновременного изменения такого показателя как стоимость контрастных препаратов для проверки устойчивости результатов к изменениям входных параметров. Результаты проведённого анализа чувствительности полностью подтверждают выводы исследования.

Выводы

Исследуемые гадолиний содержащие контрастные препараты обладают одинаковой эффективностью. Различия в безопасности сравниваемых парамагнитных лекарственных препаратов настолько незначительны, что не оказывают влияния на показатели экономической целесообразности.

Использование гадоверсетамида незначительно (3,2%) увеличивает затраты в сравнении с гадодиамидом (входит в ПЖНВЛП), но снижает затраты на 3,1% в сравнении гадопентетовой кислотой (входит в ПЖНВЛП).

Затраты на гадобутрол превышают затраты на гадоверсетамид на 15,6%.

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. Министерства Здравоохранения Российской Федерации. приказ №163 от 27.05.2011. Об утверждении отраслевого стандарта «клинико-экономические исследования. Общие положения».
3. Piepho H.P. Network-meta analysis made easy: Detection of inconsistency using factorial analysis-of-variance models. *BMC Med Res Methodol.* 2014 May 10;14(1):61.
4. Grossman R. Magnetic resonance imaging in patients with central nervous system pathology: a comparison of OptiMARK (Gd-DTPA-BMEA) and Magnevist (Gd-DTPA). *Invest Radiol.* 2000 Jul;35(7):412-9.
5. Rubin D.L., Desser T.S., Semelka R. et al. A multicenter, randomized, double-blind study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of OptiMARK (gadoversetamide injection) compared with Magnevist (gadopentetate dimeglumine) in patients with liver pathology: results of a Phase III clinical trial. *J Magn Reson Imaging.* 1999 Feb;9(2):240-50.
6. Durmus T., Schilling R., Doebelin P. et al. Gadobutrol for magnetic resonance imaging of chronic myocardial infarction: intraindividual comparison with gadopentetate dimeglumine. *Invest Radiol.* 2012 Mar;47(3):183-8.
7. Anzalone N., Gerevini S., Scotti R. Detection of cerebral metastases on magnetic resonance imaging: intraindividual comparison of gadobutrol with gadopentetate dimeglumine. *Acta Radiol.* 2009 Oct;50(8):933-40.
8. Giesel F.L., Mehndiratta A., Risse F. et al. Intraindividual comparison between gadopentetate dimeglumine and gadobutrol for magnetic resonance perfusion in normal brain and intracranial tumors at 3 Tesla. *Acta Radiol.* 2009 Jun;50(5):521-30.
9. Hammerstingl R., Adam G., Ayuso J.R. et al. Comparison of 1.0 M gadobutrol and 0.5 M gadopentetate dimeglumine-enhanced magnetic resonance imaging in five hundred seventy-two patients with known or suspected liver lesions: results of a multicenter, double-blind, interindividual, randomized clinical phase-III trial. *Invest Radiol.* 2009 Mar;44(3):168-76.
10. Fink C., Bock M., Kiessling F. et al. Time-resolved contrast-enhanced three-dimensional pulmonary MR-angiography: 1.0 M gadobutrol vs. 0.5 M gadopentetate dimeglumine. *J Magn Reson Imaging.* 2004 Feb;19(2):202-8.
11. Kuwatsuru R., Takahashi S., Umeoka S. et al. A multicenter, randomized, controlled, single-blind comparison phase III study to determine the efficacy and safety of gadobutrol 1.0 M versus gadopentetate dimeglumine following single injection in patients referred for contrast-enhanced MRI of the body regions or extremities. *J Magn Reson Imaging.* 2014 Apr 1.
12. Durmus T., Vollnberg B., Schwenke C. et al. Dynamic contrast enhanced MRI of the prostate: comparison of gadobutrol and Gd-DTPA. *Rofo.* 2013 Sep;185(9):862-8.
13. Akeson P., Jonsson E., Haugen I. et al. Contrast-enhanced MRI of the central nervous system: comparison between gadodiamide injection and gadolinium-DTPA. *Neuroradiology.* 1995 Apr;37(3):229-33.
14. Schaefer P.J., Boudghene F.P., Brambs H.J. et al. Abdominal and iliac arterial stenoses: comparative double-blinded randomized study of diagnostic accuracy of 3D MR angiography with gadodiamide or gadopentetate dimeglumine. *Radiology.* 2006 Mar;238(3):827-40.
15. Chanalet S., Masson B., Boyer L. et al. Comparative studies of the tolerability of gadodiamide, dimeglumine gadopentetate and meglumine gadoterate in MRI tests of the central nervous system. *J Radiol.* 1995 Jul;76(7):417-21.
16. Vogl T.J., Mack M.G., Juergens M. et al. MR diagnosis of head and neck tumors: comparison of contrast enhancement with triple-dose gadodiamide and standard-dose gadopentetate dimeglumine in the same patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1994 Aug;163(2):425-32.
17. Valk J., Algra P.R., Hazenberg C.J. et al. A double-blind, comparative study of gadodiamide injection and gadopentetate dimeglumine in MRI of the central nervous system. *Neuroradiology.* 1993;35(3):173-7.
18. Myhr G., Rinck P.A., Børseth A. et al. Gadodiamide injection and gadopentetate dimeglumine. A double-blind study in MR imaging of the CNS. *Acta Radiol.* 1992 Sep;33(5):405-9.
19. Под ред. Воробьева П.А. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи). 2004, Ньюдиамед: М. 404 с.
20. Под ред. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств 2000, М.: Общество клинических исследователей. 579 с.
21. Gold M.R. Cost-effectiveness in Health and Medicine. 1996, New York: Oxford University Press. 425.
22. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoeconomics. 2004: Elsevier Health Sciences. 216.
23. Под общей редакцией Белоусова Ю.Б. Оценка медицинских технологий, Рекомендации 2013 г. М.: Издательство ОКИ. — 2013.-40 с.
24. Forsting M., Palkowitsch P. Prevalence of acute adverse reactions to gadobutrol—a highly concentrated macrocyclic gadolinium chelate: review of 14,299 patients from observational trials. *Eur J Radiol.* 2010 Jun;74(3):e186-92.
25. Brown J.J., Kristy R.M., Stevens G.R. et al. The OptiMARK clinical development program: summary of safety data. *J Magn Reson Imaging.* 2002 Apr;15(4):446-55.
26. Aslanian V., Lemaigren H., Bunouf P. Evaluation of the clinical safety of gadodiamide injection, a new nonionic MRI contrast medium for the central nervous system: a European perspective. *Neuroradiology.* 1996 Aug;38(6):537-41.
27. Matsumura T., Hayakawa M., Shimada F. et al. Safety of gadopentetate dimeglumine after 120 million administrations over 25 years of clinical use. *Magn Reson Med Sci.* 2013 Dec 25;12(4):297-304.
28. Генеральное тарифное соглашение ОМС, г. Санкт-Петербург, [Электронный ресурс], URL: http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338.
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. Цены на медицинские услуги СПб ГУЗ «Городская покровская больница». 2014 г. [Электронный ресурс], URL: <http://www.pokrov.spb.ru/stoimostq-uslug.html>

Оценка экономической эффективности применения анестетика нефопам в терапии послеоперационной боли

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

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

Абстракт. Целью данного фармакоэкономического анализа препарата нефопам являлось определение экономической целесообразности его применения для облегчения послеоперационной боли в условиях системы здравоохранения Российской Федерации.

Целевой популяцией являются российские больные старше 18 лет с умеренно выраженным болевым синдромом, перенёсшим хирургическое вмешательство, которым требуется применение послеоперационной анальгезии. В контексте данного фармакоэкономического анализа рассматривались пациенты с оценкой физиологического статуса не выше класса I или II по шкале Американской ассоциации анестезиологов.

Критерий клинической полезности: изменения по числовой шкале оценки боли (NPS — Numeric Pain Scale).

При расчёте показателя полезности затрат (CUR) были получены следующие данные: стоимость терапии наименьшая при отдельном применении кетопрофена — 19,80 руб.; минимальный показатель CUR при применении мультимодальной анестезии — 13,78 руб.

Анализ влияния на бюджет показал, что экономия затрат при применении мультимодальной анальгезии составит 574 662 руб. на 1000 пациентов по сравнению с нефопамом; а при отдельном применении кетопрофена — 21 538 руб.

Ключевые слова: нефопам, морфин, кетопрофен, опиоидсберегающая терапия, послеоперационная анестезия, послеоперационная боль, анальгезия, мультимодальная анальгезия, неопиоидные анальгетики, контролируемая пациентом анальгезия, фармакоэкономика, анализ полезности затрат, анализ влияния на бюджет

Assessment of the economic efficiency of the anesthetic nefopam in therapy postoperative pain

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

Center of Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Moscow

Abstract. The purpose of this pharmacoeconomic analysis was to determine the drug Nefopam economic feasibility of its use for postoperative pain relief in terms of the health system of the Russian Federation.

Target population are Russian patients older than 18 years with moderate to severe pain after surgery, which requires the use of postoperative analgesia. In the context of this pharmacoeconomic analysis of patients treated with the assessment of the physiological status of not higher than class I or II on the scale of the American Association of Anesthesiologists.

Clinical utility criterion: change numeric scale pain score (NPS — Numeric Pain Scale).

In calculating the cost-utility ratio (CUR) following data were obtained: the cost of therapy at least a separate application ketoprofen — 19.80 rubles; CUR minimum figure in the application of multimodal anesthesia — 13.78 rubles.

Budget impact analysis showed that the cost savings when using multimodal analgesia will be 574,662 rubles 1000 patients compared with nefopam; and in a separate application of ketoprofen — 21 538 rubles.

Key words: nefopam, morphine, ketoprofen, opioid-sparing therapy, postoperative anesthesia, postoperative pain, analgesia, multimodal analgesia, non-opioid analgesics, patient-controlled analgesia, pharmacoeconomics, 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

Проблема лечения послеоперационной боли остаётся актуальной в нашей стране и за рубежом: от выраженного болевого синдрома в послеоперационном периоде страдают от 30 до 75% пациентов [42].

Операционная травма сопровождается хирургическим стресс-ответом, под которым понимают комплекс патофизиологических изменений, вызванных воспалительными реакциями и изменениями метаболизма. Выраженный воспалительный ответ для организма в большей степени является разрушительным, нежели защитным и играет существенную роль в развитии ряда осложнений послеоперационного периода, таких как послеоперационный болевой синдром, респираторный дистресс-синдром, синдром системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности. Разумным подходом, позволяющим в наибольшей степени нивелировать негативное влияние стресс ответа на течение послеоперационного периода — это адекватная анальгезия и профилактика послеоперационных осложнений [42].

Задачи послеоперационного обезбоживания:

- повышение качества жизни пациентов в послеоперационном периоде;
- ускорение послеоперационной функциональной реабилитации;
- снижение частоты послеоперационных осложнений;
- ускорение выписки пациента из клиники.

Традиционно системное введение опиоидных анальгетиков рассматривается в качестве основы послеоперационного обезбоживания, однако эффективность обезбоживания при назначении опиоидов в качестве монотерапии не превышает 25-30%. Проблема заключается в том, что эффективная анальгетическая доза близка к той, которая вызывает депрессию дыхания. Попытки улучшить качество послеоперационной опиоидной анальгезии основаны на оптимизации способов введения препаратов. Самым современным методом является контролируемая пациентом анальгезия (КПА), в наибольшей степени ориентированная на индивидуальные потребности больного [42].

Послеоперационное обезбоживание необходимо для достижения пациентом комфорта и послеоперационной реабилитации. Поскольку при применении по отдельности опиоиды (например, морфин или трамадол), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и парацетамол могут вызвать нежелательные явления (НЯ), такие как тошнота и рвота, угнетение функции тромбоцитов и нарушение функции почек, или с ограничением применяющихся доз вследствие токсического действия на печень и обладают ограниченным обезбоживающим действием, было предложено использовать сбалансированную анальгезию, т.е. комбинации анальгетиков разных фарма-

кологических классов для улучшения качества анальгезии и уменьшения частоты развития и тяжести НЯ каждого отдельного препарата [7, 18].

В настоящее время не существует идеального анальгетика или метода лечения острой послеоперационной боли и приблизиться к решению проблемы адекватного послеоперационного обезбоживания можно лишь реализуя в клинике концепцию мультимодальной анальгезии, предусматривающей одновременное назначение двух и более анальгетиков и/или методов обезбоживания, обладающих различными механизмами действия и позволяющих достичь адекватной анальгезии при минимуме НЯ [42].

Мультимодальная анальгезия в настоящее время является методом выбора послеоперационного обезбоживания. Её основа — назначение неопиоидных анальгетиков, которое сочетается с использованием опиоидных анальгетиков и методов регионарной анальгезии. Выбор той или иной схемы определяется травматичностью операции [42].

Применяться подобным образом могут только несколько ненаркотических анальгетиков, например, парацетамол, НПВП и селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

Некоторые утверждения из доказательной медицины, касающиеся эффективности и целесообразности применения НПВП и парацетамола (Acute Pain Management: Scientific Evidence, 2-nd edition, 2005):

- ингибиторы ЦОГ-2 и НПВП оказывают равное побочное действие на функцию почек (доказательство I уровня);
- парацетамол, НПВП и ингибиторы ЦОГ-2 являются важнейшими компонентами мультимодальной анальгезии (доказательство II уровня);
- риск негативного влияния НПВП и ингибиторов ЦОГ-2 повышается у пациентов с исходной почечной недостаточностью различной степени, гиповолемией, гипотензией, параллельным назначением прочих нефротоксичных препаратов [42].

Нефопам (Акупан®-Биокодекс, Франция) имеет другую химическую структуру и фармакологически отличен от опиоидов, НПВП, ЦОГ-2 и парацетамола, не связан с известными на данный момент анальгетиками [14].

В Европе он используется в виде внутривенных инфузий и для приёма внутрь с 1976 года.

Нефопам — это рацемическая смесь двух энантиомеров, с незначительно различающимися фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами [19].

Он имеет центральный механизм действия, ингибируя обратный захват серотонина, дофамина и норадреналина [23], модулирует глутаматергическую передачу посредством ингибирования N-метил-D-аспартатных рецепторов [11, 29].

Также было доказано ингибирующее действие нефопама на экспрессию активируемого антигенами спинального белка c-Fos [6].

Интенсивное ингибирование ноцицептивного рефлекса у здоровых добровольцев подтверждает центральное действие нефопама [12].

Преимуществом нефопама является отсутствие воздействия на агрегацию тромбоцитов и угнетающего воздействия на центральную нервную систему [5, 9]. Описаны редкие случаи передозировки с летальным исходом пероральной формы [6, 23] препарата, которые характеризовались развитием судорог и аритмии [26, 28]. Вследствие своего симпатомиметического действия препарат противопоказан пациентам с эпилепсией; заболеваниями, сопровождающимися повышенной судорожной готовностью, одновременным приёмом ингибиторов МАО [33]. Нефопам вызывает незначительные НЯ (тошноту, головокружение и повышенное потоотделение) у 15-30% пациентов, получавших лечение этим препаратом.

При купировании послеоперационных болей Акупан®-Биокодекс может назначаться внутримышечно глубоко. Рекомендуемая доза на одно введение — 20 мг. При необходимости введение повторяют каждые 6 часов. Максимальная суточная доза — 120 мг [15].

Акупан®-Биокодекс также можно вводить в виде внутривенной инфузии длительностью не менее 15 минут, пациент должен находиться в положении лёжа. Рекомендуемая доза на одно введение — 20 мг. При необходимости введение повторяют каждые 4 часа. Максимальная суточная доза — 120 мг [15].

Акупан®-Биокодекс можно вводить в обычном растворе для инфузии (0,9% раствор хлорида натрия или 5% раствора декстрозы). Оптимальное соотношение при разведении — содержимое одной ампулы препарата в 50 мл раствора для инфузий. Курс лечения — не более 8-10 дней.

Однако, несмотря на факт, что нефопам был зарегистрирован в РФ в 2006 г., фармакоэкономических данных по нефопаму для облегчения послеоперационной боли пока нет.

В последнее время в России регуляторные органы требуют не только доказательства клинической эффективности, безопасности и полезности, но и оценки экономической эффективности применения лекарственных средств. Чтобы заполнить этот пробел мы провели клинко-экономический анализ, чему и посвящена данная работа.

Цель

Целью данного фармакоэкономического анализа препарата нефопам являлось определение экономической целесообразности его применения для облегчения послеоперационной боли в условиях системы здравоохранения Российской Федерации.

Задачи

- определить современные подходы к послеоперационной анальгезии;
- провести информационный поиск результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований, посвящённых изучению эффективности современных методов послеоперационной анальгезии для определения наиболее релевантных критериев сравнения клинической эффективности и безопасности;
- провести информационный поиск проведённых фармакоэкономических исследований средств, используемых для проведения послеоперационной анальгезии;
- провести оценку препаратов, применяемых для послеоперационной анальгезии с использованием анализа прямых медицинских затрат, полезности затрат, чувствительности, влияния на бюджет.

Методология

Целевой популяцией являются российские больные старше 18 лет с умеренно выраженным болевым синдромом, перенёсшим хирургическое вмешательство, которым требуется применение послеоперационной анальгезии. В контексте данного фармакоэкономического анализа рассматривались пациенты с оценкой физиологического статуса не выше класса I или II по шкале Американской ассоциации анестезиологов (ASA — American Society of Anesthesiologists). Данная шкала подразумевает, что пациенты с ASA I не имеют системных заболеваний, а с ASA II — это больные с системными заболеваниями умеренной тяжести [2].

Целевая аудитория. Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции Министерства здравоохранения РФ и рассматривает лишь прямые медицинские затраты. Основной аудиторией являются зав. отделениями хирургического профиля, главные специалисты — анестезиологи-реаниматологи, хирурги, организаторы здравоохранения, специалисты по экономике здравоохранения, территориальные фонды обязательного медицинского страхования.

Перспектива анализа. Фармакоэкономический анализ проведён с точки зрения перспективы российской системы здравоохранения на федеральном и региональном уровне.

Временной горизонт оценки был принят за 1 месяц, исходя из предположения, что в течение этого периода времени пациенты получают максимальную пользу или вред от применяемого лекарственного препарата, или разовьются осложнения или нежелательные явления (НЯ), вследствие чего он будет отменён.

Сравниваемые препараты:

- нефопам для внутривенной инфузии,
- кетопрофен для внутривенной инфузии.

Источники данных:

- *источники данных об эффективности и безопасности*: был проведён литературный поиск результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований, мета-анализов и систематических обзоров в специализированных библиотеках и базах данных EMBASE, Medline, ScienceDirect, российской научной электронной библиотеке elibrary.ru по следующим ключевым словам: nefopam, ketoprofen, opioid-sparing therapy, postoperative anesthesia, postoperative pain, analgesia, multimodal analgesia, non-opioid analgesics, patient-controlled analgesia, pharmacoeconomics;
- *источники данных о затратах*: цены на лекарственные препараты были взяты из данных о тендерных закупках госпитальных препаратов за май 2014 г.;
- *другие* публичные открытые источники информации.

Применяемые методы фармакоэкономического анализа:

- математическое моделирование;
- анализ прямых медицинских затрат;
- анализ полезности затрат;
- анализ влияния на бюджет.

Критерий клинической полезности: изменения по числовой шкале оценки боли (NPS — Numeric Pain Scale).

Обзор клинико-экономической модели. Предполагалось, что стационарные пациенты, для которых необходимо купирование послеоперационного синдрома, входят в модель. В течение всего временного горизонта для каждого препарата сравнения регистрируется набор параметров полезности, а также использования ресурсов здравоохранения.

Анализ прямых медицинских затрат. Были рассчитаны прямые медицинские затраты (DC — Direct Costs) на послеоперационное обезболивание госпитальным больным хирургического профиля.

Средние цены на препараты были взяты за май 2014 года из данных тендерных закупок.

Анализ полезности затрат (CUA — cost-utility analysis). Показатель «полезности затрат» (CUR — cost-utility ratio) рассчитывали по следующей формуле [30-32, 34-40]:

$$CUR = DC \div Ut$$

где DC — прямые медицинские затраты на лечение 1 больного;

Ut — показатель полезности или утилитарности, выраженный в баллах по шкале NPS.

Дисконтирование. Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания и результатов не проводилось, т.к. временной горизонт анализа менее одного года, а именно одни сутки [41].

Анализ чувствительности (SA — Sensitivity Analysis). Для определения устойчивости и достоверности полученных результатов был проведён многофакторный анализ чувствительности, путём варьирования входных данных модели. Проводилась оценка двух факторов путём пошагового изменения ($\pm 5\%$) до $\pm 25\%$, что приводило к соответствующим изменениям показателей CUR:

- цены препаратов сравнения;
- полезности (баллы по шкале NPS).

Анализ «влияния на бюджет» (BIA — Budget Impact Analysis). В ходе проведения BIA-анализа для расчёта показателя «экономии затрат» на 1000 операций использовалась следующая формула:

$$BIA = (C_{high} - C_{low}) \times 1000$$

где: BIA — экономия затрат при применении менее затратного препарат на 1000 больных, руб.;

C_{high} — затраты на лечение более затратным препаратом, руб.;

C_{low} — затраты на лечение менее затратным препаратом, руб.

Экономические показатели. Все расчёты произведены в MS Excel, 2010 г., доступны и «прозрачны» для анализа, выполнены в рублёвых ценах 2014 года (условный кросс-курс руб./\$ США = $^{35}/_1$). Окончательные расчёты выражены в показателе CUR и экономии затрат.

Результаты

Обзор литературного поиска

До 1990 года большинство исследований оценивало обезболивающее действие нефопам при однократном применении внутрь или внутримышечно [3, 13, 24, 25, 27]. Результаты данных исследований показали, что обезболивающее действие 20 мг нефопам эквивалентно 50 мг меперидина или 6-12 мг морфина.

Однако только в нескольких исследованиях оценивался многократный приём нефопам [20, 21]. После хирургического вмешательства на органах брюшной полости внутримышечное введение 80 мг нефопам позволило снизить потребление морфина в течение 24 часов на 30% без ущерба для обезболивания, при этом препарат хорошо переносился [20].

В более позднем открытом исследовании сравнивали внутривенное введение нефопам и внутривенное введение пропакетамола и плацебо в дополнение к контролируемой пациентом анальгезии морфином

в течение 24 часов у пациентов после гепатозектомии [21]. При применении нефопама наблюдался более выраженный морфин-сберегающий эффект и меньшее количество случаев тошноты и рвоты по сравнению с пропакетамолом.

В другом рандомизированном проспективном исследовании обезболивающего действия нефопама после ортопедических операций [10] было показано, что применение морфина в рамках контролируемой пациентом анальгезии (КПА) в течение 24 часов было достоверно меньше в группе нефопама по сравнению с контрольной группой (21,2 [15,3] и 27,3 [19,2] мг соответственно). Морфин-сберегающий эффект был выражен больше (35,1%) у пациентов с сильной болью до операции (оценивался по визуально-аналоговая шкала [ВАШ] > 30/100). На протяжении всего исследования (насыщающая доза и КПА) в группе нефопама морфин использовался в меньших количествах (34,5 [19,6] против 42,7 [23,6] мг). При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и во время нахождения в ОРИТ болевые ощущения по ВАШ были значительно меньшими в группе нефопама по сравнению с морфином. Удовлетворённость пациента была одинаковой для групп нефопама и морфина.

Нефомам также увеличивал порог появления дрожи у добровольцев [1] и оказался эффективным для лечения дрожи у пациентов после анестезии [22].

В исследовании *Beloeil H., et al.*, 2004 г. авторы определяли среднюю эффективную анальгезирующую дозу (ED_{50} — анальгезирующая эффективность у 50% пациентов или медианная эффективная доза) нефопама, морфина и их комбинации у пациентов с умеренно выраженным болевым синдромом [4]. Значения ED_{50} для нефопама и морфина составили 17 мг и 5 мг, соответственно, в условиях монотерапии каждым из препаратов, и 13,5 мг и 4,5 мг, соответственно, при комбинированном применении препаратов (табл. 1). Тип взаимодействия между препаратами определён как инфрааддитивный.

Таблица 1

Средняя эффективная анальгезирующая доза:
нефомам + морфин [4]

Препараты	Нефомам	Морфин	Мультимодальная (Нефомам + Морфин)	
			Нефомам	Морфин
ED_{50} , мг	17	5	13,5	4,5

Примечание: ED_{50} — анальгезирующая эффективность у 50% пациентов или медианная эффективная доза.

В исследовании *Delage N., et al.*, 2005 г. была продемонстрирована анальгезирующая эффективность кетопрофена и нефопама после операции, сопровождающейся умеренно выраженным болевым син-

дромом [8]. Медианная эффективная анальгезирующая доза нефопама и кетопрофена составила, соответственно, 28 мг и 30 мг. Медианная эффективная анальгезирующая доза комбинации препаратов составила 1,75 мг для нефопама и 4,3 мг для кетопрофена (табл. 2). По результатам изоболографического анализа было показано, что применение комбинации двух препаратов сопровождается эффективным обезболиванием при наличии значимого синергидного взаимодействия.

Таблица 2

Средняя эффективная анальгезирующая доза:
нефомам + кетопрофен [8]

Препараты	Нефомам	Кетопрофен	Нефомам + Кетопрофен	
			Нефомам	Кетопрофен
ED_{50} , мг	28	30	1,75	4,3

Примечание: ED_{50} — анальгезирующая эффективность у 50% пациентов или медианная эффективная доза.

Таким образом, в результате литературного поиска мы отобрали одно рандомизированное контролируемое клинических исследования *Delage N., et al.*, 2005 г. [8], которое сравнивало действенность и полезность кетопрофена и нефопама.

Анализ прямых медицинских затрат

Стоимость анальгетической помощи послеоперационным больным включает два основных компонента:

1. *прямые медицинские затраты*, которые включают расходы на:
 - анальгетические лекарственные средства (наркотические препараты, НПВС, ЦОГ-2 и парацетамол),
 - медицинские изделия (шприцы, иглы, инфузаторы и прочее), вспомогательные материалы,
 - медицинский персонал;
2. *непрямые затраты*, которые включают расходы, связанные с исходами. Эти последствия могут быть преднамеренными или непреднамеренными (например, длительное пребывание в ОРИТ).

В данном расчёте мы принимали во внимание только прямые медицинские затраты, так как непрямые, связанные с длительностью пребывания пациентов в различных отделениях лечебно-профилактического учреждения, не различались между изучаемыми препаратами и были приняты равными, а также не оказывали значительный вклад в общее экономическое бремя проведения анальгезии.

Прямые медицинские затраты на анальгезию делятся на постоянные затраты и переменные издержки. Некоторые переменные затраты зависят от

решений, принимаемых закупщиком в рамках действия Федерального закона от 05.04.2013 №44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд». Примером является выбор обезболивающего препарата, а также расходных материалов, применяемых для обеспечения анальгезии у пациентов, перенёвших операцию или другие инвазивные процедуры. Эти переменные затраты являются потенциальными мишенями для экономии средств бюджета.

Анальгетические препараты. В настоящее время послеоперационная моноанальгезия на основе наркотических препаратов практически не используется. Теоретически можно обеспечить анальгезию в послеоперационном периоде только морфином, тримеперидином и т.п. препаратами. На практике данный подход не используется в силу двух обстоятельств:

1. для получения выраженного анальгетического эффекта требуются достаточно высокие концентрации наркотических препаратов;
2. в стремлении обеспечить анальгезию одним наркотическим препаратом нежелательно из соображений безопасности и чревато развитием НЯ.

Два фактора определяют стоимость послеоперационной анальгезии:

1. затраты на приобретение препаратов выражаются в миллиграммах, и как правило, фиксированы условиями тендерных закупок на основе согласованной стоимости контракта;
2. концентрация препарата в крови может изменяться в зависимости от характеристик пациента (например, возраст, наличия ожирения, предшествующих операционных ингаляционных анестетиков, наркотических препаратов и других лекарств, сопутствующих заболеваний). Действенность анальгезии может быть увеличена или уменьшена на различных этапах послеоперационного периода, в зависимости от силы болевого синдрома.

Мы проанализировали стоимость препаратов сравнения по их тендерным закупкам в госпитали страны в мае 2014 г. [15-17], средние цены за 1 мг были взяты в дальнейший расчёт (табл. 3).

Таблица 3

Стоимость препаратов сравнения

Препарат	Средняя цена тендеров с НДС, руб. (min — max)	Средняя стоимость за 1 мг, руб. (min — max)
Кетопрофен 2 мл амп. 50 мг/мл №10	176	0,70 (3,00 — 3,40)
Нефопам 2 мл амп. 10 мг/мл №5	655	26,20

Медицинские изделия, приборы и другие вспомогательные материалы. Стоимость их несопоставима с общей пользой и влияние на качество жизни послеоперационных больных при применении анальгезии, поэтому затраты на них в данный экономический расчёт не вошли.

Медицинский персонал. Рассчитать время проведения послеоперационной анальгезии и затраты на оплату рабочего графика специалиста не представляется возможным, т.к. оплата территориальными фондами обязательного медицинского страхования происходит за «законченный случай», поэтому мы не включили их в анализ прямых медицинских затрат.

Анализ полезности затрат

Как уже было сказано выше, Delage N., et al., 2005 г. продемонстрировал синергидный эффект кетопрофена и нефопам после операции, сопровождающейся умеренно выраженным болевым синдромом [8]. В данном исследовании эффективность терапии оценивали с помощью числовой шкалы боли (NPS), в которой 0 — отсутствие боли, 10 — максимальная боль.

Результаты исследования показаны в табл. 4.

Таблица 4

Оценка пациентом чувства боли по числовой шкале боли (NPS) [8]

Препараты	Нефопам	Кетопрофен	Нефопам + Кетопрофен
T ₀ , мин	6	5	5
T ₄₅ , мин	5	2,5	3

Примечания: T₀ — время введения препаратов; T₄₅ — время ответа пациента на NPS.

При расчёте показателя полезности затрат (CUR) при применении мультимодальной анальгезии (нефопам + кетопрофен) были получены следующие данные (табл. 5 и рис. 1).

Таблица 5

Анализ полезности затрат мультимодальной анальгезии: нефопам + кетопрофен

Препараты	Нефопам	Кетопрофен	Нефопам + Кетопрофен	
			Нефопам	Кетопрофен
Минимальная стоимость за 1 мг, руб.	22,00	3,00	-	
ED ₅₀ , мг	28,00	30,00	1,75	4,30
Стоимость терапии, руб.	616,00	19,80	41,34	
Полезность (NPS)	5,00	2,50	3,00	
CUR, руб.	123,20	7,92	13,78	

Примечание: ED₅₀ — анальгезирующая эффективность у 50% пациентов или медианная эффективная доза.

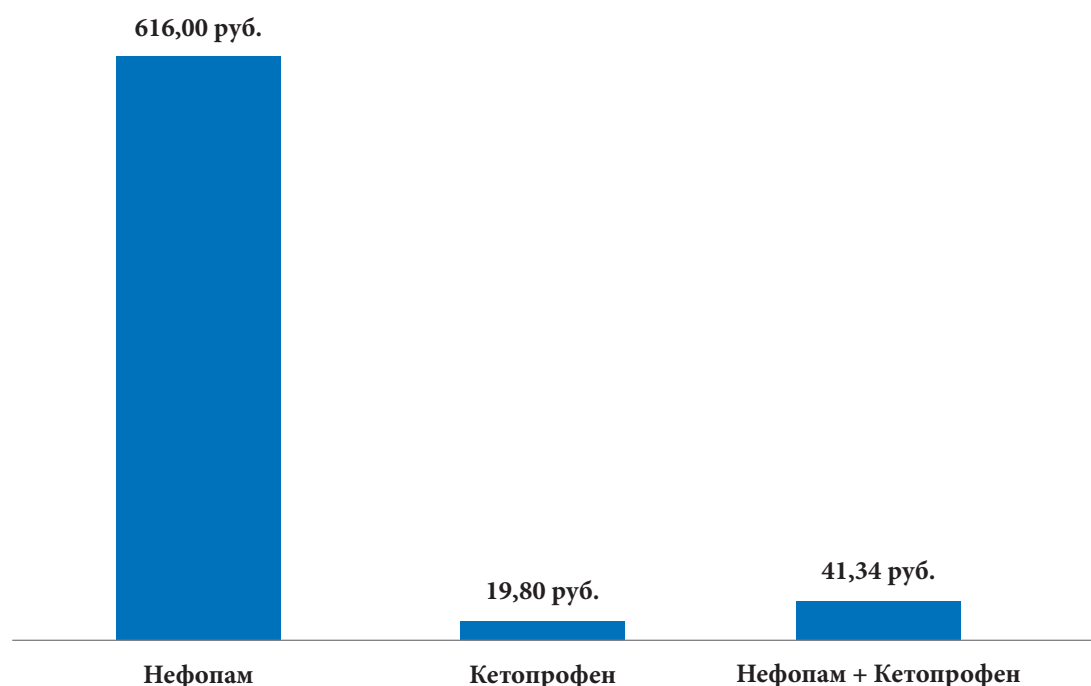


Рис. 1. Разница в стоимости обычной и мультимодальной анальгезии: нефопам + кетопрофен

Анализ влияния на бюджет

Проведённый анализ влияния на бюджет показал, что при мультимодальной анальгезии совместное применение нефопама и кетопрофена на 1000 пациентов принесёт экономию бюджета в размере 574 662 руб.; а при отдельном применении кетотифена — 21 538 руб. (табл. 6).

Таблица 6

Анализ влияния на бюджет мультимодальной анальгезии: нефопам + кетопрофен

Препараты	Нефопам	Кето-профен	Нефопам + Кетопрофен	
			Нефопам	Кетопрофен
Стоимость терапии, руб.	616,00	19,80	41,34	
Экономия затрат, руб.	с нефопамом	-	574 662	
	-	с кетотифеном	21 538	

Основные выводы

При применении мультимодальной анальгезии средняя эффективная доза снизилась у нефопама с 28 мг до 1,75 мг, у кетопрофена с 30 мг до 4,3 мг;

При расчёте показателя полезности затрат были получены следующие данные:

стоимость терапии наименьшая при отдельном применении кетопрофена — 19,80 руб.;

показатель CUR при применении мультимодальной анальгезии — 13,78 руб.;

Анализ влияния на бюджет показал, что экономия затрат при применении мультимодальной анальгезии составит 574 662 руб. на 1000 пациентов по сравнению с нефопамом; а при отдельном применении кетопрофена — 21 538 руб.

Ограничения исследования

При выборе ненаркотического анальгетика в послеоперационном периоде, помимо факторов, которые отражены в любом клинко-экономическом сравнении медицинских вмешательств, значимыми также являются и другие факторы, такие как сопутствующие препараты, принимаемые пациентом, коморбидные состояния, а также то, какие анестетики пациенту назначали при премедикации, вводной анестезии и во время самой операции.

Конфликт интересов

Настоящий фармакоэкономический анализ был профинансирован фармацевтической компанией «Биокодекс», однако это не оказало влияние на результаты данного исследования.

Литература

1. Alfonsi P., Adam F., Passard A., Guignard B., Sessler D.I., Chauvin M.: Nefopam, a nonsedative benzoxazocine analgesic, selectively reduces the shivering threshold in unanesthetized subjects. *Anesthesiology* 2004; 100:37—43.
2. Anon. New classification of physical status. *Anesthesiology* 1963; 24: 111.
3. Beaver W.T., Feise G.A. A comparison of the analgesic effect of intramuscular nefopam and morphine in patients with postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 1977; 17: 579-91.
4. Beloeil H., Delage N., Mazoit J.X., Nègre I., Benhamou D. The median effective dose of nefopam and morphine administered intravenously for postoperative pain after minor surgery: A prospective randomized double blind isobolographic study of their analgesic action. *Anesth Analg* 2004; 98:395—400.
5. Bhatt A.M., Pleuvry B.J., Maddison S.E. Respiratory and metabolic effects of oral nefopam in human volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 11: 209-11.
6. Buritova J., Besson J.M. Effects of nefopam on the spinal nociceptive processes: a c-Fos protein study in the rat. *Eur J Pharmacol* 2002; 441: 67-74.
7. Dahl J.B., Rosenberg J., Dirkes W.E., et al. Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. *Br J Anaesth* 1990;64:518—20.
8. Delage N., Maaliki H., Beloeil H., Benhamou D., Mazoit J. Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients: a study of interaction using sequential analysis and isobolographic analysis. *Anesthesiology*, V 102, No 6, Jun 2005.
9. Dordoni P.L., Della Ventura M., Stefanelli A., et al. Effect of ketorolac, ketoprofen and nefopam on platelet function. *Anaesthesia* 1994; 49: 1046-9.
10. Du Manoir B., Aubrun F., Langlois M., Le Guern M.E., Alquier C., Chauvin M., Fletcher D. A randomized prospective study the analgesic effect of nefopam after orthopedic surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2003; 91: 836-41.
11. Fernandez-Sanchez M.T., Diaz-Trelles R., Groppetti A., Manfredi B., Brini A.T., Biella G., Sotgiu M.L., Novelli A.: Novel effect of nefopam preventing cGMP increase, oxygen radical formation and neuronal death induced by veratridine. *Neuropharmacology* 2001; 41:935—42.
12. Guirimand F., Dupont X., Bouhassira D., Brasseur L., Chauvin M. Nefopam strongly depresses the nociceptive flexion (R(III)) reflex in humans. *Pain* 1999; 80: 399-404.
13. Hedges A., Wadsworth J., Turner P. A double-blind comparison of nefopam and placebo in post-operative pain. *Curr Med Res Opin* 1978; 5: 614-7.
14. Heel R.C., Brogden R.N., Pakes G.E., Speight T.M., Avery G.S. Nefopam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1980; 19: 249-67.
15. Инструкция по медицинскому применению препарата Акупан®-Биокодекс ЛП-000181.
16. <http://zakupki.gov.ru/epz/order/notice/ea44/view/documents.html?regNumber=0373200197814000016>
17. <http://zakupki.gov.ru/epz/order/notice/ea44/view/documents.html?regNumber=0373200011414000015>
18. Kehlet H., Dahl J.B. The value of 'multimodal' or 'balanced analgesia' in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77:1048-56.
19. Mather G.G., Labroo R., Le Guern M.E., Lepage F., Gillardin J.M., Levy R.H. Nefopam enantiomers: preclinical pharmacology/toxicology and pharmacokinetic characteristics in healthy subjects after intravenous administration. *Chirality* 2000; 12: 153-9.
20. McLintock T.T., Kenny G.N., Howie J.C., McArdle C.S., Lawrie S., Aitken H. Assessment of the analgesic efficacy of nefopam hydrochloride after upper abdominal surgery: a study using patient controlled analgesia. *Br J Surg* 1988; 75: 779-81.
21. Mimoz O., Incagnoli P., Josse C., et al. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection. *Anaesthesia* 2001; 56: 520-5.
22. Piper S.N., Rohm K.D., Suttner S.W., Maleck W.H., Kranke P., Boldt J.: A comparison of nefopam and clonidine for the prevention of postanaesthetic shivering: A comparative, double-blind and placebo-controlled dose-ranging study. *Anaesthesia* 2004; 59:559—64.
23. Rosland J.H., Hole K. The effect of nefopam and its enantiomers on the uptake of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and dopamine in crude rat brain synaptosomal preparations. *J Pharm Pharmacol* 1990; 42: 437-8.
24. Sunshine A., Laska E. Nefopam and morphine in man. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 530-4.
25. Tigerstedt L., Sipponen J., Tammisto T., Turunen M. Comparison of nefopam and pethidine in postoperative pain. *Br J Anaesth* 1977; 49: 1133-8.
26. Tracqui A., Berthelon L., Ludes B. Fatal overdosage with nefopam (Acupan). *J Anal Toxicol* 2002; 26: 239-43.
27. Trop D., Kenny L., Grad B.R. Comparison of nefopam hydrochloride and propoxyphene hydrochloride in the treatment of postoperative pain. *Can Anaesth Soc J* 1979; 26:296-304.
28. Urwin S.C., Smith H.S. Fatal nefopam overdose. *Br J Anaesth* 1999; 83: 501-2.
29. Verleye M., Andre N., Heulard I., Gillardin J.M.: Nefopam blocks voltagesensitive sodium channels and modulates glutamatergic transmission in rodents. *Brain Res* 2004; 1013:249—55.
30. Белоусов Д.Ю., Куликов А.Ю., Колбин А.С., Карпов О.И., Быков А.В., Толкушин А.Г. Фармакоэкономика: зачем, где и как проводить фармакоэкономические исследования? // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2010 г. Т. 3. № 2, стр. 19-21.
31. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю. Учебное пособие «Основы фармакоэкономических исследований», М.2000 г. Национальный фонд содействия научным и клиническим исследованиям при РГМУ.
32. Белоусов Ю.Б., Вялков А.И., Белоусов Д.Ю. Клинический проектный менеджмент: учебное пособие / Под ред. Вялкова А. И., Белоусова Ю. Б., -М.: ГЭО-ТАР-МЕД, 2003. -448 с.
33. Инструкция по применению препарата Акупан®-Биокодекс, Франция, РУ № ЛП-000181, 2011-01-20.
34. Клинические испытания лекарств, под ред. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Ю.Б. Киев. Морион: 2002 г.
35. Колбин А.С., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие / под общ. ред. Колбина А. С., Зырянова С. К., Белоусова Д. Ю. — Москва: Издательство ОКИ, 2013. — 42 с. : ил.
36. Колбин А.С., Павлыш А.В., Курылев А.А., Белоусов Д.Ю. Исследования сравнительной эффективности. // Качественная клиническая практика, 2013 г., №1, стр. 70-77.
37. Колбин А.С., Павлыш А.В., Курылев А.А., Белоусов Д.Ю. Сравнительный анализ оценки медицинских технологий. // Армянский медицинский реферативный журнал, Ереван, №10, 2013 г., стр. 160-166.
38. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Д.Ю. Типы и методы проведения фармакоэкономических исследований. // Украинский медицинский журнал. 2002. № 5. С. 59.
39. Основы клинической фармакотерапии: Рук. для практикующих врачей / Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова, Д.Ю. Белоусов, А.Н. Вялков и др.; Под общ. Ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой. — М.: Бионика, 2002. — 368 с. — (Рациональная фармакотерапия: Сер. Рук. практикующих врачей; Т.1).
40. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств, г. Москва, 2000 г. ООО «Издательство ОКИ», под ред. Ю.Б. Белоусова.
41. Язудина Р.И., Куликов А.Ю., Серник В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // Фармакоэкономика. 2009; №4: с.10-13.
42. Избранные лекции по регионарной анестезии и лечению послеоперационной боли 2006-2009. Выпуск 1, 2009 г. Под редакцией А.М. Овечкина, Е.С. Горбца, Е.М. Шифмана.

Фармакоэкономический анализ применения зонисамида при адъювантной терапии резистентной парциальной эпилепсии у взрослых

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

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

Абстракт. Целью фармакоэкономического исследования препарата зонисамид является определение его клинико-экономической эффективности у взрослых пациентов с резистентной парциальной эпилепсией в сравнении с топираматом в условиях Российской Федерации.

Целевой популяцией являются российские пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом резистентная парциальная эпилепсия с вторичной генерализацией или без неё.

Результаты фармакоэкономического модельного анализа применения зонисамида и топирамата в терапии парциальной эпилепсии на протяжении 2-х лет в условиях российской системы здравоохранения на 1 больного показали, что все рассмотренные лекарственные средства были эффективны при лечении рефрактерной парциальной эпилепсии при их назначении дополнительно к другим противоэпилептическим препаратам.

Эффективность препаратов сравнения, выраженная в вероятности терапевтического ответа $\geq 50\%$ через 2 года лечения, у топирамата — 0,227, у зонисамида — 0,194. Стоимость применения препаратов сравнения выше у топирамата — 115 082 руб., зонисамид — 97 342 руб.

Показатель эффективности затрат (CER) был наименьшим у зонисамида — 501 070 руб., у топирамата — 507 762 руб. Показатель QALY у зонисамида — 1,189, топирамата — 1,191. Показатель полезности затрат (CUR) был наименьшим у зонисамида — 81 886 руб., у топирамата — 96 609 руб.

Для всех препаратов увеличение дозы приводило к увеличению эффективности лечения, равно как и частоты неблагоприятных явлений и, связанных с ними, прекращение терапии. При увеличении дозы препаратов до максимальной показатели CER и CUR будут наименьшими у топирамата.

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 топирамата на 15,4%, по сравнению с зонисамидом.

Фармакоэкономический анализ подтвердил полученные данные по эффективности и безопасности, а также показал место препаратов сравнения в затратах на лечение больных парциальной эпилепсией. **Ключевые слова:** фармакоэкономика, зонисамид, топирамат, резистентная парциальная эпилепсия, анализ эффективности затрат, анализ полезности затрат

Pharmacoeconomic analysis of adjuvant use of zonisamide therapy resistant partial epilepsy in adults

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

Center of Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Moscow

Abstract. The purpose of pharmacoeconomic studies of the drug zonisamide is to determine its clinical and cost-effectiveness in adult patients with refractory partial epilepsy in comparison with other new antiepileptic drugs in the conditions of the Russian Federation.

Target population are Russian patients older than 18 years with the diagnosis of the resistant partial epilepsy with secondary generalization or without it.

Results of pharmacoeconomic modeling analysis application zonisamide and topiramate therapy in partial epilepsy for 2 years under the Russian healthcare system on one patient showed that all the above drugs were effective in the treatment of refractory partial epilepsy in their nomination in addition to other antiepileptic drugs.

Comparing the efficacy, expressed in the probability of therapeutic response $\geq 50\%$ after 2 years of treatment, topiramate at — 0.227, zonisamide — 0.194. The cost of the use of drugs is higher in comparison topiramate — 115 082 rubles, zonisamide — 97 342 rubles.

Cost-effectiveness ratio (CER) was the lowest in zonisamide — 501 070 rubles, topiramate — 507 762 rubles. QALY at zonisamide — 1,189, topiramate — 1,191. Cost-utility ratio (CUR) was the lowest in zonisamide — 81 886 rubles, topiramate — 96 609 rubles.

For all drugs increased doses resulted in an increase of efficiency of treatment, as well as the frequency of adverse events and associated with them, cessation of therapy. With increasing doses up to the maximum performance CER and CUR will be at least topiramate.

None of the compared drugs does not exceed the threshold of «willingness to pay ratio», i.e. they are all pharmacoeconomical and be reimbursement.

The budget impact analysis showed that the overall cost of the therapy will be higher in the group of topiramate is 15.4%, compared with zonisamide.

Pharmacoeconomic analysis confirmed the data on efficacy and safety, and also showed the place of comparators in the cost of treatment of patients with partial epilepsy.

Keywords: pharmacoeconomics, zonisamide, topiramate, resistant partial epilepsy, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis

Автор, ответственный за переписку:

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

Введение

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 [26, 27].

Эпилепсия поражает людей любого возраста, хотя вероятность её возникновения в молодом, а также в пожилом возрасте, выше [9]. 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) 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 [18]. Парциальные приступы возникают вследствие патологической активности нейронов, локализованных в одной части мозга 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 являются основным средством лечения парциальной эпилепсии. Эти средства являются не столько противоэпилептическими, сколько противосудорожными. Тем не менее мы использовали термин «противоэпилептические препараты» (ПЭП), поскольку он до сих пор широко употребляется клиницистами. Выбор соответствующей монотерапии парциальных приступов осуществляется на основании доказательств эффективности в отношении данного типа приступов [19]. 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 [14].

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

Увеличение количества доступных ПЭП в последние десятилетия позволяет осуществить выбор рациональной политерапии [7], несущей потенциальные преимущества, как для клиницистов, так и для пациентов. Более новые ПЭП в целом характеризуются лучшей переносимостью и профилем лекарственного взаимодействия [18, 25]. Возможный синергетический эффект комбинации старых и новых поколений ПЭП вероятно позволит клиницистам снизить дозы более старых препаратов, которые хуже переносятся [14].

В настоящее время для лечения эпилепсии предложено более 20 ПЭП [19]. 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 [5].

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 [15].

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 препараты. Эти новые препараты характеризуются доказанной эффективностью и переносимостью, однако не все они оказались способными заменить ПЭП более старого поколения в терапии первой линии. К этим ПЭП 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 зонисамид (Зонегран®) в качестве дополнительной терапии парциальных приступов с наличием или отсутствием вторичной генерализации у взрослых пациентов старше 18 лет.

По химической структуре зонисамид не связан с другими ПЭП. Он имеет длительный период полувыведения (60 часов), который обеспечивает однократный режим дозирования (раз в сутки) и поддержание стабильных концентраций препарата в крови, даже в случае пропуска приёма дозы, и обладает широким спектром активности. Зонисамид не проявляет клинически значимых взаимодействий с такими ПЭП, как карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин или с пероральными контрацептивами.

Зонисамид является эффективным и хорошо переносимым препаратом для дополнительной терапии, обладает способностью к снижению числа всех типов парциальных приступов, значительно улучшает качество жизни и состояние здоровья пациентов с парциальной эпилепсией, которые ранее не поддавались контролю одним или несколькими ПЭП. Удержание на дополнительной терапии зонисамидом является высоким, при этом 65,3% пациентов продолжают принимать препарат в течение не менее 1 года [37].

Дополнительная терапия зонисамидом была исследована с участием различных групп пациентов с парциальной формой эпилепсии, которая ранее не поддавалась контролю одним или несколькими ПЭП.

Выдача разрешения на применение зонисамида в качестве дополнительной терапии была основана на исследованиях, проведённых с участием пациентов с начальной парциальной эпилепсией, которые нуждаются в лечении одним или несколькими сопутствующими ПЭП (до трёх ПЭП в исследовании 302; один или два ПЭП в исследованиях 922, 912-США, 912-ЕС) [6, 10, 20, 21]. В других обсервационных исследованиях (например, ZADE, ZEUS) включали пациентов, преимущественно принимающих дополнительную терапию зонисамидом с одним или двумя сопутствующими ПЭП [8, 13]. На основании обзора *Leppik I.E.*, 2006 г. [16] был сделан вывод, что в клинической практике у пациентов, получавших дополнительную терапию зонисамидом, могут проявляться менее тяжёлые приступы, чем в клинических исследованиях; достигнутые показатели отсутствия приступов, вероятно, также будут выше, чем в долгосрочных клинических исследованиях.

В последнее время 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 исследования

Целью фармакоэкономического исследования препарата зонисамид является определение его клинико-экономической эффективности у взрослых пациентов с резистентной парциальной эпилепсией в сравнении с топираматом в условиях Российской Федерации.

Методология исследования

Целевой популяцией являются российские пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом резистентная парциальная эпилепсия с вторичной генерализацией или без неё.

По состоянию на сегодняшний день нет унифицированного определения резистентной или рефрактерной эпилепсии. Часто говорят, что пациенты имеют резистентную к лечению эпилепсию, если им не помогли 3 и более ПЭП.

В контексте данного исследования под резистентной парциальной эпилепсией мы подразумевали рефрактерность больных к монотерапии препаратами 1-й линии, когда пациенты либо не достигали 50% терапевтического ответа (снижение частоты приступов на 50 и более %), либо прекращали лечение вследствие развившихся нежелательных явлений (НЯ).

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, страховые компании.

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 НЯ.

Препараты сравнения. В качестве дополнительной терапии у взрослых пациентов с резистентными парциальными приступами рекомендуются следующие ПЭП нового поколения: тиагабин, вигабатрин, леветирацетам, топирамат, габапентин, ламотриджин, окскарбазепин, эсикарбазепина ацетат, лакозамид, перампанел и зонисамид. Назначение данных препаратов считается оптимальным выбором.

В качестве препаратов сравнения мы отобрали топирамат, т.к. он занимает весомое место в розничной продаже ПЭП.

Источники данных об эффективности. В фармакоэкономическом анализе в качестве источника данных о клинической эффективности использованы результаты рандомизированных контролируемых

клинических исследований (РККИ), посвящённые изучению эффективности, безопасности и переносимости ПЭП нового поколения (с уровнем доказательности AI) при их назначении в качестве дополнительной (адъювантной) терапии парциальной эпилепсии с вторичной генерализацией или без неё.

Под уровнем доказательности AI мы подразумевали наличие у препаратов сравнения, по крайней мере, одного исследования с доказательностью I класса, т.е. проспективного РККИ репрезентативной выборки больных с маскированной оценкой исходов.

Критерии клинической эффективности:

- снижение частоты приступов на $\geq 50\%$ (частота терапевтического ответа $\geq 50\%$ или так называемый коэффициент респондентов);
- частота прекращения терапии из-за развития НЯ.

Критерии полезности: значения показателей добавленных лет жизни с учётом её качества (Quality Adjusted Life Years / QALY). Для этого мы рассчитали значения полезности у препаратов сравнения в разных медицинских статусах эпилепсии с учётом двухлетнего временного горизонта. В качестве медицинских статусов мы использовали: смертельный исход, терапевтический ответ, отсутствие ответа, прекращение терапии из-за развития НЯ и предшествующую монотерапию.

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

Разработанная в программе MS Excel, 2010 г. модель экономической эффективности зонисамида является Марковской моделью, в которой 2-летний горизонт расчёта разбит на 3-месячные циклы (всего 8 циклов). Циклы продолжительностью от 3-х до 6-ти месяцев широко используются при клинико-экономическом моделировании эпилепсии [12, 17]. 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 (рис. 1).

Учитывая существование большого количества вариантов ведения пациентов с парциальной эпилепсией, в описываемой модели представлена упрощённая



Рис. 1. Схема Марковской модели

схема лечения (по Стандартам медицинской помощи взрослым больным парциальной эпилепсией в амбулаторных условиях без расчёта стоимости лекарственных препаратов, см. *Анализ прямых затрат*).

Существует пять взаимоисключающих медицинских статуса больных эпилепсией:

- терапевтический ответ без «свободы от приступов»;
- терапевтический ответ со «свободой от приступов»;
- отсутствие терапевтического ответа;
- прекращение терапии из-за развития НЯ;
- смерть.

Частота терапевтического ответа, определяемого как снижение приступов более чем на 50 и более % относительно исходного уровня, является показателем, который широко используется для оценки эффективности дополнительного лечения эпилепсии. Конечной целью лечения является «свобода от приступов», 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 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.

Мы считали смертность не зависящей от получаемого лечения и медицинского статуса, поэтому в анализ она 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 парциальными приступами эпилепсии;
- 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 препарат второго выбора (см. *Потребление медицинских ресурсов*). После этого схема лечения не изменяется всё оставшееся время до конца горизонта расчёта модели;

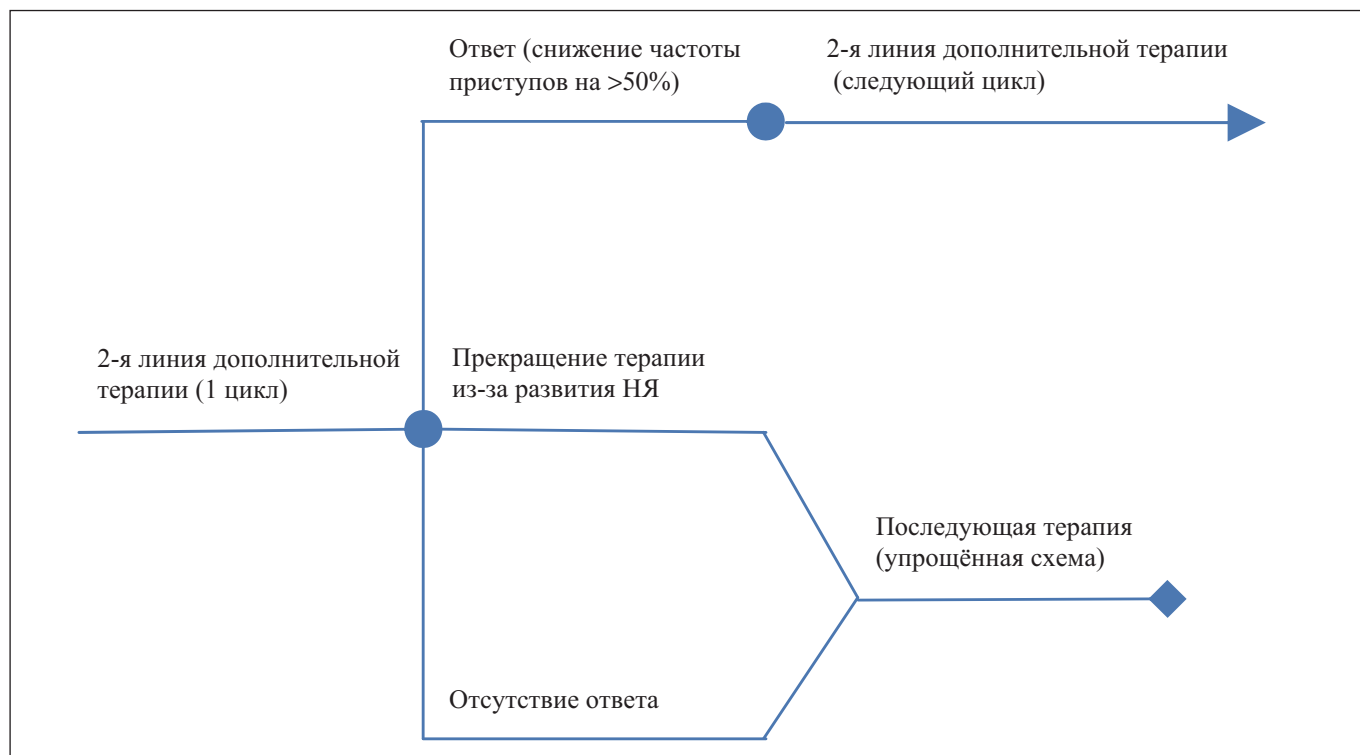


Рис. 2. Марковская модель дополнительной терапии при резистентной парциальной эпилепсии

- 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**. 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-за практических соображений;
- при наличии терапевтического ответа пациенты переходят в следующий цикл терапии.

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 [32, 33].

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 МГФОМС от 30.04.2013 г. №60.

В отношении базового лечения было сделано допущение, что все пациенты всех групп лечения получали сравнимую противоэпилептическую тера-

пию, следовательно, ПЭП, описанные в Стандартах, в модели не учитывались, поэтому, во избежание двойного учёта, экономический расчёт базовой медикаментозной терапии по Стандартам не проведён.

Анализ эффективности затрат (Cost-Effectiveness Analysis / CEA). Был проведён анализ показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER) для каждого препарата. Доминирующей стратегией считалась та, у которой был наименьший показатель CER, рассчитанный по следующей формуле:

$$CER = DC \div Ef,$$

где *DC* — прямые медицинские затраты на лечение 1 больного;

Ef — эффективность, выраженная в вероятности достижения $\geq 50\%$ терапевтического ответа.

Анализ полезности затрат (Cost-Utility Analysis / CUA). Показатель полезности затрат (Cost-Utility Ratio / CUR) будет оценён посредством расчёта добавленных лет качественной жизни через показатель QALY (Quality Adjusted Life Years). На протяжении курса лечения в модели будет оцениваться динамика полезности в разных медицинских статусах.

CUR представляет собой общую сумму затрат, необходимых для достижения улучшения клинических исходов, который выражается в виде добавленных лет жизни с поправкой на её качество (индекс QALY). CUR формально определяется путём сравнения затрат на проведение терапии препаратами сравнения,

и деления этого значения на индекс QALY. Если терапия является менее дорогостоящей и обеспечивает улучшение состояния здоровья (качество жизни), её принимают за «экономически доминирующую» [4]. 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 [36].

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. [23, 30, 34, 35]. Применительно к данному фармакоэкономическому анализу wtP отражает ту сумму, которую российское общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения ПЭП, т.е. является фармакоэкономически целесообразным 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). Анализ проведён на двухлетнюю перспективу.

При проведении анализа «влияния на бюджет» 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 [32, 33].

В качестве источника данных о стоимости медицинских услуг были использованы Тарифы на медицинские услуги, введённые в действие с 01.05.2013 г., утверждённые приказом МГФОМС от 30.04.2013 №60.

Стоимость лекарственной терапии в расчёт не бралась.

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

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

Таблица 1

Прямые медицинские затраты в фазе диагностики и подбора терапии

Наименование	Сумма, руб.
Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния	
Приём (осмотр, консультация) врача-специалиста	531,46
Лабораторные методы исследования	3 405,37
Инструментальные методы исследования	2 370,91
Всего:	6 307,74
Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением	
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

Стоимость препаратов сравнения. Основанием для определения затрат на приобретение ПЭП стала их целевая средняя суточная доза. При расчёте средних розничных цен на препараты сравнения мы воспользовались базой данных аналитической компании IMS по розничным продажам лекарств в РФ за 2013 г. [24]. Была рассчитана средняя цена за 1 упаковку. Из рыночной доли каждой формы выпуска новых ПЭП была высчитана средняя доля на рынке в стоимости за 1 мг. Расчёт произведён на 1 месячный курс терапии (в среднем в мес. 30,35 дня). Так как некоторые препараты ещё не вошли на фармацевтический рынок России в 2013 г., то для приведения цен на них в соответствие с рыночным курсом валют, мы воспользовались условным кросс-курсом валют, который на момент расчётов составлял 50 руб./Евро.

Зонисамид. Препарат зонисамид на момент фармакоэкономического анализа не был в продаже на территории РФ [24], однако, он был включён в расчёты, вследствие его вывода на рынок РФ в 2014 году.

Средняя целевая доза зонисамида для взрослых пациентов с резистентной парциальной эпилепсией составляет 300 мг/сут. [1, 6, 8, 10, 13, 16, 20, 21].

На момент расчётов мы взяли оптовую цену, предоставленную нам производителем — компанией ООО «Эйсай»:

- 25 мг капсулы №14 — 7,70€;
- 50 мг капсулы №28 — 21,68€;
- 100 капсулы мг №56 — 65,30€.

Для расчёта розничной цены на зонисамид мы увеличили отпускную цену в оптовом звене на 30%, а для приведения цен в соответствие с рыночным курсом валют, мы воспользовались условным кросс-курсом Евро/руб., который на момент расчётов составлял 50 руб./€ (табл. 3).

Топирамат. Средняя целевая доза топирамата — 400 мг/сут. [2, 3].

Таблица 3

Средняя стоимость препаратов сравнения в сутки в розничной сети

Препарат	Средняя целевая доза, мг/сут.	Цена в сут., руб.
Топирамат	400	246,42
Зонисамид	300	227,38

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

- прекращение терапии из-за развития НЯ;
- терапевтический ответ — снижение частоты приступов на 50% и более;
- отсутствие терапевтического ответа;
- последующая терапия (упрощённая схема).

Прекращение терапии из-за развития нежелательных явлений. Для упрощения модели, в случае если пациенты прекратят терапию из-за развития НЯ, мы рассчитали последующую схему терапии, которая включала в качестве дополнительного препарата второго выбора (2-я линия) среднюю рыночную долю каждой формы выпуска новых ПЭП в стоимости за 1 мг (леветирацетам 2 000 мг/сут. — 244,23 руб./сут.; топирамат 400 мг/сут. — 246,42 руб./сут.; зонисамид 300 мг/сут. — 227,38 руб./сут.; ламотриджин 300 мг/сут. — 150,99 руб./сут.). Расчёт произведён на 1 месячный курс терапии (в среднем в мес. 30,35 дня). Стоимость дополнительного ПЭП при отмене терапии из-за развития НЯ в дальнейшем цикле Марковской модели составила 217,26 руб./сут. или 6 593,78 руб./мес.

Также предполагался расчёт прямых медицинских затрат по Стандартам помощи больным с парциальной эпилепсией в фазе диагностики и подбора терапии (за 4 цикла терапии), которые по нашим расчётам составляют 12 305 руб. [49 219,82 руб./год ÷ 4 цикла по 3 месяца в год] (табл. 1 и 5); а также переход на последующую терапию (в модели этот расчёт взят за 1 мес.).

Терапевтический ответ предполагал расчёт прямых медицинских затраты по Стандартам помощи больным с парциальной эпилепсией в фазе ремиссии (за 4 цикла терапии), которые по нашим расчётам составляют 4 589 руб. [18 357,74 руб./год ÷ 4 цикла по 3 месяца в год] (табл. 2 и 5).

Отсутствие терапевтического ответа. Для упрощения модели, в случае если пациенты прекратят терапию из-за отсутствия эффекта, мы рассчитали последующую схему терапии, которая включала в качестве дополнительного препарата второго выбора (2-я линия) рыночную долю каждой формы выпуска новых ПЭП в стоимости за 1 мг. Расчёт произведён на 1 месячный курс терапии (в среднем в мес. 30,35 дня). Стоимость дополнительного ПЭП при отсутствии терапевтического ответа в дальнейшем цикле Марковской модели составила 217,26 руб./сут. или 6 593,78 руб./мес.

Последующая терапия (упрощённая схема). Для упрощения модели, в случае если пациенты прекратят терапию из-за развития НЯ или отсутствия эффекта, мы рассчитали последующую схему терапии, которая включала в качестве дополнительного препарата второго выбора (2-я линия) рыночную долю каждой формы выпуска новых ПЭП в стоимости за 1 мг. Расчёт произведён на 1 месячный курс терапии (в среднем в мес. 30,35 дня). Стоимость дополнительного ПЭП в дальнейшем цикле Марковской модели составила 217,26 руб./сут. или 6 593,78 руб./мес.

Взаимосвязь потребления медицинских ресурсов, связанных с добавлением нового ПЭП, другими медицинскими статусами, и прямыми медицинскими затратами, показана в табл. 4.

Показатели клинической эффективности. Клинические данные, использованные для моделирования экономической эффективности, были получены из результатов РККИ с уровнем доказательности А1 ПЭП нового поколения при их назначении в качестве дополнительной терапии парциальной эпилепсии с вторичной генерализацией или без неё [1, 2, 6, 8, 10, 11, 13, 16, 20, 21]. Были получены вводные клинические данные по эффективности о препаратах сравнения, использованных в модели:

- снижение частоты приступов на $\geq 50\%$ (терапевтический ответ);
- 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).

Вероятность терапевтического ответа. Терапевтический ответ в первом цикле модели определялся как общее снижение частоты парциальных приступов за 28-дневный период на 50% и более, 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).

Зонисамид. В исследовании Brodie M.J., et al., 2005 г. с уровнем доказательности А1 оценивали дозозависимую эффективность и безопасность зонисамида у пациентов с рефрактерными парциальными приступами были обнаружены достоверные различия между терапевтическим ответом при приёме в следующих дозах: 100 мг/сут. — 18,6%; 300 мг/сут. — 41,8% и 500 мг/сут. — 51,3% [6].

Топирамат. В исследовании Faught E., et al., 1996 г. с уровнем доказательности А1, в котором оценивали эффективность топирамата в лечении рефрактерных парциальных приступов при его назначении в дополнение к другим ПЭП [11] в дозах 200, 400 и 600 мг/сут. В результате были обнаружены достоверные различия между терапевтическим ответом при приёме дозы 200 мг/сут. (27%) и 400 мг/сут. (49%). Однако

Таблица 4

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

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 3 мес. цикла терапии)	12 304,96	табл. 1
	Последующая терапия (за 1 мес. терапии)	6 593,78	—
Отсутствие терапевтического ответа			
Последующая терапия (упрощённая схема)	Прямые медицинские затраты в фазе диагностики и подбора терапии (за 3 мес. цикла терапии)	12 304,96	табл. 1
	Последующая терапия (за 1 мес. терапии)	6 593,78	—
Терапевтический ответ	Прямые медицинские затраты в фазе ремиссии (за 3 мес. цикла терапии)	4 589,44	табл. 2

дальнейшее повышение дозы до 600 мг/сут. не привело к увеличению терапевтического ответа (48%).

Вероятности достижения терапевтического ответа в первом цикле модели у препаратов сравнения показаны в табл. 6.

Таблица 6

Вероятность терапевтического ответа в первом цикле

Препарат	Вероятность
Зонисамид 300 м	0,42
Топирамат 400 мг	0,49

В табл. 7 представлены вероятности достижения ответа в последующих циклах, рассчитанные на основании опубликованных литературных источников. 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) [17].

Таблица 7

Вероятность терапевтического ответа в последующих циклах

Цикл	Вероятность
2	0,874
3	0,852
4	0,869
5	0,900
6	0,896
7	0,946
8	0,937

Прекращение терапии из-за развития нежелательных явлений. Показатель вероятности прекращения терапии из-за НЯ, используемый во всех циклах, был рассчитан на основании РККИ с уровнем доказательности AI [6, 11]. 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.

Зонисамид. В исследовании Brodie M.J., 2005 г. [6] частота прерывания терапии вследствие развития НЯ при лечении зонисамидом при дозе 100 мг/сут. составила 0%, 300 мг/сут. — 7% и 500 мг/сут. — 29%.

Топирамат. В исследовании Faught E., et al., 1996 г. [11] частота прерывания терапии вследствие разви-

тия НЯ при лечении топираматом при дозе 200 мг/сут. составила 4%, 400 мг/сут. — 9% и 600 мг/сут. — 13%.

Значения вероятности (в первом цикле) для каждого вида лечения представлены в табл. 8.

Таблица 8

Вероятность прекращения терапии из-за развития нежелательных явлений

Препарат	Вероятность
Зонисамид 300 мг	0,07
Топирамат 400 мг	0,09

Показатели полезности. Показатели полезности, использованные в модели, не зависят от метода лечения, однако, зависят от медицинского статуса пациента. Чтобы вывести показатели полезности, зависящие от медицинского статуса и не зависящие от метода лечения, требовалось рассчитать значения показателей добавленных лет жизни с учётом её качества (QALY), которые необходимы для проведения анализа полезности затрат (CUA), для чего был рассмотрен 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 [22]. В ходе исследования пациентов просили заполнить общий опросник оценки качества жизни EQ-5D на исходном этапе, а затем через 3 и через 6 месяцев. Популяция, исследуемая Selai C.E. и соавт., была сходной с популяцией пациентов, рассматриваемой в данной экономической оценки, поэтому показатели полезности, полученные Selai C.E., были взяты за основу для установления значений, используемых в настоящей модели (табл. 9).

Таблица 9

Показатели полезности

Медицинский статус	Значение полезности
Смертельный исход	0,00
Терапевтический ответ *	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»: 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), в среднем = 0,90 [22].

Анализ эффективности затрат. Моделирование исходов лечения препаратами 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 зонисамида составляет 0,194, а у топирамата — 0,227 (табл. 10).

Таблица 10

Результаты моделирования исходов на 1000 больных через 24 месяца

Препарат / Исход	Зонисамид	Топирамат
Прекращение терапии из-за развития НЯ, чел.	70	90
Терапевтический ответ, чел.	194	227
Отсутствие терапевтического ответа, чел.	736	683

Расчёт использования медицинских ресурсов (затрат) на одного больного при лечении препаратами сравнения на 2-летнюю перспективу показал, что на момент окончания горизонта анализа модели (24 мес.) у топирамата они составляют 115 082 руб., зонисамида — 97 342 руб. (табл. 11).

При расчёте средних затрат и эффективности препаратов сравнения на 2-летнюю перспективу на одного больного, показатель эффективности затрат (CER) у зонисамида составил 501 070 руб., топирамата — 507 762 руб. (табл. 12).

Таким образом, зонисамид доминирует по показателю CER.

Таблица 12

Анализ эффективности затрат на одного больного на двухлетнюю перспективу

Показатели	Зонисамид	Топирамат
Средние затраты, руб.	97 342	115 082
Эффективность (вероятность терапевтического ответа $> 50\%$)	0,194	0,227
CER, руб.	501 070	507 742
	Доминирует	

Анализ полезности затрат. Моделирование исходов лечения препаратов сравнения на 2-летнюю перспективу на 1000 больных показал, что на момент окончания горизонта расчёта модели (24 мес.) сред-

нее значение полезности у топирамата равно 1,191, зонисамида — 1,189 (табл. 13).

Таблица 13

Расчёт показателей полезности на одного больного

Медицинский статус	Стандартные значения полезности	Вероятность для препарата сравнения	Расчётные значения полезности
			Зонисамид
Смертельный исход *	0,00	0,000	0,000
Терапевтический ответ	0,90	0,194	0,175
Отсутствие ответа	0,83	0,736	0,611
Прекращение терапии из-за развития НЯ	0,84	0,070	0,059
Предшествующая монотерапия **	0,83	0,415	0,344
QALY			1,189
			Топирамат
Смертельный исход *	0,00	0,000	0,000
Терапевтический ответ	0,90	0,227	0,204
Отсутствие ответа	0,83	0,683	0,567
Прекращение терапии из-за развития НЯ	0,84	0,090	0,076
Предшествующая монотерапия **	0,83	0,415	0,344
QALY			1,191

Примечания. * — Фоновая смертность принята за ноль; ** — в эпидемиологическом исследовании Мильчаковой Л.Е. 41,5% пациентов получали монотерапию [29].

При расчёте средних затрат и значений полезности при применении препаратов сравнения на 2-летнюю перспективу на одного больного мы получили, что показатель полезности затрат (CUR) у зонисамида — 81 886 руб., топирамата — 96 609 руб. (табл. 14).

Таким образом, зонисамид доминирует по показателю CUR.

Таблица 11

Анализ затрат на одного больного, руб.

Препарат	Цикл 1 (0-3 мес.)	Цикл 2 (3-6 мес.)	Цикл 3 (6-9 мес.)	Цикл 4 (9-12 мес.)	Цикл 5 (12-15 мес.)	Цикл 6 (15-18 мес.)	Цикл 7 (18-21 мес.)	Цикл 8 (21-24 мес.)	Итого (за 24 мес.)
Зонисамид	29 771	13 464	12 164	10 423	9 007	8 272	7 254	6 988	97 342
Топирамат	30 964	16 722	15 099	12 957	11 223	10 310	9 071	8 737	115 082

Таблица 14

Анализ полезности затрат на одного больного за два года

Показатели	Зонисамид	Топирамат
Средние затраты, руб.	97 342	115 082
QALY	1,189	1,191
CUR, руб.	81 886	96 609
	Доминирует	

Дисконтирование. Полученные результаты экономической оценки препаратов сравнения были дисконтированы по ставке дисконта равной 3,5% в год. Результаты дисконтирования показаны в табл. 15, зонисамид доминирует по показателям CER и CUR.

Таблица 15

Дисконтированные результаты экономического анализа

Показатели	Зонисамид	Топирамат
Средние затраты, руб.	90 645	107 164
Эффективность (вероятность терапевтического ответа >50%)	0,181	0,211
QALY	1,107	1,109
CER, руб.	501 070	507 762
CUR, руб.	81 886	96 609

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 фармакоэкономически целесообразными.

Анализ чувствительности. Мы провели анализ чувствительности влияния цены препаратов сравнения на показатели CER и CUA (табл. 16).

Изменения цены и влияние на показатель CER. Если цену зонисамида увеличить на 5%, то показатель CER выйдет за рамки показателя у топирамата.

Изменения цены и влияние на показатель CUR. Если цену зонисамида увеличить на 25%, то показатель CUR не выйдет за рамки показателя у топирамата.

Изменение цены не влияет на показатель CUR у ламотриджина.

Влияние изменения дозы препаратов сравнения. Так же был проведен анализ чувствительности влияния дозы препаратов сравнения на показатели CER и CUA (табл. 17). Для этого мы воспользовались максимальными суточными дозами препаратов: зонисамид — 500 мг/сут., топирамат — 600 мг/сут.

С увеличением дозы препаратов увеличивается вероятность терапевтического ответа и прекращения терапии из-за развития НЯ (табл. 17), что в свою очередь влияет на показатели эффективности затрат и полезности затрат (табл. 18).

Таблица 17

Взаимосвязь между дозой, терапевтическим ответом и прекращением терапии из развития НЯ

Препарат	Доза, мг	Вероятность терапевтического ответа в 1-цикле	Вероятность прекращения терапии из-за развития НЯ
Зонисамид	500	0,513	0,290
Топирамат	600	0,480	0,130

Как видно из табл. 18, если увеличить дозу препаратов сравнения до максимальной, то наименьший показатель CER и CUR будет у топирамата.

Таблица 18

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

Показатели	Доза в исследовании	Максимальная доза
Зонисамид		
Дозы	300 мг/сут.	500 мг/сут.
CER, руб.	501 070	902 984
CUR, руб.	81 886	179 457
Топирамат		
Дозы	400 мг/сут.	600 мг/сут.
CER, руб.	507 762	765 141
CUR, руб.	96 609	142 599

Таблица 16

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

Изменение цены, руб.	-25%	-20%	-15%	-10%	-5%	0%	+5%	+10%	+15%	+20%	+25%
Зонисамид, руб.											
CER, руб.	415 229	432 384	449 554	466 724	483 894	501 070	518 235	535 405	552 575	569 745	586 915
CUR, руб.	67 858	70 661	73 467	76 273	79 079	81 886	84 691	87 497	90 303	93 109	95 915
Топирамат, руб.											
CER, руб.	421 563	439 415	457 267	475 118	492 970	507 762	528 674	546 526	564 378	582 230	600 096
CUR, руб.	80 208	83 605	87 002	90 398	93 795	96 609	100 588	103 985	107 381	110 778	114 177

Анализ «влияния на бюджет». В фармакоэкономический анализ «влияние на бюджет» вошли российские пациенты старше 14 лет с верифицированным диагнозом парциальная эпилепсия, с вторичной генерализацией или без неё.

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. 19) [28].

Таблица 19

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 [29]. 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. 20.

Таблица 20

Половозрастная структура распространённости эпилепсии у взрослого населения РФ на 100 000 человек населения [29]

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. [31] мы получим сведения о количестве больных старше 14 лет с эпилепсией (табл. 21).

Таблица 21

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. 21 в РФ в 2012 г. насчитывается около 389 тыс. больных эпилепсией старше 14 лет (57% мужчин и 43% женщин). Сравнивая данные официальной статистики (табл. 19) и эпидемиологического исследования (табл. 21) 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 [29].

В приведённом выше эпидемиологическом исследовании также описано распределение по клинической форме и типам эпилептических приступов [29]. У 16,53% больных была установлена идиопатическая генерализованная эпилепсия, у 83,47% — 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. 21) мы рассчитали, что целевой популяцией фармакоэкономического анализа «влияния на бюджет» являются 325 401 больной парциальной эпилепсией с вторичной генерализацией или без неё (табл. 22).

Таблица 22

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) [29], соответственно, целевой популяцией для анализа «влияние на бюджет» будет 276 721 пациента с резистентной парциальной эпилепсией. Если предположить, что все эти больные

получат лечение одним из препаратов сравнения, то общие затраты на терапию будут выше в группе топирамата (табл. 23, рис. 3).

Таблица 23

Экстраполяция результатов моделирования исходов на всю популяцию больных старше 14 лет с парциальной эпилепсией в РФ

Затраты	Зонисамид	Топирамат
Затраты на препарат сравнения, руб.	17 434 234 642	21 007 794 866
Прямые медицинские затраты в фазе диагностики и подбора терапии, руб.	2 743 553 288	2 633 304 736
Прямые медицинские затраты в фазе ремиссии, руб.	2 840 952 973	3 314 445 135
Последующая терапия, руб.	3 917 859 206	4 890 147 713
Общие затраты, руб.	26 936 600 109	31 845 692 450

Зонисамид по сравнению с топираматом снижает общие прямые медицинские затраты на 15,4%.

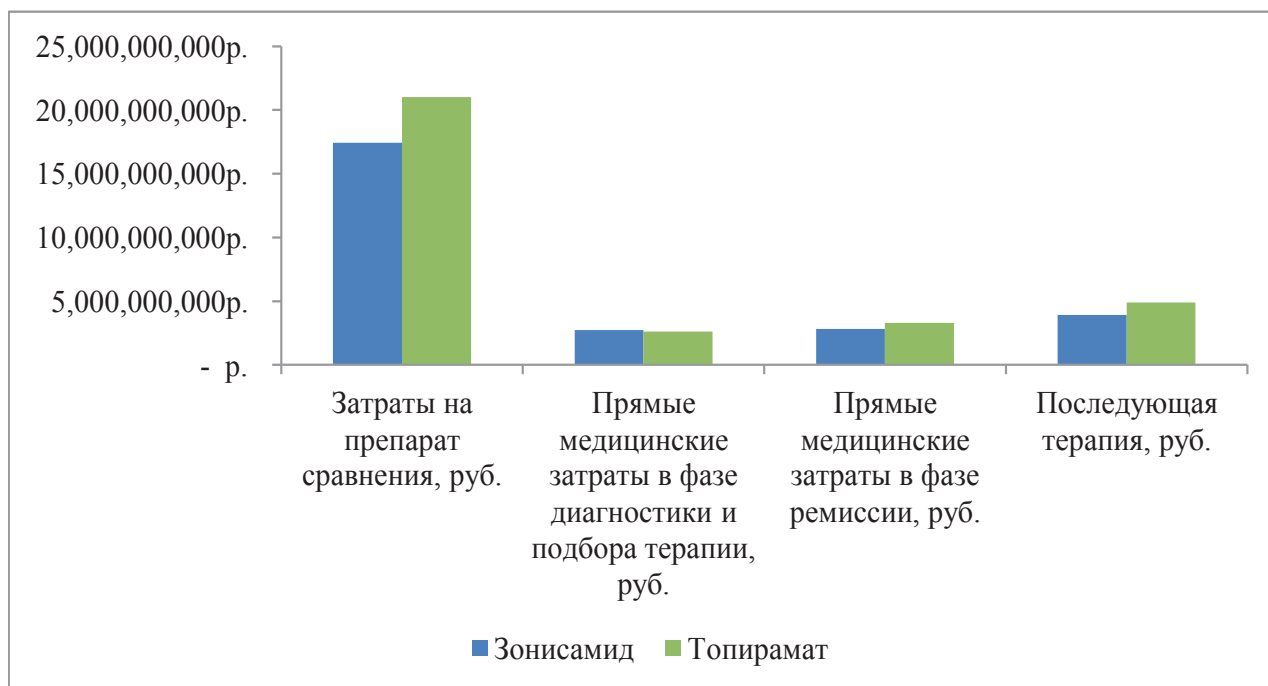


Рис. 3. Экстраполяция результатов моделирования исходов на всю популяцию больных старше 14 лет с парциальной эпилепсией в РФ

Основные выводы

Результаты фармакоэкономического модельного анализа применения зонисамида и топирамата в терапии парциальной эпилепсии на протяжении 2-х лет в условиях российской системы здравоохранения на 1 больного показали, что:

- все рассмотренные лекарственные средства были эффективны при лечении рефрактерной парциальной эпилепсии при их назначении дополнительно к другим ПЭП;
- эффективности препаратов сравнения, выраженная в вероятности терапевтического ответа $\geq 50\%$ через 2 года лечения, у топирамата — 0,227, зонисамида — 0,194;
- стоимость применения препаратов сравнения выше у топирамата — 115 082 руб., далее следует зонисамид — 97 342 руб.;
- показатель эффективности затрат (CER) был наименьшим у зонисамида — 501 070 руб., далее следовал топирамат — 507 762 руб.;
- показатель QALY у зонисамида — 1,189, топирамата — 1,191;
- показатель полезности затрат (CUR) был наименьшим у зонисамида — 81 886 руб., топирамат — 96 609 руб.;
- для всех препаратов увеличение дозы приводило к увеличению эффективности лечения, равно как и частоты неблагоприятных явлений и, связанных с ними, прекращение терапии;
- при увеличении дозы препаратов до максимальной показатели CER и CUR будут наименьшими у топирамата;
- 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 топирамата на 15,4%, по сравнению с зонисамидом;
- фармакоэкономический анализ подтвердил полученные данные по эффективности и без-

опасности, а также показал место препаратов сравнения в затратах на лечение больных парциальной эпилепсией.

Ограничения исследования

Представленное сравнительное фармакоэкономическое исследование имеет ряд ограничений. В качестве данных об эффективности были использованы регистрационные клинические исследования, в которых назначение новых ПЭП в качестве адъювантной терапии является основным методом их проведения. Это ведёт к тому, что зачастую проводимые исследования далеки от идеальных: они непродолжительны; включают пациентов, не соответствующих тем, которые реально встречаются в неврологической практике; в них часто используются субоптимальные режимы повышения доз и сами дозы.

Отсутствуют прямые сравнения данных терапии зонисамидом и топираматом. Непрямое сравнение терапии корректирует различия между исследованиями, но не может заменить прямое сравнение данных.

При выборе ПЭП в клинической практике, помимо факторов, которые отражены в любом непрямом сравнении терапии, значимыми также являются и другие факторы, такие как сопутствующие препараты, принимаемые пациентом, и сопутствующие заболевания, а также то, какие ПЭП пациент принимал ранее.

Так же 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. Baulac M., Brodie M.J., Patten A., Segieth J., Giorgi L. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2012;7:579—588.
2. Ben-Menachem E. Clinical efficacy of topiramate as add-on therapy in refractory partial epilepsy: the European experience. // *Epilepsia*. 1997;38 Suppl 1:S28-30.
3. Ben-Menachem E., Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. // *Epilepsia*. 2000; 41: 1276-1283.
4. Briggs A., Sculpher M. An introduction to Markov modeling for economic evaluation. // *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 397-409.
5. Brodie M.J. Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure* 2010;19(10):650-5.
6. Brodie M.J., Duncan R., Vespignani H., Solyom A., Bitensky V., Lucas C. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2005;46:31—41.
7. Brodie M.J., Sills G.J. Combining antiepileptic drugs — Rational polytherapy? *Seizure* 2011;20(5):369-75.
8. Dupont S., Striano S., Trinka E., Springub J., Giallonardo A.T., Smith P., et al. Zonisamide for partial onset seizures: an open-label study (ZEUS). *Epilepsia* 2009;50(Suppl 4):2—262:Abstract T206.
9. 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>.

10. Faught E., Ayala R., Montouris G.G., Leppik I.E., and the Zonisamide 922 Trial Group. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2001;57:1774—1779.
11. Faught E., Wilder B.J., Ramsay R.E. et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group. // *Neurology*. 1996; 46: 1684-1690.
12. 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.
13. Helmstaedter C., Stefan H., Witt J.A. Quality of life in patients with partial-onset seizures under adjunctive therapy with zonisamide: results from a prospective non-interventional surveillance study. *Epileptic Disord* 2011;13:263—278.
14. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342(5):314-9.
15. Kwan P., Schachter S.C., Brodie M.J. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med* 2011;365(10):919-26.
16. Leppik I.E. Practical prescribing and long-term efficacy and safety of zonisamide. *Epilepsy Res* 2006;68S:S17—S24.
17. 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.
18. NICE. Newer drugs for epilepsy in adults. Technology appraisal 76. March 2004.
19. Perucca E., Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol* 2011;10(5):446-56.
20. Sackellar J.C., Ramsay R.E., Wilder B.J., Browne T.R. 3rd, Shellenberger M.K. Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. *Epilepsia* 2004;45:610—617.
21. Schmidt D., Jacob R., Loiseau P., Deisenhammer E., Kilinger D., Despland A., et al. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial. *Epilepsy Res* 1993;15:67—73.
22. 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.
23. 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.
24. Аналитическая информация компании IMS, 2014 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ims.ru/>.
25. Белоусов Д.Ю. Побочные эффекты противоэpileптических препаратов второго поколения. // *Качественная клиническая практика*, 2008 г., №2, стр. 79-81.
26. Белоусов Д.Ю., Бекетов А.С., Медников О.И. Исследование медико-социальных проблем эпилепсии в России. // *Фарматека*. 2005. № 6. С. 116.
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.
28. 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>.
29. Миличакова 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.
30. О производстве и использовании валового внутреннего продукта (ВВП) за 2011 год. Федеральная служба государственной статистики, 2013 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gks.ru>.
31. Российский статистический ежегодник — 2013 г., [Электронный ресурс]. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_13/IssWWW.exe/Stg/d1/04-05.htm.
32. 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.
33. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при парциальной эпилепсии в фазе ремиссии. Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1107н.
34. 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.
35. 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.
36. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика*. 2009; №4: с.10-13.
37. Wroe S.J., Yeates A.B., Marshall A. Long-term safety and efficacy of zonisamide in patients with refractory partial-onset epilepsy. // *Acta Neurol Scand* 2008; 118(2):87-93.

Анализ стоимости хронической обструктивной болезни лёгких в Российской Федерации

Крысанов И.С.

Кафедра фармации Медицинского института усовершенствования врачей МГУПП, г. Москва

Резюме. *Цель исследования:* провести оценку экономического бремени хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) в Российской Федерации. *Методы:* В данной статье проанализирована существующая доказательная база по оценке стоимости ХОБЛ. Проведена оценка экономического бремени ХОБЛ в РФ с использованием клинико-экономического анализа — «стоимости болезни» (COI). В исследовании учитывались только прямые затраты государства, было проведено два варианта расчётов с использованием статистических данных 2007 г. (по некоторым показателям более поздние данные отсутствуют) и данных экстраполированных с учётом заболеваемости на 2012 год. *Результаты:* Экономическое бремя ХОБЛ в РФ (прямые затраты без учёта затрат на медикаментозную терапию) для первого варианта (статистические данные 2007 г.) расчётов составило 54,6 млрд. рублей, для второго варианта (статистические данные экстраполированы на 2012 г.) расчётов — 61,6 млрд. рублей. Структура прямых затрат государства на лечение ХОБЛ в РФ была следующей — 77% затрат приходится на госпитализацию, 21% затрат на амбулаторно-поликлиническое обслуживание, 2% затрат на скорую медицинскую помощь. Наибольшая доля затрат на лечение ХОБЛ связана с обострениями заболевания. *Заключение:* На современном этапе ХОБЛ является одной из важных причин болезненности и смертности по всему миру, приводящей к существенному экономическому и социальному ущербу, уровень которого возрастает. Распространённость, болезненность и смертность, обусловленная этим заболеванием, значительно варьируют в разных странах и подгруппах населения внутри одной страны и, как правило, зависят от распространённости табакокурения. Правильная трактовка понятия ХОБЛ, применение единых диагностических критериев, стандартизация проводимых эпидемиологических и экономических исследований являются необходимыми условиями оценки истинного ущерба, наносимого этим заболеванием.

Ключевые слова: фармакоэкономика, анализ стоимости болезни, бремя заболевания, хроническая обструктивная болезнь лёгких

Analysis the cost of chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation

Krysanov I.S.

Department of Pharmacy, Medical Institute of Postgraduate Medical MGUPP, Moscow

Abstract. Objective: to evaluate the economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Russian Federation. Methods: This paper analyzes the existing evidence base for assessing the value of COPD. The estimation of the economic burden of COPD in Russia using clinical-economic analysis — the «cost of illness» (COI). The study took into account only the direct costs of the state, there were two variants of calculations using statistics in 2007 (according to some indicators more recent data are not available) and extrapolated data based on the incidence in 2012. Results: The economic burden of COPD in Russian Federation (direct costs excluding the costs of drug therapy) for the first version (2007 statistics) calculations was 54.6 billion rubles for the second option (statistics extrapolated to 2012) calculations — 61.6 billion rubles. Structure of direct expenses of the state for the treatment of COPD in Russia was as follows — 77% of hospitalization costs, 21% — the costs of outpatient care, 2% of the cost — emergency medical care. The largest share of costs associated with COPD exacerbation. Conclusion: At the present stage of COPD is an important cause of morbidity and mortality worldwide, resulting in significant economic and social damage, the level of which increases. Prevalence, morbidity and mortality due to this disease varies greatly in different countries and sub-populations within a country and usually depend on the prevalence of smoking. Correct interpretation of the concept of COPD, use of common diagnostic criteria, standardization conducted epidemiological and economic studies are essential estimate of the true damage this disease.

Keywords: pharmacoeconomics, cost of illness, burden of disease, chronic obstructive pulmonary disease

Автор, ответственный за переписку:

Крысанов Иван Сергеевич, кандидат фармацевтических наук, зав. кафедрой фармации Медицинского института усовершенствования врачей МГУПП, г. Москва; тел. +7 (926) 453-01-83; e-mail: krysanov-ivan@mail.ru; <http://mguppmc.ru/>

Введение

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является одной из важнейших проблем здравоохранения. Она стоит на четвёртом месте по уровню болезненности и смертности в США. Исходя из данных, опубликованных Всемирным банком и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), предполагается, что ХОБЛ выйдет на пятое место в 2020 г. по ущербу, наносимому болезнями в глобальном масштабе [1].

Рост распространённости ХОБЛ в последнее десятилетие, особенно отчётливо проявляющийся в развитых и развивающихся странах, по мнению учёных, обусловлен, прежде всего, увеличением табакокурения по всему миру и изменениями возрастной структуры населения («постарением населения»). По данным проведённых международных исследований среди людей старше 40 лет распространённость ХОБЛ составляет 9-10%. Среди курильщиков этот показатель достиг 15,4%, в то время как средняя распространённость ХОБЛ в общей популяции регистрируется на уровне 7,6% [2]. Табакокурение относится к одному из наиболее агрессивных и распространённых факторов риска возникновения ХОБЛ.

Существующие различные сведения о распространённости ХОБЛ обусловлены различиями в методах исследования, диагностических критериях и подходах к анализу данных [3, 4]. Могут использоваться следующие методы исследования:

- самостоятельное сообщение пациентом о наличии у него установленного врачом диагноза ХОБЛ или эквивалентного состояния;
- спирометрия с бронхолитиком или без него;
- вопросники для выявления респираторных симптомов.

Наиболее достоверным методом является спирометрия с бронхолитиком с использованием показателя постбронходилатационного отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ, а не фиксированного значения отношения [5, 6].

Объективной характеристикой эпидемиологической значимости заболевания являются показатели заболеваемости и смертности.

За последние года смертность от ХОБЛ по сравнению со смертностью от сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний неуклонно растёт [7].

В РФ ХОБЛ занимает первое место (55%) в структуре болезней органов дыхания, существенно опережая бронхиальную астму (19%) и пневмонию (14%). По официальным данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ в 2007 г. в стране было зарегистрировано 2,4 млн. больных ХОБЛ, в 2012 г. — 2,7 млн. больных ХОБЛ. Учитывая последние данные эпидемиологических исследований, число незарегистрированных больных ХОБЛ в России может превышать 11 млн. человек [8].

По данным ВОЗ показатель смертности при ХОБЛ в Российской Федерации составляет 16,2 на 100 000 населения, что сравнимо с большинством европейских стран: в Германии 12,5, в Италии 13,7, в Великобритании 23,1 [9].

В связи с высокой распространённостью, существенным экономическим и социальным ущербом в последние годы большую актуальность приобрели исследования, направленные на оценку ущерба, наносимого ХОБЛ.

Цель исследования

Цель исследования состояла в оценке экономического бремени хронической обструктивной болезни лёгких в Российской Федерации.

Задачи исследования

- Провести поиск и проанализировать отечественные и зарубежные научные публикации по оценке затрат на лечение ХОБЛ.
- Провести анализ экономического бремени ХОБЛ в масштабах населения Российской Федерации.

Материалы и методы

В ходе исследования была проанализирована существующая доказательная база по оценке стоимости ХОБЛ как за рубежом, так и в РФ.

Поиск клинических исследований и систематических обзоров осуществлялся в базах данных MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) и «Clinical Key» (www.clinicalkey.com), в Кокрановской библиотеке (The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) Issue 4 of 12, April 2014, www.thecochranelibrary.com).

Для оценки влияния ХОБЛ на бюджет использовался вид клинико-экономического анализа — анализ «стоимости болезни» (COI — cost of illness) с учётом только прямых затрат государства.

Данный метод используется для изучения всех затрат, связанных с ведением больных с определённым заболеванием как на определённом этапе (отрезке времени), так и на всех этапах оказания медицинской помощи. Данный анализ не предполагает сравнения эффективности медицинских технологий и применяется для изучения типичной практики ведения больных с каким-либо заболеванием.

В некоторых странах, например, в США, Нидерландах большинство заболеваний «описаны» с использованием метода «стоимости болезни» (на основе этого создана система стандартов по диагностически-родственным группам — ДРГ). В других странах, например, в странах Европы, «стоимость болезни» изучена только для наиболее часто встречающихся заболеваний.

В значительной части экономических исследований, выполняемых в России, производятся расчёты стоимости болезни, которые базируются на учёте всех затрат медицинского учреждения при проведении диагностики и лечения определённого заболевания.

В полном варианте анализ выполняется по следующей формуле:

$$COI = DC + IC,$$

где *COI* — показатель «стоимости болезни»;
DC — прямые затраты (*Direct Costs*),
IC — косвенные затраты (*Indirect Costs*).

Прямые затраты включают в себя затраты, понесённые системой здравоохранения, пациентом или иным плательщиком, обществом в целом непосредственно в процессе оказания медицинской помощи. Непрямые, или косвенные, затраты связаны с нетрудоспособностью или смертью пациента в связи с заболеванием или же с производственными потерями, которые несут ухаживающие за пациентом члены его семьи или друзья [10].

В ходе данного экономического анализа была проведена оценка экономического бремени ХОБЛ в РФ для двух вариантов:

- в первом варианте для оценки использовались эпидемиологические данные за 2007 год с учётом прямых затрат, рассчитанных на основании цен 2014 года;
- во втором варианте для оценки стоимости заболевания была построена математическая модель, позволяющая оценить изменения эпидемиологических данных с 2007 года по 2012 год, при расчёте также использовались цены 2014 года.

Для расчёта затрат на лечение ХОБЛ в РФ была проанализирована публикация Авксентьевой М.В. и др. [11] и в соответствии с разработанной там методикой «Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких в Российской Федерации» было рассчитано экономическое бремя ХОБЛ. Также были проанализированы статистические данные по общей заболеваемости взрослого населения РФ за 2012 год, предоставляемые ежегодно Министерством здравоохранения РФ [12].

По причине отсутствия более поздних статистических данных в ходе настоящего анализа для второго варианта расчёта была построена математическая модель, позволяющая оценить изменения основных показателей с учётом роста количества зарегистрированных больных ХОБЛ в РФ за период с 2007 года по 2012 год. Для этого использовались значения из проанализированной публикации по оценке социально-экономического бремени бронхиальной астмы и ХОБЛ в РФ за 2007 год [11] и ежегодные статистические данные Министерства здравоохранения РФ [12].

В связи с нехваткой статистических данных, сложностью оценки бремени заболевания в условиях отечественного здравоохранения и малой информативностью имеющихся данных в настоящем исследовании были оценены только прямые затраты — затраты государства, непосредственно связанные с лечением, т.е. затраты на госпитализацию, амбулаторное обслуживание, услуги скорой медицинской помощи (СМП). Прямые затраты были оценены без учёта затрат населения и затрат государства на медикаментозную терапию в связи с отсутствием данных для этого сегмента расходов. Формулы для расчёта каждого вида затрат представлены в табл. 1.

Затраты на оказание всех видов помощи (стационарной, амбулаторной, СМП) рассчитывались на основании тарифов обязательного медицинского страхования (ОМС). В соответствии с рекомендациями Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ФФОМС) при оплате медицинской помощи, оказанной в стационарных условиях и в условиях дневного стационара, постановлением Правительства Российской Федерации от 18 октября 2013 г. № 932 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов» [13] установлен способ оплаты за законченный случай лечения заболевания, включённого в соответствующую группу заболеваний, в том числе клинико-статистические группы (КСГ) заболеваний. Оплата специализированной медицинской помощи за счёт средств системы ОМС, оказанной в стационарных условиях и в условиях дневного стационара, на основе групп, объединяющих заболевания, в том числе КСГ, осуществляется во всех страховых случаях [14].

Значения основных показателей, используемых в анализе, и источники информации представлены в табл. 2.

Результаты

ХОБЛ является одной из важных причин болезненности и смертности по всему миру, приводящей к серьёзному экономическому и социальному ущербу, уровень которого постоянно возрастает.

Существенными причинами колебания стоимости ХОБЛ в разных странах являются используемая методология анализа, уровень диагностики заболевания в регионе, контингент больных, включённых в исследование. Например, в Испании изучали расходы на лечение ХОБЛ среди амбулаторных больных, которым диагноз был поставлен при посещении врача общей практики [15]. В Северной Америке аналогичное исследование проводили среди больных, госпитализированных по поводу ХОБЛ. Можно предположить, что пациенты, включённые в это исследование, имели более тяжёлое течение ХОБЛ с более частыми осложнениями.

Таблица 1

Формулы для расчёта прямых затрат государства

Формула	Расшифровка
Затраты государства на госпитализацию	ZGG — затраты государства на госпитализацию, руб. A — количество госпитализаций по поводу ХОБЛ D — стоимость одного случая госпитализации, руб. (данные по стоимости госпитализации в РФ)
$ZGG = A \cdot D$	
Затраты государства на амбулаторно-поликлиническое обслуживание	ZGA — затраты государства на амбулаторно-поликлиническое обслуживание, руб. F — численность зарегистрированных обращений в учреждения амбулаторно-поликлинического обслуживания с диагнозом ХОБЛ, чел. G — стоимость амбулаторно-поликлинического обслуживания (данные по стоимости посещения амбулаторно-поликлинической организации в РФ), руб.
$ZGA = F \cdot G$	
Затраты в связи с вызовом СМП по поводу ХОБЛ	ZGS — затраты государства в связи с вызовом СМП по поводу ХОБЛ, руб. J — количество вызовов СМП по поводу ХОБЛ K — стоимость 1 вызова СМП (данные по стоимости вызова СМП в РФ), руб.
$ZGS = J \cdot K$	
Суммарные прямые затраты государства на лечение ХОБЛ	ZG — суммарная стоимость прямых затрат государства в связи с ХОБЛ, руб.
$ZG = ZGG + ZGA + ZGS$	

Примечание. СМП — скорая медицинская помощь.

Таблица 2

Исходные данные, использованные в анализе

Показатель	Значение	Источник
Количество зарегистрированных больных ХОБЛ в РФ в 2007 году, млн. чел.	2,4	Социально-экономическое бремя БА и ХОБЛ в РФ, 2007 год [11]
Количество зарегистрированных больных ХОБЛ в РФ в 2012 году, млн. чел.	2,7	Статистические материалы Министерства здравоохранения РФ за 2012 год [12]
Количество госпитализаций по поводу ХОБЛ в 2007 году	428 395	Социально-экономическое бремя БА и ХОБЛ в РФ, 2007 год [11]
Стоимость 1-го случая госпитализации, руб.	80 919	ПГГ 2014 год [13]
Коэффициент относительной затратноёмкости КСГ/КПГ	1,21	Рекомендации ФФОМС, 2013 [14]
Численность зарегистрированных обращений в учреждения амбулаторного обслуживания с диагнозом ХОБЛ, млн. чел.	5,83	Социально-экономическое бремя БА и ХОБЛ в РФ, 2007 год [11]
Стоимость амбулаторного обслуживания (данные по стоимости посещения амбулаторно-поликлинической организации в РФ), руб.	1 976,8	ПГГ 2014 год [13]
Количество вызовов СМП в связи с ХОБЛ, чел	806 820	Социально-экономическое бремя БА и ХОБЛ в РФ, 2007 год [11]
Стоимость 1 вызова СМП (данные по стоимости вызова СМП в РФ), руб.	1 507,40	ПГГ 2014 год [13]

Примечание. СМП — скорая медицинская помощь; КСГ — клинко-статистические группы; КПГ — клинко-профильные группы; ПГГ — программа государственных гарантий.

Различия в стоимости лечения одного пациента в разных странах зависят от системы здравоохранения и способов оплаты медицинской помощи [16]. Также необходимо учитывать выраженную прямую взаимосвязь между степенью тяжести ХОБЛ и затратами на её лечение [17] и того, что по мере прогрессирования заболевания происходит перераспределение затрат.

В развитых странах самые большие затраты для систем здравоохранения связаны с обострениями ХОБЛ. По расчётам, в Европейском союзе общие прямые затраты на болезни органов дыхания состав-

ляют примерно 6% всего бюджета здравоохранения, при этом затраты на лечение ХОБЛ достигают 56% от этих затрат (38,6 млрд. €) [45].

Результаты исследований стоимости ХОБЛ в различных странах представлены в табл. 3.

Большинство проведённых исследований наглядно демонстрируют увеличение прямых расходов в зависимости от тяжести и течения заболевания. В Испании прямые расходы на одного больного ХОБЛ от момента установления диагноза до смерти составили в среднем €27 500. У пациентов с лёгкой или средней степенью обструкции дыхательных пу-

Таблица 3

Расходы на больных ХОБЛ в странах Европы и США [7]

Автор	Страна	Вид расходов	Затраты на пациента в год	Общая стоимость болезни в год
Hilleman, 2000	США	Прямые	1-я стадия — \$1 681 2-я стадия — \$5 037 3-я стадия — \$10 812	н.д.
Jacobson, 2000	Швеция	Прямые и непрямые	н.д.	Прямая — €109 млн Непрямая — €541 млн
Rutten van Molken, 2000	Голландия	Прямые	\$876	н.д.
Dal Nagro, 2002	Италия	Прямые	1-я стадия — €151 2-я стадия — €3 001 3-я стадия — €3 912	н.д.
Jansson, 2002	Швеция	Прямые и непрямые	€1 284	н.д.
Miravittles, 2003	Испания	Прямые	1-я стадия — €1 185 2-я стадия — €1 640 3-я стадия — €2 333	€427 млн.
Masa, 2004	Испания	Прямые	€909	€238 млн.

Примечание. н.д. — нет данных.

тей они были меньше — €9730 (при выживаемости 13,9 лет), по сравнению с больными тяжёлой степенью тяжести ХОБЛ — €43785 (при выживаемости 10 лет) [19]. В Швеции, где общий ущерб от ХОБЛ составил около €650 млн. в год [20], на 4% больных тяжёлой ХОБЛ было израсходовано 30% всех средств, в то время как на 83% больных с лёгким течением — всего 29%.

Было доказано, что основная часть прямых расходов на ХОБЛ связана с обострениями заболевания и госпитализацией. Стоимость госпитализации составляет 40-57% от всех прямых расходов на пациента с ХОБЛ, достигая 63% у больных с тяжёлым течением заболевания [21].

В Великобритании, например, прямые затраты на лечение больных ХОБЛ распределяются следующим образом:

- стоимость госпитализаций — 54%;
- лекарственные средства — 16%;
- кислород — 3%;
- диагностические мероприятия и тесты — 5%;
- другое — 22%.

В 2002 г. в США прямые затраты на лечение ХОБЛ составили \$18 млрд., а непрямые достигли \$14,1 млрд. [22].

По оценкам, которые приводит American Lung Association, в США в 2010 г. общее бремя ХОБЛ составило около \$49,9 млрд., причём \$29,5 млрд. из этой суммы приходилось на прямые затраты [23]. Прямые медицинские расходы на ведение пациентов с ХОБЛ варьировали от 1 681\$/год для больных с лёгким течением до 10 812 \$/год для пациентов с тяжёлым течением заболевания [24]. Средняя стоимость госпитализации по поводу ХОБЛ у больного с тяжёлым течением заболевания оценивается в 7 100\$ [19, 20]. В ходе данного экономического анализа была про-

ведена оценка экономического бремени ХОБЛ в РФ для двух вариантов. В первом варианте для оценки использовались эпидемиологические данные за 2007 год с учётом прямых затрат, рассчитанных на основании цен 2014 года.

В связи с отсутствием данных по количеству госпитализаций, числу обращений в амбулаторно-поликлинические учреждения и количеству вызовов СМП среди больных ХОБЛ для второго варианта была применена математическая модель с использованием данных из исследования 2007 года [11] и статистических данных Министерства здравоохранения РФ [12].

В результате анализа получилось, что в период с 2007 года по 2012 год число зарегистрированных больных ХОБЛ в РФ увеличилось на 12,5%.

С учётом этих показателей для второго варианта расчёта была смоделирована ситуация, при которой число госпитализаций, амбулаторных обращений и вызовов скорой помощи [11] к 2012 году возрастут на 12,5%. Данные представлены в табл. 4.

Таблица 4

Смоделированные данные для анализа

Показатель	2007 год	2012 год
Количество госпитализаций	428 395	481 944
Численность зарегистрированных, обратившихся в учреждения амбулаторного обслуживания с диагнозом ХОБЛ, чел.	5 830 000	6 558 750
Количество вызовов СМП в связи с ХОБЛ	806 820	908 943

1-й вариант расчёта:

Затраты государства на госпитализацию при ХОБЛ составили 41,9 млрд. рублей.

Затраты государства на амбулаторное обслуживание пациентов с ХОБЛ составили 11,5 млрд. рублей.

Затраты государства в связи с вызовами СМП составили 1,2 млрд. рублей.

Сумма прямых затрат государства на ХОБЛ в РФ составили 54,6 млрд. рублей.

2-й вариант расчёта:

Затраты государства на госпитализацию при ХОБЛ составили 47,2 млрд. рублей.

Затраты государства на амбулаторное обслуживание пациентов с ХОБЛ составили 13 млрд. рублей.

Затраты государства в связи с вызовами СМП составили 1,4 млрд. рублей.

Сумма прямых затрат государства на ХОБЛ в РФ составили 61,6 млрд. рублей.

Структура затрат представлена на диаграмме 1.

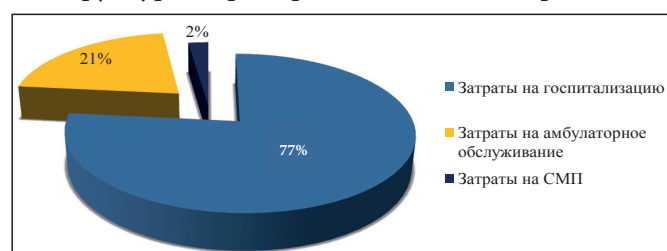


Диаграмма 1. Прямые затраты государства на ХОБЛ в РФ

Заключение

Таким образом, на современном этапе ХОБЛ является одной из важных причин болезненности и смерт-

ности по всему миру, приводящей к существенному экономическому и социальному ущербу, уровень которого возрастает. Распространённость, болезненность и смертность, обусловленная этим заболеванием, значительно варьируют в разных странах и подгруппах населения внутри одной страны и, как правило, зависят от распространённости табакокурения. В ближайшем десятилетии прогнозируется дальнейший рост распространённости ХОБЛ и наносимого ею ущерба в связи с продолжающимся распространением табакокурения и других факторов риска заболевания, а также изменением возрастной структуры населения в развитых и развивающихся странах. Правильная трактовка понятия ХОБЛ, применение единых диагностических критериев, стандартизация проводимых эпидемиологических и экономических исследований являются необходимыми условиями оценки истинного ущерба, наносимого этим заболеванием.

Экономическое бремя ХОБЛ в РФ (прямые затраты без учёта затрат на медикаментозную терапию) для первого варианта (статистические данные 2007 г.) расчётов составило 54,6 млрд. рублей, для второго варианта (статистические данные экстраполированы на 2012 г.) расчётов — 61,6 млрд. рублей. В структуре прямых затрат государства на лечение ХОБЛ в РФ 77% затрат приходится на госпитализацию, 21% — на амбулаторно-поликлиническое обслуживание, 2% — на СМП. Наибольшая доля затрат на лечение ХОБЛ связана с обострениями заболевания.

Литература

- Lopez C. J., Murray A. D. et al. Alternative projections of mortality and disability by course 1990—2020: Global Burden of Disease Study. // Lancet. 1997. Vol. 349. P. 1498—1504.
- Fukuchi Y., Nishimura M., Ichinose M. et al. COPD in Japan: the Nippon COPD epidemiology study. // Respirology. 2004. Vol. 9. P. 458—465.
- Halbert RJ., Natoli JL., Gano A. et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. // Eur Respir J 2006.
- Halbert RJ., Isonaka S., George D. et al. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? // Chest 2003;123(5):1684_92.
- Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. // Eur Respir J 2005;26(5):948-68.
- Hankinson JL., Odencrantz JR., Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general US population. // Am J Respir Crit Care Med 1999;159:179-87.
- Chapman K., Mannino D., Soriano J. et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. // Eur. Respir. J. 2006. Vol. 27. P. 188—207.
- Российское респираторное общество. Официальный сайт. <http://www.pulmonology.ru/>
- Mannino DM., Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. // Lancet. 2007 Sep 1; 370(9589):765-73.
- Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Борисенко О.В. и др. Клинико-экономический анализ. Издание 3-е, дополненное, с приложениями. М.: НБЮДИА-МЕД; 2008
- Авксентьева М.В., Ильина Н.И. и др. Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких в Российской Федерации. Отчёт по исследованию за 2008-2009 годы. М.: 4ТЕ АРТ, 2010.
- Статистические материалы Министерства здравоохранения РФ, «Общая заболеваемость взрослого населения РФ за 2012 год», часть IV.
- Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов. Постановление правительства Российской Федерации.
- Рекомендации по способам оплаты специализированной медицинской помощи в стационарных условиях и в дневных стационарах на основе групп заболеваний, в том числе клинико-статистических групп (КСГ) и клинико-профильных групп (КПГ) за счёт средств системы обязательного медицинского страхования. Федеральный фонд обязательного медицинского страхования
- Masa J.F., Sobradillo V., Villasante C. et al. Costs of chronic obstructive pulmonary disease in Spain: estimation from a population-based study. // Arch. Bronconeumol. 2004. Vol. 40. P. 72—79.
- Chapman KR., Mannino DM., Soriano JB. et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. // Eur Respir J 2006; 27(1):188-207.
- Jansson SA., Andersson F., Borg S. et al. Costs of COPD in Sweden according to disease severity. // Chest 2002;122(6):1994-2002.
- European Respiratory Society. European Lung White Book: Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd; 2003.
- Figueras M., Brosa M., Gisbert R. The cost of chronic bronchitis in Spain: Incidence approach. // Revista Espanola de Farmacoconomia. 1999. №2. P. 33—34.
- Jansson S., Andersson F., Borg S. et al. Costs of COPD in Sweden according to disease severity. // Chest. 2002. Vol. 122. P. 1994—2002.
- Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Costs of chronic bronchitis and COPD: A one year follow-up study. // Ibid. 2003. Vol. 123. P. 784—791.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. Accessed at: http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht_book.htm; 2004.
- U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Heart Lung and Blood Institute. Morbidity and Mortality: 2007 Chartbook on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases.
- Hilleman D., Dewan N., Malesker M. et al. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. // Ibid. 2000. Vol. 118. P. 1278—1285.

ПРОСТО ЖИТЬ



*СНИЖАЕТ РИСК
ПНЕВМОНИЙ
У ПАЦИЕНТОВ
С ХОБЛ¹*

*УЛУЧШАЕТ
ПЕРЕНОСИМОСТЬ
ФИЗИЧЕСКОЙ
НАГРУЗКИ²*

*СНИЖАЕТ ЧАСТОТУ
ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ³*

*ОБЕСПЕЧИВАЕТ
БЫСТРОЕ
КУПИРОВАНИЕ
СИМПТОМОВ⁴*

**Симбикорт®
ТУРБУХАЛЕР®**
будесонид/формотерол

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Симбикорт® Турбухалер® (Symbicort Turbuhaler) **Регистрационный номер:** П N013167/01. (Изменение №1) от 16.04.2012; ЛСР-002623/07(Изменение №1) от 16.04.2012.

Торговое название: Симбикорт® Турбухалер® **Лекарственная форма:** Порошок для ингаляций дозированный **Состав:** Каждая доставленная доза (доза, выходящая из мундштука) содержит в качестве активных веществ: будесонида 80 мкг и формотерола фумарата дигидрата 4,5 мкг; будесонида 160 мкг и формотерола фумарата дигидрата 4,5 мкг; будесонида 320 мкг и формотерола фумарата дигидрата 9 мкг. **Вспомогательные вещества:** лактозы моногидрат.

Показания к применению: Бронхиальная астма, в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов (недостаточно контролируемая приемом ингаляционных ГКС и бета2-адреностимуляторов короткого действия) в качестве терапии по требованию, или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и бета2-адреностимуляторами длительного действия). **ХОБЛ.** Симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ОДВ <50% от предполагаемого расчетного уровня) и с повторяющимися обострениями в анамнезе, которые имеют выраженные симптомы заболевания, несмотря на терапию бронходилататорами длительного действия.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе. Детский возраст до 6-ти лет при применении будесонида/формотерола 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза. Детский возраст до 12-ти лет при применении будесонида/формотерола 320/9 мкг/доза. С осторожностью: туберкулез легких (активная и неактивная форма); грибковые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, феохромоцитоз, сахарный диабет, неконтролируемая гипокалиемия, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахикардия или сердечная недостаточность тяжелой степени), удлинение интервала QT (прием формотерола может вызывать удлинение QTc – интервала). **Применение во время беременности и кормления грудью:** Нет клинических данных об использовании Симбикорта® или совместного использования формотерола и будесонида во время беременности. Во время беременности Симбикорт® следует использовать только в тех случаях, когда польза от применения препарата превышает потенциальный риск для плода. Следует использовать наименьшую эффективную дозу будесонида, необходимую для поддержания адекватного контроля симптомов бронхиальной астмы. Неизвестно, проникает ли формотерол или будесонид в грудное молоко женщин. Симбикорт может быть назначен кормящим женщинам, только если ожидаемая польза для матери больше, чем любой возможный риск для ребенка.

Способ применения и дозы: Бронхиальная астма. **А.** Симбикорт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: 1 – 2 ингаляции два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 4-х ингаляций два раза в день. Подростки (12-17 лет): Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: 1-2 ингаляции два раза в день. Дети старше 6 лет: Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза: 1-2 ингаляции два раза в день. **В.** Симбикорт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: рекомендованная доза для поддерживающей терапии 2 ингаляции в сутки, принимаются по 1 ингаляции утром и вечером или 2 ингаляции однократно только утром или вечером. Для некоторых пациентов может быть назначена поддерживающая доза препарата Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза 2 ингаляции два раза в сутки. При возникновении симптомов необходимо назначение 1 дополнительной ингаляции. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается еще 1 дополнительная ингаляция, но не более 6 ингаляций для купирования 1 приступа. Обычно не требуется назначения более 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до 12 в сутки на непродолжительное время. Пациентам, получающим более 8 ингаляций в сутки, рекомендовано обратиться за медицинской помощью для пересмотра терапии. Дети и подростки до 18 лет: Симбикорт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов не рекомендуется детям и подросткам. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза: 1 ингаляция два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 2-х ингаляций 2 раза в день. Подростки (12-17 лет): Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза: 1 ингаляция два раза в день. Дети до 12 лет: Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза не рекомендован детям до 12 лет в виду отсутствия клинических данных. **ХОБЛ.** Взрослые: 2 ингаляции Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза два раза в день. Взрослые: Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза 1 ингаляция два раза в день. Дети до 6 лет: Симбикорт® Турбухалер® не рекомендован детям до 6 лет. **Побочное действие:** На фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для бета2-адреномиметиков нежелательные побочные явления, как тремор и учащенное сердцебиение; симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. **Форма выпуска:** Порошок для ингаляций дозированный 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза, 320/9 мкг/доза, содержащий 60 или 120 доз препарата, состоящий из дозирующего устройства, резервуара для хранения порошка, резервуара для десиканта, мундштука и навинчивающейся крышки. Каждый ингалятор помещается в картонную пачку с инструкцией по применению. Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

1. BMJ 2013;346:f3306 doi:10.1136/bmj.f3306 (Published 29 May 2013). 2. Worth H et al., American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2009;179 (Meeting Abstracts):A6193. 3. Larsson K et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study Journal of Internal Medicine 2013 doi: 10.1111/joim.12067. 4. Palmqvist et al., Pulm Pharmacol & Therap 2001;14:29-34.

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в ООО “АстраЗенека Фармасыютикалз” по адресу: 125284, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр.1, тел:+7 (495) 799 56 99. Факс:+7 (495) 799 56 98

Фармакоэкономические аспекты профилактики развития диабетического кетоацидоза в домашних условиях у больных сахарным диабетом 1 типа при включении в самоконтроль исследований кетонов крови

Петряйкина Е.Е.¹, Белоусов Д.Ю.², Рыбкина И.И.¹, Колтунов И.Е.¹

¹ — ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

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

Резюме. Диабетический кетоацидоз (ДКА) — одно из наиболее тяжёлых острых осложнений, наблюдаемое с частотой 10-100 случаев в год на 1000 больных сахарным диабетом 1 типа (СД 1). Более трети пациентов ДКА поступает в стационары в состоянии диабетической комы (ДК), при которой летальность достигает 19%. Несмотря на серьёзность последствий и высокую социальную значимость, данной проблеме, а также проблеме профилактики ДКА, уделяется мало внимания. *Цель.* Изучение эпидемиологии ДКА и фармакоэкономическая оценка контроля кетонов крови в домашних условиях, как одной из мер профилактики диабетического кетоацидоза у больных с сахарным диабетом 1 типа в РФ. *Материалы и методы.* Литературный поиск в отечественных и зарубежных источниках. Изучение ресурсопотребления, связанного с состояниями ДКА и ДК в отдельных учреждениях здравоохранения РФ. Фармакоэкономическая оценка влияния профилактики ДКА на прямые медицинские затраты госпитального звена системы здравоохранения. *Результаты.* Ежегодно в РФ более 2,05 тыс. детей и подростков, и 14,9 тыс. взрослых больных СД 1 госпитализируются по причине ДКА, в состоянии ДК — 0,62 и 7,47 тыс., что приводит к суммарным затратам на госпитализацию в 63,8 млн. и 528,6 млн. рублей, соответственно. Определение кетоновых тел в домашних условиях — один из основных методов профилактики ДКА. В настоящее время в РФ доступны два метода определения кетоновых тел: точный индикатор количества кетонов в микроциркуляции — измерение β -кетонов в крови, и косвенный показатель уровня кетонемии — измерение ацетоацетата или ацетона в моче. Измерение β -кетонов в крови точный индикатор количества кетонов в микроциркуляции, показывающий уровень кетонов в крови на данный момент, позволяет, своевременно скорректировав лечение, почти в два раза сократить потребность в госпитализациях, что может в условиях РФ привести к сокращению ежегодных затрат на терапию ДКА и ДК в стационарах почти на 300 млн. руб. *Выводы.* Широкое внедрение измерения β -кетонов в крови в рутинную практику ведения больных сахарного диабета первого типа позволит значительно сократить число госпитализаций и смертность по причине диабетического кетоацидоза, а также затраты системы здравоохранения, связанные с этим состоянием.

Ключевые слова: диабетический кетоацидоз, профилактика, измерение кетонов крови, фармакоэкономика

Pharmacoeconomic aspects of the diabetic ketoacidosis prevention in type 1 diabetes mellitus by self-monitoring of blood ketones

Petryaykina E.E.¹, Belousov D.U.², Rybkina I.I.¹, Koltunov I.E.¹

¹ — GBUZ «Morozov Children's Clinical Hospital, Department of Health of the city of Moscow», Moscow

² — Center of Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Moscow

Summary. Diabetic ketoacidosis (DKA) is one of the most serious acute complications observed with a frequency of 10-100 cases per year per 1000 patients with type 1 diabetes mellitus (DM1). More than a third of patients with DKA are admitted to hospital in diabetic coma state (DC) with mortality of 19%. In spite of the serious complications and the high social importance, the problem of preventing the DKA has received little attention.

Objective: To evaluate the epidemiology of the DKA and pharmacoeconomic aspects of monitoring blood ketones at home, as one of the measures of prevention of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes in Russia.

Materials and methods. A literature search was conducted among national and international databases. Direct medical costs for treatment of the DKA and DC were studied in several hospitals of the Russian Federation. Cost-effectiveness of preventing the DKA for the public health system was evaluated. Results. Over 2.05 thousands of children's and adolescents, and 14.9 thousand of adults with DM1 and the DKA are hospitalized annually in the Russian Federation, 0.62 and 7.47 thousands respectively in a state of DC that leads to a total cost of hospitalization of 63.8 millions, and 528.6 millions rubles, respectively. Monitoring of ketone bodies at home is one of the main methods for the prevention of DKA. Two methods for detecting ketosis are currently available in the Russian Federation: blood β -hydroxybutyrate testing and urine acetoacetate testing. Measurement of β -ketones in the blood as an accurate indicator of the amount of ketones in the microcirculation, shows the level of ketones in the blood at the present moment, allows adjust therapy and almost twice reduces the need for hospitalization, that may lead to a reduction in the annual cost of treatment of DKA and DC in hospitals by almost 300 million rubles in Russia.

Conclusions. The widespread introduction of measuring β -ketones in the blood in routine practice for patients with DM1 will greatly reduce the number of hospitalizations and deaths due to diabetic ketoacidosis, as well as healthcare costs associated with this condition.

Keywords: diabetic ketoacidosis, prevention, measurement of blood ketones, pharmacoeconomics

Автор, ответственный за переписку:

Петрайкина Елена Ефимовна — д.м.н., зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Пирогова МЗ РФ; адрес: 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1; e-mail: lepet_morosko@mail.ru

Введение

Последние два десятилетия характеризуются не только неуклонным ростом заболеваемости сахарным диабетом 1 типа (СД 1 типа) [1] и смещением времени дебюта заболевания на более ранний возраст [2-5], но и значительными успехами в сфере понимания генетических и молекулярных механизмов его развития [6], открытием новых видов заболевания, а также прогрессом в терапии — появились аналоги инсулинов ультракороткого и длительного действия, интраназальные инсулины, идут испытания таблетированных форм, широко внедряются в ежедневную клиническую практику инсулиновые помпы. Тем не менее, СД 1 типа остаётся заболеванием, течение которого можно контролировать, но оно остаётся неизлечимым. Возможно, с развитием генной и клеточной терапии и успехами в понимании развития аутоиммунных заболеваний в ближайшие десятилетия проблема излечения СД 1 типа будет решена, но до тех пор будут оставаться актуальными вопросы профилактики развития острых и хронических осложнений заболевания. Данное утверждение находится в полном соответствии с современной парадигмой медицины и задачами, которые ставятся в Государственной программе Развития Здравоохранения на период до 2020 года: развитие профилактической медицины со смещением акцента на амбулаторное звено, выявление факторов риска неинфекционных заболеваний и их коррекция, осуществление ранней диагностики, а также обучение людей навыкам по сохранению и укреплению здоровья [7].

Среди всех осложнений СД 1 типа наиболее опасным, особенно у детей и подростков, является диабетический кетоацидоз (ДКА), определяющий

примерно 50% смертей среди больных в возрасте до 24 лет [8]. Отёк головного мозга (ОГМ) — самое серьёзное осложнение ДКА, ведущее к смерти и инвалидизации. Из всех случаев ДКА ОГМ встречается у 0,4-3,1% больных. Недавние исследования этого вопроса, проводившиеся в США и Великобритании, сообщают об уровне смертности от ОГМ в 21-24% случаев и тяжёлых последствиях для нервной системы больного в 21-35% случаев. ОГМ является причиной 60-90% всех смертей детей, связанных с ДКА [9]. По российским данным [5] летальность от ДК составляет 7-19% и в значительной степени определяется уровнем специализированной помощи.

Данные о частоте встречаемости ДКА разнородны и противоречивы. Одни авторы указывают, что частота ДКА составляет 30-50 случаев на 1000 больных сахарным диабетом в год, при этом чаще всего он возникает у детей подросткового возраста [10]. Другие утверждают, что частота диабетического кетоацидоза (ДКА) в общей популяции в России варьирует от 5 до 20 случаев на 1000 больных в год, но при этом не указывают тип СД [11]. В то же время западные популяционные исследования дают диапазон частоты встречаемости 0,5-10 случаев на 100 пациентов с СД 1 типа в год, указывая, что у детей и подростков значения стремятся к верхней границе диапазона, а у взрослых — к нижней, такая же закономерность отмечается, если речь идёт про СД 1 и 2 типов, соответственно [12-14].

ДКА — результат абсолютного дефицита инсулина или связанных с относительным дефицитом инсулина состояний с комбинированным эффектами повышения контринсулярных гормонов: катехоламинов, глюкагона, кортизола и гормона роста. Абсолютный дефицит инсулина наступает при манифестации СД

1 типа, при умышленном или непреднамеренном отсутствии назначения инсулинотерапии, особенно инсулина длительного действия в болюс-базисном режиме терапии. Пациенты, страдающие СД 1 типа, которые используют для инсулинотерапии помповое введение, могут быстро развить ДКА при прекращении по каким-то причинам доставки инсулина. Вторичный дефицит инсулина может возникнуть при повышении концентрации контринсулярных гормонов в ответ на стресс при различных сопутствующих состояниях, таких как сепсис, травма или нарушения работы желудочно-кишечного тракта с диареей и рвотой.

По превалированию клинических проявлений можно выделить 3 варианта течения ДКА: абдоминальный; кардиоваскулярный; с превалированием церебральных нарушений.

ДКА в своём развитии делится на три стадии или степени тяжести. В основе этого деления в отечественной практике лежит степень нарушения сознания:

I степень — сонливость (сонливость);

II степень — сопор;

III степень — собственно кома.

Иногда I и II степень ДКА называют прекоматозным состоянием.

Отмечается достаточно убедительная корреляция между степенью нарушения сознания и глубиной ацидоза по данным кислотно-щелочного состояния крови. В медицинской практике в СССР и в РФ широко применяемый в западных странах показатель уровня бикарбоната HCO_3^- практически для мониторинга показателя тяжести ургентных больных, в том числе при СД 1 типа, не применялся и не применяется. Широкое распространение получил показатель дефицита оснований ВЕ, который также полноценно мониторирует метаболически тяжесть состояния при ДКА, как и HCO_3^- (табл. 1).

Таблица 1

Уровни pH и ВЕ крови при разной степени ДКА

Степень ДКА	pH крови	Дефицит оснований (ВЕ)
I	7,15 — 7,25	(-12) — (-18)
II	7,0 — 7,15	(-18) — (-26)
III	Менее 7,0	Более (-26) — (-28)

Классификация ДКА и ДК, предложенная Мартыновой М.И. (1980 г.), полностью согласуется с современным делением ДКА по тяжести ацидоза по международному консенсусу ISPAD 2009 г. ДК по Мартыновой М.И. — это не кома в неврологическом понимании, но попытка усилить внимание врачей на изменение неврологического статуса пациента как основного критерия оценки тяжести состояния и показателя адекватности терапии с мониторингом риска развития ОГМ, в то время, когда широкого применения шкалы комы Глазго (ШКТ) в клиническом

мониторинге пациентов с ДКА, даже в отделениях интенсивной терапии и реанимации, нет до настоящего времени. Соответственно тяжести ДКА при развитии ДК нарастают и другие симптомы:

- при ДК 1 степени (ДКА слабой степени по критериям ISPAD) — сонливость, тахипноэ, гипорефлексия, мышечная гипотония, тахикардия, тошнота, рвота, боли в животе, запах ацетона изо рта, полиурия, поллакиурия;
- при ДК 2 степени (ДКА средней степени тяжести по критериям ISPAD) — сопор, глубокое шумное дыхание (токсическая одышка Куссмауля), выраженные гипорефлексия и мышечная гипотония, значительная тахикардия, приглушение тонов сердца, артериальная гипотония, многократная рвота, боли в животе, симулирующие острую хирургическую патологию; запах ацетона в выдыхаемом воздухе, ощущаемый на расстоянии; полиурия на этой стадии может отсутствовать из-за быстро развивающейся дегидратации;
- при ДК 3 степени (тяжёлый ДКА по критериям ISPAD, кома по ШКТ) сознание отсутствует, арефлексия, коллапс, частый нитевидный пульс, резкая дегидратация, «мраморность» или серая окраска кожи, цианоз, пастозность и отёки голеней, рвота цвета кофейной гущи, олигоанурия, дыхание глубокое шумное (Куссмауля) или периодическое (Чейн-Стокса);
- при молочнокислом варианте ДК могут преобладать резкие боли в области грудной клетки, сердце, мышцах, в животе. Отмечаются быстрое появление и нарастание одышки, кетоз отсутствует или выражен слабо, гипергликемия умеренная (до 15-17 ммоль/л);
- для сочетания ДК с гиперосмолярностью характерны резкая дегидратация, возбуждение, гиперрефлексия, гипертермия, очаговая неврологическая симптоматика, патологические рефлексы, судороги, гипергликемия выше 30 ммоль/л, возможно повышение натрия и мочевины в сыворотке крови, глюкозурия, кетоз, ацидоз.

Биохимическими критериями диагностики ДКА являются следующие параметры: гипергликемия (глюкоза в крови более 11 ммоль/л или более 200 мг%); венозный pH менее 7,3 или бикарбонат менее 15 ммоль/л. В российской клинической практике традиционно определяют капиллярные показатели pH и дефицита оснований — ВЕ. Определяется кетонемия и/или кетонурия. При небольшом повышении гликемии крови, но наличии кетоацидоза, регистрируется редко встречающийся «эугликемический кетоацидоз». В мировой диабетологии степени тяжести ДКА принято определять по степени ацидоза: лёгкий (венозный pH менее 7,3 или бикарбонат менее 15 ммоль/л); умеренный (pH менее 7,2 или би-

карбонат менее 10 ммоль/л); тяжёлый (рН менее 7,1 или бикарбонат менее 5 ммоль/л).

Имеются лишь единичные упоминания по оценке стоимости ДКА в мире и, фактически, нет таковых для РФ. В Великобритании прямые медицинские расходы на ДКА в 2010-2011 годах оценивались в 16 млн. английских фунтов, что составило 2% прямых затрат на пациентов с СД 1 типа в этот период [15]. В США ежегодно происходит 150 000 эпизодов ДКА. Средняя стоимость лечения одного эпизода ДКА в США составляет \$11 тысяч. В общем затраты на лечение ДКА составляют 25% затрат на помощь больным СД [16, 17].

Цель исследования

Целью настоящего исследования является изучение эпидемиологии ДКА и фармакоэкономическая оценка контроля кетонов крови в домашних условиях, как одной из мер профилактики диабетического кетоацидоза у больных с сахарным диабетом I типа в РФ.

Материалы и методы

Был произведён расширенный поиск по электронным базам ELIBRARY, PUBMED, БД «Российская медицина», ресурсам российского сегмента сети Интернет. Изучены списки литературы доступных публикаций. В связи с относительно ограниченным объёмом найденных ссылок, поисковая стратегия предполагала изучение всех выявленных данных, связанные с ДКА. Цель литературного поиска — получить данные об эпидемиологии, подходах к диагностики и терапии ДКА и ДК, ресурсопотреблении и затратах на терапию этих состояний в Российской Федерации, а также о влиянии на частоту ДКА и ДК контроля кетонов крови.

В случае отсутствия необходимых для проведения экономических оценок данных проводилась их оценка в отдельных лечебных учреждениях.

На основании полученных данных проводилась оценка числа случаев ДКА и ДК в 2012 г. среди взрослого и детского населения РФ. Полученные оценки умножались на длительность госпитализации при этих состояниях и стоимость койко-дня в системе здравоохранения РФ. Проводилась оценка снижения затрат на терапию ДКА и ДК для различных уровней снижения частоты госпитализаций.

При проведении фармакоэкономического анализа использован метод «анализ стоимости болезни» с учётом только прямых медицинских затрат [18].

Все расчёты выполнены в ценах 2012 года.

Использованные при расчётах стоимости и объёмы потребления медицинских услуг отражены в табл. 2.

К среднему значению стоимости госпитализации по итогам 2012 года в 1 721,3 руб. применены коэффициенты по профилю «Эндокринология» для взрослых отделений — 1,3304 и для детских — 1,2030 в редакции информационного письма Минздравсоцразвития РФ от 22.12.2011 №20-2/10/1-8234 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2012 год». Для ОРИТ (отделение реанимации и интенсивной терапии) применен коэффициент 1,5986 (патология недоношенных и новорождённых), которую считали наиболее близкую к сложности и затратности необходимой медицинской помощи, оказываемой профильным пациентам в ОРИТ.

Расчёты производились в программе MS Excel, 2010.

Таблица 2

Стоимость и объёмы потребления медицинских услуг

Показатель	Значение	Источник
Стоимость госпитализации в эндокринологическое отделение (дети и подростки), руб./койко-день	2 070,7	[19]
Стоимость госпитализации в эндокринологическое отделение (взрослые), руб./койко-день	2 290,0	[19]
Стоимость госпитализации в ОРИТ, руб./койко-день	2 751,7	[19]
Стоимость вызова бригады скорой медицинской помощи, руб.	1 732,2	[19]
Продолжительность госпитализации больного с ДКА без ДК, дней	13	Данные Морозовской ДГКБ*
Продолжительность госпитализации больного с ДКА с ДК в ОРИТ, дней	2	Данные Морозовской ДГКБ
Продолжительность госпитализации больного с ДКА с ДК с учетом ОРИТ, дней	16	Данные Морозовской ДГКБ/ЗГБ**/ГКБ №81***

Примечания:

* — Морозовская ДГКБ — ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»;

** — ЗГБ — ГБУЗ «Зеленоградская городская больница №3»;

*** — ГКБ №81 — ГБУЗ «Городская клиническая больница №81 Департамента здравоохранения города Москвы»

Результаты и обсуждение

Оценка эпидемиологических показателей ДКА и ДК и объёмов потребления услуг в РФ. В ходе данного исследования использовано значение частоты встречаемости ДКА в 7% в год от общего числа больных с СД 1 типа в возрасте 0-18 лет, т.е. детей и подростков. Значение соответствует средней доле за 15 лет (1996-2011 гг.) ежегодно госпитализированных по поводу ДКА в г. Москве детей и подростков, страдающих СД 1 типа [20]. Это данные наблюдений эндокринологического отделения Морозовской ДГКБ, в которое в течение многих лет поступает большинство детей и подростков с эндокринной патологией, требующих экстренной и неотложной медицинской помощи. Анализ данных этого отделения за 2013 год показывает, что около 50% детей поступает в стационар в состоянии ДКА различных степеней тяжести. В предположении, что полученные данные можно распространить на всех больных с СД 1 типа в возрасте 0-18 лет в РФ по состоянию на 31.12.2012 г. — 29 490 больных [1], получаем, что в 2012 году в РФ было около 2 064 госпитализаций по причине ДКА среди больных указанного возраста и типа СД.

Несколько иначе обстоит ситуация со взрослыми больными. Известно, что по состоянию на 31.12.2012 г. в РФ было зарегистрировано 296 253 больных с СД 1 типа и в течение 2012 года у 2,52% больных была зарегистрирована кетоацидотическая кома [1]. Данные о распределении больных по тяжести ДКА в литературе недоступны. Лишь в одной публикации имеются данные о госпитализациях ограниченного количества взрослых больных с ДКА — 53 медицинские карты стационарных пациентов, которые поступили с диагнозом ДКА в ОРИТ и эндокринологическое отделение в Гродненскую Областную Клиническую Больницу (ГОКБ) в 2010 году [21]. При этом публикация не содержит распределение больных по тяжести ДКА, но указывается, что около 50% пациентов поступили в ОРИТ. Если условно считать, что все поступившие в ОРИТ больные находились в состоянии тяжелого ДКА (ДК), то общая частота встречаемости ДКА у взрослых составит около 5%. Не исключено, что эти данные несколько завышены и вопрос требует дальнейшего изучения, но мы будем использовать данные оценки при расчёте числа взрослых пациентов с ДКА в РФ в 2012 году, госпитализированных в стационары — по 7 466 больных с ДКА и ДК. Продолжительность госпитализации взрослых пациентов с ДК по данным Зеленоградской городской больницы №3 (ЗГБ) составляет 16 койко-дней, в ГКБ №81 г. Москвы — 15 койко-дней, что в целом совпадает с данными Морозовской ДГКБ по этому показателю для детей и подростков. В условиях отсутствия реальных данных о продолжительности госпитализации взрослых пациентов, авторы считали их равными данным Морозовской ДГКБ.

В дальнейших расчётах предполагается использовать следующие значения объёмов потребления медицинских услуг:

- продолжительность госпитализации больного с ДКА лёгкой и средней степени тяжести (без ДК) — 13 койко-дней;
- продолжительность госпитализации больного с ДКА тяжёлой степени (ДК) в ОРИТ — 2 койко-дня;
- продолжительность госпитализации больного с ДКА тяжёлой степени (ДК) с учётом ОРИТ — 16 койко-дней

Профилактика ДКА. Чтобы снизить или предотвратить смертность от тяжёлой метаболической декомпенсации, необходимо предотвращать случаи ДКА. Стратегии предотвращения включают: соответствующее обучение, улучшение качества помощи больным СД и убеждение их как можно точнее следовать рекомендациям врача, а также проведение постоянного мониторинга гликемии. Согласно данным исследования SEARCH for Diabetes in Youth Study Group [22], проведение обучения, включающего информацию о том, как действовать во время сопутствующих заболеваний, и открытие горячих линий в медицинских центрах помогает существенно снизить частоту развития кетонемии при СД и ДКА. У больных, получающих помповую терапию, ДКА можно предотвратить частым мониторингом гликемии и концентрации кетонов в моче и крови, а при необходимости корректировкой дозы инсулина.

Среди методов определения кетоновых тел в домашних условиях в настоящее время в нашей стране, фактически, распространён только качественный метод их определения в моче. В то же время, уже около 10 лет существует возможность количественного определения кетонов в крови. Определение кетонемии дороже и инвазивнее, чем традиционное определение кетонурии с помощью качественных тест-полосок, но по информативности и возможности оптимизации лечения ценность определения кетонов в крови, несомненно, выше. В табл. 3 представлены сравнительные возможности тестирования кетонов в крови и моче.

В настоящее время используются следующие параметры уровня β -кетонов в крови:

- ниже 0,5 ммоль/л — считается нормой;
- 0,5-1,0 ммоль/л — повышенный уровень;
- 3 ммоль/л — состояние ДКА.

Также велика роль определения β -кетонов при лечении ДКА, т.к. с его помощью осуществляется дифференциальный диагноз между ДКА и гипергликемическим гиперосмолярным некетоическим синдромом (ГГНС; гиперосмолярная кома) и обеспечивается контроль адекватности терапии. ДКА и ГГНС близки по патогенезу, но существенно различаются по прогнозу. Смертность от ДКА составляет 3,5-5%, от ГГНС — 15-35%.

Таблица 3

Возможности тестирования кетонов в моче и крови

Измерение β -кетонов в крови	Измерение ацетоацетата или ацетона в моче
β -кетоны — основной вид кетонов при ДКА	Ацетоацетата или ацетона при ДКА меньше
Измерение в крови — точный индикатор количества кетонов в микроциркуляции	Измерение в моче ацетоацетата — косвенный показатель уровня кетонемии
Показывает уровень кетонов в крови на данный момент	Отражает уровень кетонов за 2-4 часа до исследования
Усовершенствованная технология — малое влияние других веществ в крови на результат	Влияние различных средств на результат исследования
Предоставляет точные количественные данные об уровне кетонов	Уровень кетонов оценивается качественно по трём группам: «высокий», «средний», «низкий»
Результаты не зависят от приёма жидкостей	Приём большого количества жидкости даёт ложноотрицательный результат, малого количества — ложноположительный

Таблица 4

Рекомендации для определения кетонов Американской диабетической ассоциации (2005 г.)

Кому нужен тест?	Когда?	Частота проведения
Больные СД 1 типа	Во время болезни или стресса	Каждые 2-4 часа
	При постоянном росте гликемии ($>16,7$ ммоль/л, возможно, даже $>13,3$ ммоль/л)	Пока гликемия не станет $<13,3$ ммоль/л
	При наличии симптомов ДКА (тошнота, рвота, боль в животе)	До купирования симптомов
Женщины с любым типом СД	Во время беременности	Каждый день

Показания к контролю кетонов крови представлены в табл. 4.

Ещё в 2005 году было наглядно продемонстрировано преимущество определения кетоновых тел в крови по сравнению с их определением в моче. Было проведено рандомизированное клиническое исследование по сравнению эффективности контроля уровня β -ОНВ в крови с контролем кетонурии. В нём доказано, что контроль кетонемии снижает количество госпитализаций у детей, подростков и молодых взрослых с СД1 при присоединении интеркуррентных заболеваний [23]. Всего в исследование включены 123 пациента в возрасте от 3-х до 22 лет, которые вместе с семьями прошли Школу обучения самоконтролю гликемии, кетонемии и кетонурии. Больных рандомизировали в 2 группы: у 62 человек определяли кетонемию, у 61 — кетонурию в динамике. Гликемию оценивали более 3 раз в день, кетоны — во время острого заболевания или стресса при гликемии более 13,9 ммоль/л или при присоединении симптомов ДКА: слабости, тошноты, рвоты и др. Учитывали дни болезни, продолжительность гипергликемии и кетоза, госпитализации, необходимость неотложной интенсивной терапии при госпитализации.

Всего зарегистрировано 578 дней болезни за 21 548 дней исследования. В группе кетонемии определение кетонов проводили во время болез-

ни достоверно чаще (276 на 304 эпизода, 90,8%), чем в группе кетонурии (168 на 274 эпизода, 61,3%; $p < 0,001$). Потребность в госпитализациях, в т. ч. с проведением интенсивной терапии, была достоверно ниже в группе кетонемии: 38/100 пациентов против 75/100 пациентов ($p = 0,05$). Таким образом, у пациентов с СД 1 типа определение кетонемии во время болезни предпочтительнее, чем определение кетонурии. За полгода в среднем на одного больного приходилось 5 дней болезни. Условно, можно считать, что за год будет 10 дней болезни. При измерении кетонемии в течение 12 часов с интервалом в 2 часа в реальной практике будет получаться не более 60 измерений на одного больного СД 1 типа в год.

Фармакоэкономическая оценка. В нашем исследовании предпринята первая попытка оценить влияние широкого использования домашнего контроля кетонов крови по сравнению с контролем кетонов мочи на затраты госпитального звена системы здравоохранения при различных сценарных условиях снижения частоты госпитализаций.

В табл. 5 представлены данные о стоимостях госпитализаций различных групп пациентов при ДКА. Считали, что все больные поступают в стационар по скорой помощи, поэтому при расчёте стоимости случая для всех категорий дополнительно учтён вызов бригады скорой медицинской помощи.

Таблица 5

Стоимости госпитализаций различных групп пациентов при ДКА

Группа пациентов	Число в группе	Стоимость случая, руб.	Общая стоимость, руб.
Дети и подростки, ДКА без ДК	1 445	28 651,3	41 401 129
Дети и подростки, ДКА с ДК	619	36 225,4	22 423 523
Взрослые, ДКА без ДК	7 466	31 502,2	235 195 425
Взрослые, ДКА с ДК	7 466	39 295,6	293 380 950
Дети и подростки, всего	2 064	—	63 824 652
Взрослые, всего	14 932	—	528 576 375
В расчёте на одного пациента в популяции			
Дети и подростки	29 490	—	2 164,3
Взрослые	296 253	—	1 784,2
Все категории	325 743	—	1 818,6

Таблица 6

Влияние снижения частоты госпитализаций по причине ДКА на затраты в различных группах больных

Группа пациентов	Снижение частоты госпитализаций, %				
	10	20	30	40	50
Дети и подростки, ДКА без ДК	37 261 016	33 120 903	28 980 790	24 840 677	20 700 564
Дети и подростки, ДКА с ДК	20 181 171	17 938 818	15 696 466	13 454 114	11 211 762
Взрослые, ДКА без ДК	211 675 883	188 156 340	164 636 798	141 117 255	117 597 713
Взрослые, ДКА с ДК	264 042 855	234 704 760	205 366 665	176 028 570	146 690 475
Дети и подростки, всего	57 442 219	51 059 722	44 677 256	38 294 791	31 912 326
Взрослые, всего	475 718 738	422 861 100	370 003 463	317 145 825	264 288 188
Дети и подростки, в расчёте на одного больного в популяции	1 947,9	1 731,4	1 515,0	1 298,6	1 082,2
Взрослые, в расчёте на одного больного в популяции	1 605,8	1 427,4	1 248,9	1 070,5	892,1
Все категории, в расчёте на одного больного в популяции	1 636,7	1 454,9	1 273,0	1 091,2	909,3

Суммарные затраты на всех больных с ДКА составили в 2012 году 592,4 млн. руб. На одного ребёнка и подростка больного СД 1 типа приходилось в среднем 2 164,3 руб., на одного взрослого — 1 784,2 руб. На одного больного СД 1 типа в среднем в 2012 году тратилось 1 818,6 руб. на терапию ДКА.

В табл. 6 представлены различные сценарные условия влияния снижения частоты госпитализаций по причине ДКА на затраты в различных группах больных и на одного больного по субпопуляциям. Считалось, что снижение частоты происходит равномерно вне зависимости от тяжести ДКА.

Расчёты показывают, что даже незначительное снижение частоты госпитализаций на 10% приводит к снижению затрат в стационарном звене системы здравоохранения на 59,2 млн. руб. или на 182 руб. в год в расчёте на одного больного с СД 1 типа в РФ.

Нужно отметить, что полученные данные являются первой попыткой оценить влияние внедрения контроля кетонов крови в домашних условиях, как

одной из мер профилактики диабетического кетоацидоза у больных с сахарным диабетом I типа в РФ. И, как первая попытка, использованный подход требует уточнения и более детального учёта дополнительных факторов, среди которых уже сейчас можно выделить необходимость получения эпидемиологических данных по соотношению во всех категориях больных с ДКА с ДК и без неё, продолжительностей госпитализаций, их стоимость. Также в дальнейшем необходимо учитывать данные по снижению смертности и всех непрямых расходов у исследованных больных и их родственниках. Требуется пристального изучения очень важная группа пациентов — беременные женщины. Осталась без внимания в данном исследовании большая группа больных с СД 2 типа, склонных к кетозу.

Тем не менее, включение самоконтроля кетонемии в стандарт ведения пациентов во время острых заболеваний и при появлении симптомов ДКА может снижать количество госпитализаций с проведением интенсивной терапии по сравнению с контролем кетонурии и

потенциально удешевляет лечение больных СД 1 типа. При 50% снижении частоты госпитализаций экономия в стационарном звене системы здравоохранения составит почти 300 млн. руб. или чуть более 900 руб. в расчёте на одного больного с СД 1 типа в РФ. Важно отметить, что данный эффект достигается, всего лишь, благодаря 60 измерениям в год в расчёте на 1 больного СД 1 типа.

Среди больных СД, находящихся на амбулаторном наблюдении, измерения уровня кетонов в крови позволит улучшить качество самоконтроля при гипергликемии, сопутствующих заболеваниях, при подозрении на ДКА, но для этого необходимо строго следовать советам врача.

Среди не страдающих сопутствующими заболеваниями больных СД1 с ухудшенным гликемическим статусом измерение концентрации кетонов в крови поможет отделить страдающих ДКА от тех, у кого присутствует только гипергликемия, что позволит проводить наиболее оптимальную коррекцию лечения.

Выводы

Результаты проведённого фармакоэкономического исследования свидетельствуют, что определение β -кетонов в крови позволяет почти в два раза сократить потребность в госпитализациях и может в условиях РФ привести к сокращению ежегодных затрат на терапию ДКА стационарного звена почти на 300 млн. руб. или 900 руб. в расчёте на одного больного с СД 1 типа в РФ.

В настоящее время на рынке доступны надёжные анализаторы для домашнего применения с одновременным определением уровней глюкозы и кетонов крови.

Именно этот факт должен мотивировать врачей, организаторов здравоохранения, семьи пациентов и страховые компании перейти к новым подходам в планировании и осуществлении лечения СД 1 типа на современном этапе.

Литература

1. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». Сахарный диабет. 2013; (Спецвыпуск): 1–48.
2. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. Руководство для врачей. М.: Гэотар-Медиа. 2007: 8–91.
3. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Емельянов А.О. Эпидемиологические исследования сахарного диабета 1 типа в детском возрасте в Европе. Сахарный диабет. 2005; (3): 2–6.
4. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачёва Л.Н. Сахарный диабет у детей и подростков. Руководство для врачей. М.: Универсум Паблишинг; 2002: 15–23, 201–222.
5. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. Руководство для врачей. М.: Универсум Паблишинг; 2006: 479–587.
6. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Ремизов О.В., Титович Е.В. Генетические аспекты исследования и профилактики сахарного диабета у детей и подростков. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Пособие для врачей. М.: Медицина для Вас. 2004: 14–52.
7. Распоряжение Правительства РФ от 24.12.2012 № 2511-р «Об утверждении Государственной программы Российской Федерации «Развитие Здравоохранения».
8. Brown T.B. Cerebral oedema in childhood diabetic ketoacidosis: Is treatment a factor? Emerg. Med. J. 2004; 21: 141–144.
9. Edge J.A., Jakes R.W., Roy Y., Hawkins M., Winter D., Ford-Adams M.E., Murphy N.P., Bergomi A., Widmer B., Dunger D.B. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. Diabetologia. 2006; 49: 2002–2009.
10. Александрович Ю.С., Пишенисов К.В., Гордеев В.И. Интенсивная терапия диабетического кетоацидоза у детей. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2012; 2 (Т.2): 92–99.
11. Султанова Л.М., Гайсина Л.Р., Шайдуллина М.Р. Диагностика и лечение кетоацидоза при сахарном диабете у детей. РМЖ. 2008; 3 (27): 43–45.
12. Weber C., Kocher S., Neeser K., Joshi S.R. Prevention of diabetic ketoacidosis and self-monitoring of ketone bodies: an overview. Current medical research and opinion. 2009 May;25(5):1197–207. Epub 2009/03/31.
13. Dunger D.B., Sperling M.A., Acerini C.L., Bohn D.J., Daneman D., Danne T.P., et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. Archives of disease in childhood. 2004 Feb; 89(2):188–94.
14. Wright J., Ruck K., Rabbitts R., Charlton M., De P., Barrett T. et al. Diabetic ketoacidosis (DKA) in Birmingham, UK, 2000–2009: an evaluation of risk factors for recurrence and mortality. Br J Diabetes Vasc Dis2009; 9: 278–282.
15. Hex N., Bartlett C., Wright D., Taylor M., Varley D. Estimating the current and future costs of Type 1 and Type 2 diabetes in the UK, including direct health costs and indirect societal and productivity costs. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association. 2012 Jul; 29(7):855–62.
16. Bismuth E., Laffel L. Can we prevent diabetic ketoacidosis in children? Pediatric Diabetes. 2007; 8 (6): 24–33.
17. Maldonado M.R., Chong E.R., Oehl M.A., Balasubramanyam A. Economic impact of diabetic ketoacidosis in a multiethnic indigent population: analysis of costs based on the precipitating cause. Diabetes Care. 2003; 26: 1265–1269.
18. Приложение к приказу МЗ РФ № 163 от 27.05.2002 «Отраслевой стандарт. Система стандартизации в здравоохранении РФ. Клинико-экономические исследования. Общие положения».
19. Доклад о реализации Программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи в 2012 году.
20. Петряйкина Е.Ф. Неотложные и критические состояния при сахарном диабете у детей и подростков. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 2012.
21. Тишковский С.В., Никонова Л.В., Гулинская О.В., Мартинкевич О.Н. Диабетический кетоацидоз: Этиопатогенез, анализ заболеваемости и поиск путей профилактики. Журнал Гродненского Государственного Медицинского Университета. 2011; 1: 82–84.
22. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Liese AD, Agostino RB et al. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Pediatrics. 2006; 118: 1510–1518.
23. Laffel L.M., Wentzell K., Loughlin C., et al. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. Diabet Med 2006; 23(3): 278–84.

Изучение особенностей метаболизма лекарственных средств у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени

Рогова Н.В., Стаценко В.И.

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

Резюме. В одномоментном открытом исследовании определена активность изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 системы биотрансформации лекарственных средств у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени — жителей города Волгограда и Волгоградской области. Установлено, что наибольшее снижение активности изофермента CYP3A4 связано с хроническим вирусным гепатитом С (на 57% от нормальных значений), в других группах так же отмечено снижение активности изофермента: при первичном билиарном циррозе (на 43,5%), алкогольном фиброзе печени (на 39%) и жировом гепатозе (на 33%). У всех пациентов с диффузными заболеваниями печени так же отмечено снижение активности изофермента CYP2C9. В группе хронического вирусного гепатита С (на 48% от нормальных значений), первичного билиарного цирроза (на 41,2%), жирового гепатоза (на 23,4%) алкогольного фиброза печени (на 20,5%).

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, активность, изофермент CYP3A4, изофермент CYP2C9, индивидуализация фармакотерапии

Study of features of drug metabolism in patients with chronic liver diseases

Rogova N.V., Statcenko V.I.

Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care Medical University "Volgograd State Medical University" of Ministry of Health of Russia, Volgograd

Abstract. In one-stage opened research activity of isoenzymes CYP3A4 and CYP2C9 of system of biotransformation of medicines at patients with chronic diffusive liver diseases — residents of Volgograd and the Volgograd region is defined. It is established that the greatest decrease in activity of isoenzyme CYP3A4 is connected with chronic virus hepatitis C (for 57 % from normal values), in other groups as decrease in activity of an isoenzyme is noted: at primary biliary cirrhosis (for 43,5 %), alcoholic liver disease (for 39 %) and nonalcoholic fatty liver disease (fatty liver) (for 33 %). At all patients with chronic diffusive liver diseases as decrease in activity of an isoenzyme of CYP2C9 is noted. In group of chronic virus hepatitis C (for 48 % from normal values), primary biliary cirrhosis (for 41,2 %), nonalcoholic fatty liver disease (fatty liver) (for 23,4 %), alcoholic liver disease (for 20,5 %).

Keywords: chronic diffusive diseases of a liver, activity, CYP3A4 isoenzyme, CYP2C9 isoenzyme, individualization of pharmacotherapy

Автор, ответственный за переписку:

Рогова Наталья Вячеславовна — д.м.н., доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1; раб. тел. +7(8442)53-40-15; e-mail: cornv1709@hotmail.com

Введение

По данным ВОЗ в последние десятилетия в мире отмечается рост заболеваемости и смертности вследствие хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) [10]. В настоящее время проблема рациональной фармакотерапии диффузных заболеваний

печени весьма велика, что связано с одной стороны с прогрессирующим ростом заболеваемости вирусными гепатитами В и С за последние 10–15 лет и их исходами в цирроз и рак печени [2], а с другой стороны сложностью в своевременной диагностике и отсутствии чётких критериев показателей нарушения функции печени у пациентов страдающих

неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) или алкогольной болезни печени [7, 8]. Отсутствие чётких и простых критериев для расчёта доз лекарственных препаратов больным с различной степенью печёночно-клеточной недостаточности является причиной высокой частоты нежелательных лекарственных реакций в данной группе больных [5, 3], кроме того, данные пациенты как правило получают комбинированную терапию, включающую >3-х препаратов. Что так же может привести к резкому росту нежелательных лекарственных реакций [1, 8]. Таким образом оптимизация фармакотерапии диффузных заболеваний печени важная задача современной клинической фармакологии.

Цель работы

Оценить влияние хронического вирусного гепатита С, неалкогольной жировой болезни печени (жирового гепатоза), алкогольной болезни печени (алкогольный фиброз) и первичного билиарного цирроза печени на активность системы ферментной биотрансформации лекарственных средств (CYP3A4 и CYP2C9) и необходимость изменения режима дозирования лекарственных средств у данной группы пациентов для индивидуализации фармакотерапии.

Материалы и методы

В исследование включено 50 пациентов; средний возраст больных составлял $48,6 \pm 9,85$ лет; мужчин — 35 человек (60%), женщин — 15 человек (40%), стратифицированные по верифицированному диагнозу на 5 групп: 1-я группа пациентов без патологии пе-

чение (контрольная группа) — 10 человек. 2-я группа пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (на основании эпидемиологических и клинических данных, определение показателей биохимии крови и наличие в сыворотке крови анти-HCV) и сопутствующей гипертонической болезнью — 10 человек. 3-я группа пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (жировой гепатоз печени) (на основании эпидемиологических и клинических данных, определение показателей биохимии крови) и сопутствующей гипертонической болезнью — 10 человек. 4-я группа пациенты с алкогольной болезнью печени (алкогольный фиброз) (на основании эпидемиологических и клинических данных, определение показателей биохимии крови стандартное ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, оценка по опроснику AUDIT составляла 8 и более баллов, употребление более 40 г этанола в сутки) — 10 человек, 5-группа пациенты с первичным билиарным циррозом печени (на основании эпидемиологических и клинических данных, определение показателей биохимии крови, стандартное ультразвуковое исследование (УЗИ) — 10 человек.

В начале у всех пациентов в группах были взяты биохимические показатели крови (в контрольной группе биохимические показатели крови были в пределах нормы).

Всем пациентам был проведён тест на наличие микроальбуминурии визуальными тест-полосками Микраль-Тест II. До взятия анализов на активность цитохромов всем пациентам за 48 часов (5 периодов $T_{1/2}$) отменялась лекарственная терапия. Все группы пациентов были стандартизированы по водно-солевой нагрузке.

Таблица 1

Биохимические показатели крови

Результаты лабораторных исследований	Вирусные гепатиты С	Алкогольная болезнь печени (алкогольный фиброз)	Неалкогольная жировая болезнь печени (жировой гепатоз)	Первичный билиарный цирроз печени
Гемоглобин, г/л	$102,4 \pm 7,72$	$118,2 \pm 9,85$	$147,2 \pm 8,21$	$124,8 \pm 7,54$
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$3,95 \pm 0,54$	$4,33 \pm 0,55$	$4,63 \pm 0,68$	$3,96 \pm 0,25$
Лейкоциты $\times 10^9/л$	$4,59 \pm 1,18$	$6,76 \pm 0,92$	$6,09 \pm 0,46$	$6,79 \pm 0,67$
Тромбоциты $\times 10^9/л$	$157,5 \pm 30,26$	$201,8 \pm 9,34$	$215,7 \pm 25,5$	$172,8 \pm 19,7$
Билирубин общий, мкмоль/л	$131,5 \pm 29,8$	$173,3 \pm 23,2$	$26,6 \pm 6,01$	$276,7 \pm 76,1$
АЛТ, ед/л	$81,7 \pm 16,49$	$74,5 \pm 15,8$	$71,1 \pm 7,48$	$105,7 \pm 15,95$
АСТ, ед/л	$70,9 \pm 12,77$	$94,5 \pm 17,75$	$64,6 \pm 3,68$	$70,8 \pm 14,44$
ЩФ, ед/л	$381,5 \pm 156,98$	$478,1 \pm 103,89$	$302,5 \pm 65,76$	$814 \pm 89,99$
Альбумин, г/л	$37,5 \pm 12,14$	$33,3 \pm 5,69$	$41,9 \pm 4,72$	$36,3 \pm 3,0$
ПТИ, %	$73,3 \pm 15,4$	$72,5 \pm 7,8$	$97,4 \pm 5,5$	$90,7 \pm 8,98$
Общий белок, г/л	$52,7 \pm 8,02$	$59,2 \pm 8,29$	$62,5 \pm 3,86$	$67,4 \pm 4,45$
Общий холестерин ммоль/л	$3,95 \pm 0,75$	$4,43 \pm 0,92$	$5,66 \pm 0,716$	$4,8 \pm 0,68$
Мочевина ммоль/л	$5,41 \pm 0,90$	$6,17 \pm 0,96$	$6,02 \pm 0,69$	$6,09 \pm 0,57$
Креатинин мкмоль/л	$109,1 \pm 9,24$	$105,6 \pm 8,47$	$105,3 \pm 7,81$	$101,8 \pm 7,54$

Всем пациентам активность системы цитохрома P450 CYP3A4 оценивалась на основании MEGX-теста. За основу была взята методика, предложенная Кукесом В.Г. и соавт. (2004). Концентрацию MEGX определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), с использованием хроматографа Shimadzu HPLC-10Avp с диодно-матричным детектором SPD-M10A (Shimadzu Co., Ltd., Kyoto, Japan), хроматографической колонкой SupelcoSil LC-18, через 15 минут после в/в введения лидокаина в дозе 1 мг/кг массы тела пациента. Оценка функционального состояния изофермента CYP2C9 цитохрома P450 проводилась при помощи методики количественного определения концентрации лозартана и его метаболита (EXP3174) с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектором (хроматографическая система Shimadzu LC-20) (Yasar U., 2002).

Результаты и обсуждения

У всех пациентов без патологии печени показатели активности системы цитохрома P450, изофермента CYP3A4 находились в физиологических значениях и были равны $69,9 \pm 9,369$ нг/мл. В результате исследования было выявлено что максимальное

снижение активности цитохрома CYP3A4 на 57%, по сравнению с контрольной группой, наблюдалось в группе пациентов, страдающих хроническим вирусным гепатитом С. В группах пациентов, страдающих циррозом печени в исходе первичного билиарного цирроза и алкогольным фиброзом печени снижение активности составило соответственно 43,5% и 39%. Наименьшее снижение активности цитохрома CYP3A4 наблюдалось в группе пациентов с жировым гепатозом печени и составило 33% по сравнению с контрольной группой [6] (рис. 1).

У пациентов без патологии печени показатели активности системы цитохрома P450 CYP2C9, рассчитанной по средней концентрации его метаболита EXP3174 в моче за 24 часа, составили $527,8 \pm 85,15$ нг/мл [4]. При проведении теста обнаружено, что максимальное снижение активности цитохрома CYP2C9 на 48%, по сравнению с контрольной группой, наблюдалось в группе пациентов, страдающих хроническим вирусным гепатитом С. Снижение активности в группе пациентов с циррозом печени в исходе первичного билиарного цирроза составило 41,2%, а в группах пациентов страдающих жировым гепатозом печени и алкогольным фиброзом печени снижение активности составило, соответственно, 23,4% и 20,5% (рис. 2).

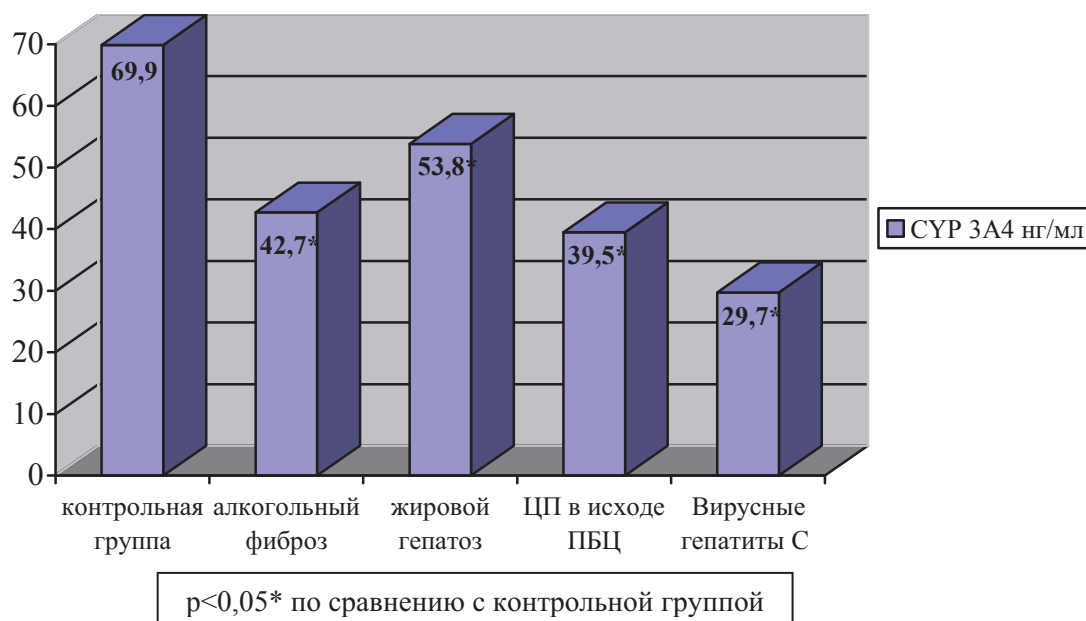


Рис. 1. Активность изофермента CYP3A4

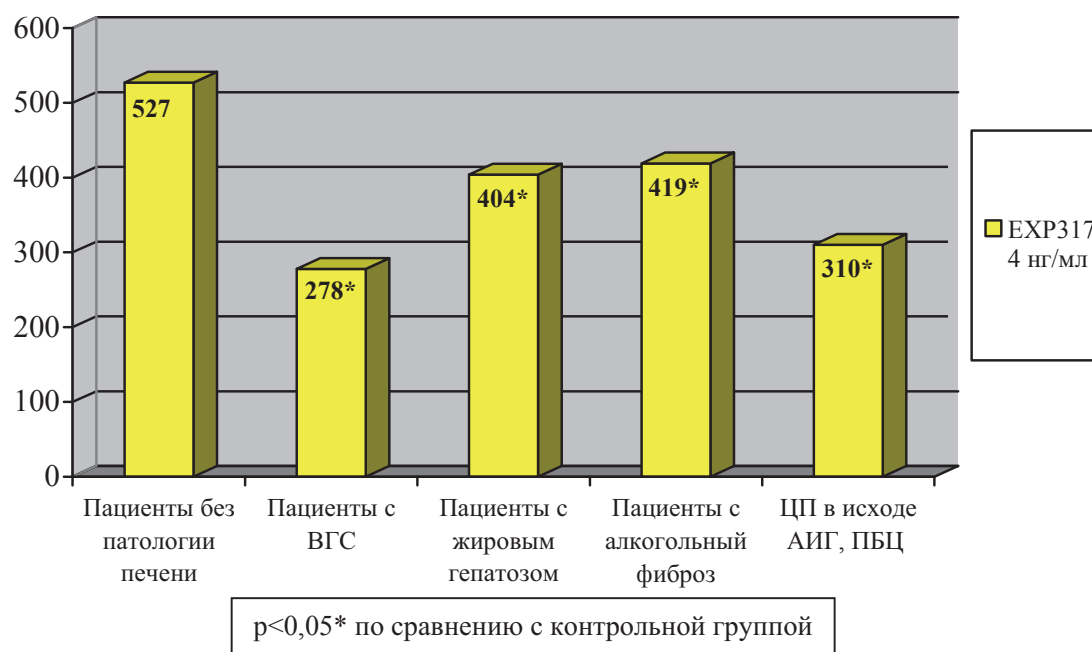


Рис. 2. Активность изофермента CYP2C9

Заключение

Таким образом можно констатировать выраженное снижение активности изофермента CYP3A4 и CYP2C9 у группы пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, пациентов с жировым гепатозом

печени, алкогольным фиброзом печени и первичным билиарным циррозом, что говорит о необходимости индивидуального подбора дозировок лекарственных препаратов в данной группе больных, метаболизирующихся через систему изофермента CYP3A4 и CYP2C9.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Кулес В.Г., Лепехин В.К., Петров В.И. Клиническая фармакология: национальное руководство. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. — с. 854 — 868.
2. Ивашкин В.Т. Оценка функционального состояния печени // Болезни печени и желчевыводящих путей / 2-е изд., испр. и доп. — М.:Изд. дом «М-Вести», 2005. — С. 66-84.
3. Калинина А.В., Хазанова А.И. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. Руководство для врачей — М.: Изд. Миклош, 2007. — 600 с.
4. Петров В.И., Рогова Н.В., Ледяев Я.М., Сердюкова Д.М. Изучение влияния длительной терапии производными сульфонилмочевины на емкость ферментной системы биотрансформации лекарственных средств в печени (изофермента CYP2C9) у больных сахарным диабетом типа 2 в Волгограде. Вестник ВолгГМУ. — 2010. — №2(34). — С. 14 — 18.
5. American gastroenterological association Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology 2002; Vol. 123, No. 5:1705—1725.
6. Craig D. et al. Hepatic Cytochrome P450 Enzyme Alterations in Humans with Progressive Stages of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Drug Metab Dispos. 2009 October; 37(10): 2087—2094.
7. Day C.P. Nonalcoholic fatty liver disease: current concepts and management strategies. Clin Med 6:19—25, 2006.
8. Jae S. Lee, R. Scott Obach, Michael B. Fisher. Drug Metabolising enzymes. Cytochrome P450 and other enzymes in drug discovery and development. 2003. 155, 173, 190.
9. Ryota Kikuchi, et al. Effect of Hepatitis C Virus Infection on the mRNA Expression of Drug Transporters and Cytochrome P450 Enzymes in Chimeric Mice with Humanized Liver. DMD November 2010 vol. 38 no. 11 1954-1961.
10. World Health Organization. Global status report on alcohol 2004. Geneva. 2004. — P. 1— 94.

Запретить нельзя разрешить

Малаев М.Г.

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

Резюме. В условиях дефицита финансовых средств, наиболее распространённой реакцией со стороны органов, отвечающих за финансирование, является стремление или к прямому сокращению финансирования, или к максимально возможному затруднению получения финансовых средств медицинскими организациями, участвующими в реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Вместе с тем желаемый результат можно получить и без использования запретительных мер.

Ключевые слова: финансирование медицинских организаций, обязательное медицинское страхование, федеральная контрактная система, закупки, стационар, ФЗ №44, формулярная система, ABC-анализ

Should not be allowed to ban

Malaev M.G.

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

Summary. Given the shortage of funds, the most common response from the authorities responsible for funding, or a desire to direct cuts in funding, or to the greatest possible difficulty obtaining funding medical organizations involved in the implementation of the program of state guarantees the provision of free medical care to citizens. However, the desired result can be obtained without the use of quarantine measures.

Keywords: funding medical organizations, compulsory health insurance, federal contract system, procurement, hospital, Federal Law №44, formulary system, ABC-analysis

Автор, ответственный за переписку:

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

Введение

Второй по значимости статьёй расходов медицинских организаций, созданных для оказания больным и пострадавшим медицинской помощи в стационарных условиях, являются расходы на приобретение лекарственных средств, используемые в процессе оказания медицинской помощи. Вокруг этого ассортимента лекарственных средств, приобретаемых за счёт бюджета или средств ОМС, идут постоянные дебаты в связи с регулярным появлением новых химических формул, обладающих не только особым фармакологическим действием, но и требующих всё более значительных финансовых ресурсов для реализации современных медицинских технологий. Всё это обуславливает необходимость создания инструментов, способствующих рациональному приобретению, а также использованию имеющихся лекарственных средств. В качестве таких инструментов во всём мире активно используются данные, полученные в результате фармакоэпидемиологических исследований и фармакоэкономического анализа. Однако в большинстве медицинских организаций отсутствуют специалисты, владеющие методологией и практикой проведения соответствующих видов исследований и анализа. В результате сложилась па-

радоксальная ситуация, характеризующаяся тем, что в условиях действия законов рыночной экономики процветает административно-командный стиль управления медицинскими организациями, активно использующий разного рода запреты, нарушение которых грозит применением экономических санкций.

Новеллой последних лет является появление в Федеральном законе от 21.11. 2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» двух статей, ограничивающих применение лекарственных средств при оказании медицинской помощи в рамках государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (далее — Программы госгарантий). Согласно п. 5 ст. 37 данного закона назначение и применение лекарственных препаратов, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, допускаются только по решению врачебной комиссии в случае наличия медицинских показаний. Согласно п. 2, ст. 80 при оказании в рамках программы госгарантий в стационарных условиях осуществляется обеспечение граждан лекарственными препаратами для медицинского применения, включёнными в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (далее — ПЖНВЛП). При оказании медицинской помощи в рамках Програм-

мы госгарантий и территориальных программ госгарантий не подлежат оплате за счёт личных средств граждан применение в соответствии со стандартами медицинской помощи лекарственных препаратов, включённых в ПЖНВЛП (п. 3, ст. 80). Назначение и применение по медицинским показаниям лекарственных препаратов, не входящих в ПЖНВЛП, возможно только в случаях их замены из-за индивидуальной непереносимости, а также по жизненным показаниям.

За не целевое использование медицинской организацией средств, перечисленных ей по договору на оказание и оплату медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию, медицинская организация обязана возратить в бюджет территориального фонда средства, использованные не по целевому назначению, а также уплатить штраф в размере 10 процентов от суммы нецелевого использования средств.

К медицинским организациям за нарушения, выявленные при проведении контроля объёмов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи, могут также применяться санкции за необоснованное назначение лекарственной терапии, в том числе за одновременное назначение лекарственных средств — синонимов, аналогов или антагонистов по фармакологическому действию.

Приобретение лекарственных средств, необходимых для оказания медицинской помощи, сопряжено с необходимостью соблюдения многочисленных требований, устанавливаемых Федеральным законом от 05.04.2013 № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» (далее — ФЗ №44). Учёт, хранение и использование приобретённых медицинской организацией лекарственных средств регламентируется Федеральным законом от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», а также множеством различных приказов, подлежащих неукоснительному исполнению.

В результате медицинские организации, участвующие в реализации Программы госгарантий, а также каждый медицинский работник по отдельности, оказались в плотном клубке запретов, препятствующих осуществлению профессиональной деятельности в виде оказания медицинской помощи больным. Наиболее ярким проявлением последствий запретительной политики явилось необходимость срочного введения нового порядка назначения наркотических и психотропных лекарственных препаратов (приказ Минздрава России от 20.12.2012 №1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учёта и хранения»). Однако изменение ситуации стало происходить только после прямого вмешательства Правительства и изме-

нения правил хранения наркотических средств в медицинских организациях.

Цель исследования

Целью настоящей работы явилось выработка предложений по оптимизации приобретения лекарственных средств медицинскими организациями, участвующими в реализации Программы госгарантий в условиях жёстких законодательно-нормативных и финансовых ограничений.

Методология

В качестве объекта исследования были использованы размещённые на Официальном сайте РФ для размещения информации о размещении заказов (далее — Портал госзакупок) данные о контрактах, заключённых медицинскими организациями муниципальной и областной форм собственности в период с 1 января по 31 марта 2014 года. В исследование были включены данные 388 медицинских организаций муниципальной или областной формы собственности, действующих на территории 16 областей и г. Москвы, входящих в состав Центрального федерального округа, руководители которых подписали в 1-ом квартале 2014 г. контракты на поставку лекарственных средств.

Результаты

При обработке данных о закупленных лекарственных средствах отмечается большое количество нарушений, допускаемых при оформлении карточек заключённых контрактов, в результате чего или вообще не удаётся идентифицировать закупленную продукцию в виде медикаментов, или удаётся идентифицировать только действующее вещество (далее — МНН) закупленных лекарственных средств (табл. 1).

Из представленных данных следует, что в результате проведённой работы удалось идентифицировать по МНН только часть закупленных лекарственных средств, стоимость которых составила 59,4% от суммы заключённых контрактов. Полностью в качестве товара удалось идентифицировать лекарственные средства со стоимостью, составляющей 28,9% от суммы, указанной в заключённых контрактах, а стоимость лекарственных средств, входящих в ПЖНВЛП и в стандарты медицинской помощи, составила всего 19,9% от суммы заключённых контрактов.

Можно отметить, что в Белгородской области данные о подписании контрактов в 1-ом квартале 2014 г. были размещены только одной медицинской организацией из 34 организаций, а медицинские организации г. Москвы практически полностью скрыли информацию о закупленной продукции.

Наименьший уровень доказанного целевого использования финансовых средств, затраченных на

приобретение медикаментов, отмечается в Смоленской области (8,1%) и в Тульской (9,0%) области. Возможно, что уровень доказанного целевого использования финансовых средств был бы и большим в случае правильного заполнения карточек заключённых контрактов.

Анализ данных в группе полностью идентифицированных в качестве товара лекарственных средств показал, что только 27,9% финансовых средств были направлены на закупку продукции отечественного производителя (табл. 2).

Из общего ряда выделяются медицинские организации Ивановской области, которые согласно размещённым на Портале госзакупок данным 92,8% финансовых средств потратили на приобретение импортируемых лекарственных средств, отличающихся значительно более высокой стоимостью единицы продукции по сравнению с продукцией отечественного производства.

Для определения оценки каждого лекарственного средства с точки зрения значимости финансовых расходов был проведён несколько модифицирован-

ный ABC-анализ всего ассортимента закупленных лекарственных средств, идентифицированных по МНН (табл. 3).

Согласно полученным данным 80% финансовых средств были направлены на приобретение лекарственных средств, созданных на основе всего 134 уникальных химических формул (МНН), из которых всего 99 входит как в ПЖНВЛП, так и в стандарты медицинской помощи. Можно обратить также внимание на то, что на приобретение всех 387 лекарственных средств, входящих как в ПЖНВЛП, так и в стандарты медицинской помощи, было потрачено всего 70,1% финансовых средств. Если предположить, что медицинские организации в общей массе ориентированы на приобретение лекарственных средств, в первую очередь необходимых для обеспечения деятельности медицинских работников, оказывающих медицинскую помощь, то именно ассортимент из 99 МНН является основным (базовым). Именно от обеспечения медицинских организаций в достаточном количестве этими лекарственными средствами зависит сама возможность оказания ме-

Таблица 1

Данные о стоимости лекарственных средств, включённых в контракты, подписанные в 1-ом квартале 2014 г.

Области	Сумма по контрактам (тыс. руб.)	Стоимость при идентификации до МНН (тыс. руб.)	Стоимость при идентификации до производителя (тыс. руб.)	Стоимость ЛС, входящих в ПЖНВЛП и в стандарты медпомощи (тыс. руб.)	% от суммы контрактов
Белгородская	888,0	888,0	282,9	0,0	0,0%
Брянская	14 982,9	6 117,2	3 858,4	3 820,7	25,5%
Владимирская	61 711,6	54 787,2	27 866,6	16 956,0	27,5%
Ивановская	29 910,1	14 098,1	5 809,8	5 001,5	16,7%
Калужская	74 328,1	63 716,1	35 175,4	25 937,5	34,9%
Костромская	10 533,1	4 417,9	1 556,3	1 224,1	11,6%
Курская	45 996,8	44 057,3	32 073,4	24 832,3	54,0%
Липецкая	115 948,3	87 332,1	40 480,3	28 290,9	24,4%
г. Москва	494 516,7	58 460,5	0,0	0,0	0,0%
Московская	814 328,9	478 838,8	308 262,4	208 239,8	25,6%
Орловская	97 443,2	82 289,2	18 053,2	13 774,6	14,1%
Рязанская	29 262,4	25 955,4	17 004,0	12 782,4	43,7%
Смоленская	52 515,6	30 580,8	7 322,6	4 249,9	8,1%
Тамбовская	49 362,5	33 432,9	7 569,4	5 271,2	10,7%
Тверская	144 225,3	88 184,5	24 956,4	22 590,3	15,7%
Тульская	283 302,5	232 523,0	50 602,0	25 608,7	9,0%
Ярославская	194 244,0	187 805,2	145 201,2	102 079,7	52,6%
ИТОГО	2 513 500,0	1 493 484,2	726 074,4	500 659,6	19,9%

Таблица 2

Данные о закупках лекарственных средств в зависимости от страны — производителя продукции

Названия строк	Кол-во торговых позиций	Количество единиц	Стоимость с НДС (тыс. руб.)	Средняя цена 1 единицы (руб.)
импорт	5586	1 582 441	523 354,2	330,73
отечественный производитель	2978	1 449 498	202 544,4	139,73
ИТОГО	8564	3 031 939	725 898,6	239,42

дицинской помощи большинству граждан в соответствии с Программой государственных гарантий.

С целью проверки данного утверждения проведён анализ ассортимента лекарственных средств, закупленных медицинскими организациями Московской области в течение последних 6 лет (табл. 4). В качестве источника информации использовались спецификации к заключённым контрактам, представленные медицинскими организациями, добровольно выразившими желание введения формулярной системы лекарственного обеспечения медицинской помощи. Данные о лекарственных средствах, закупленных на 2014 год, были получены из карточек контрактов, размещённых на Портале госзакупок. Сравнение производилось с лекарственными средствами (по МНН), включёнными в ПЖНВЛП согласно распоряжению Правительства РФ от 7.12.2011 №2199-р, а также с ассортиментом лекарственных средств, входящих в те или иные стандар-

ты медицинской помощи, утверждённые 795 приказами Министерства здравоохранения России.

Из представленных данных следует, что на протяжении последних лет ассортимент лекарственных средств, приобретаемых медицинскими организациями Московской области, постепенно уменьшается преимущественно за счёт лекарственных средств, не входящих в ПЖНВЛП.

За 6 лет медицинскими организациями Московской области были приобретены лекарственные средства, имеющие 1376 уникальных МНН. Средний ассортимент приобретаемых в течение года лекарственных средств составил 888 МНН, из которых 40,8% входят как в ПЖНВЛП, как и в стандарты медицинской помощи. Постоянно из года в год приобретались лекарственные средства в ассортименте из 529 МНН, из которых 268 МНН (50,7%) входят как в ПЖНВЛП, так и в стандарты медицинской помощи (табл. 5).

Таблица 3

Результаты АВС-анализа закупленного ассортимента лекарственных средств

Группа финансовых затрат	Кол-во МНН	% от стоимости лекарственных средств
группа «А» (80% от суммарной стоимости лекарственных средств)	134	80,0%
входит в ПЖНВЛП и в стандарты медпомощи	99	59,7%
не входит в ПЖНВЛП, но входит в стандарты медпомощи	19	8,7%
входит в ПЖНВЛП, но не входит в стандарты медпомощи	3	2,6%
не входит в ПЖНВЛП, не входит в стандарты медпомощи	13	9,0%
группа «В» (15% от суммарной стоимости лекарственных средств)	216	15,0%
входит в ПЖНВЛП и в стандарты медпомощи	115	8,5%
не входит в ПЖНВЛП, но входит в стандарты медпомощи	72	4,8%
входит в ПЖНВЛП, но не входит в стандарты медпомощи	2	0,2%
не входит в ПЖНВЛП, не входит в стандарты медпомощи	27	1,5%
группа «С» (5% от суммарной стоимости лекарственных средств)	641	5,0%
входит в ПЖНВЛП и в стандарты медпомощи	173	1,9%
не входит в ПЖНВЛП, но входит в стандарты медпомощи	235	1,8%
входит в ПЖНВЛП, но не входит в стандарты медпомощи	21	0,2%
не входит в ПЖНВЛП, не входит в стандарты медпомощи	212	1,1%

Таблица 4

Данные об ассортименте лекарственных средств (по МНН), закупленных медицинскими организациями Московской области

	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	1-й кв. 2014 г.
Всего МНН	1138 (100%)	1031 (100%)	892 (100%)	788 (100%)	717 (100%)	762 (100%)
входит в ПЖНВЛП и в стандарты медпомощи	411 (36,1%)	391 (37,9%)	367 (41,1%)	353 (44,8%)	328 (45,7%)	324 (42,5%)
входит в ПЖНВЛП, но не входит в стандарты медпомощи	29 (2,5%)	24 (2,3%)	21 (2,4%)	15 (1,9%)	15 (2,1%)	20 (2,6%)
не входит в ПЖНВЛП, но входит в стандарты медпомощи	369 (32,4%)	326 (31,6%)	280 (31,4%)	246 (31,2%)	221 (30,8%)	272 (35,7%)
не входит в ПЖНВЛП, не входит в стандарты медпомощи	329 (28,9%)	290 (28,1%)	224 (25,1%)	174 (22,1%)	153 (21,3%)	190 (24,9%)

Таблица 5

Данные о вариабельности приобретаемого ассортимента лекарственных средств

Количество лет, на протяжении которых закупалось лекарственное средство (по МНН)	Кол-во МНН	из них входит в ПЖНВЛП и в стандарты медпомощи
6 лет	529	268 (50,7%)
5 лет	152	58 (38,2%)
4 года	106	22 (20,8%)
3 года	127	28 (21,3%)
2 года	170	38 (22,4%)
1 год	292	29 (9,9%)
Всего	1376	442 (32,1%)

Помимо основного (базового) ассортимента лекарственных средств, составляющего 38,4% от общего ассортимента когда-либо приобретённых за 6 лет лекарственных средств, можно выделить переменный ассортимент, который ежегодно частично обновляется.

Обращает на себя внимание большое количество лекарственных средств (292 МНН), которые приобретались только однократно за шестилетний промежуток времени. Наиболее часто такая ситуация отмечалась в 2009 году (табл. 6).

Таблица 6

Данные о количестве лекарственных средств (по МНН), приобретённых однократно на протяжении 6 лет

Год	Количество однократно приобретенных лекарственных средств (по МНН)
2009г	131
2010г	55
2011г	34
2012г	8
2013г	10
2014г	54
ИТОГО	292

Среди однократно приобретённых лекарственных средств только 29 МНН (9,9% от общего количества МНН по этой группе) входят как в ПЖНВЛП, так и в стандарты медицинской помощи, а 162 МНН (55,5%) не включены ни в ПЖНВЛП, ни в стандарты медицинской помощи.

В состав базового для Московской области ассортимента лекарственных средств вошло 375 МНН из приобретённых в 1-ом квартале 2014 года всеми 388 медицинскими организациями ЦФО 387 МНН, входящих как в ПЖНВЛП, так и в стандарты медицинской помощи, на которые было потрачено всего 70,1% финансовых средств. В состав базового для Московской области ассортимента лекарственных средств вошли также 85 из 99 МНН из группы «А», на которые по результатам АВС-анализа приходится 59,7% затрат финансовых средств.

Таким образом, проведённое исследование позволяет говорить о том, что для управления финансовыми расходами медицинских организаций на приобретение лекарственных средств необходимо контролировать цены на медикаменты, действующим веществом которых являются 99 химических формул (МНН). Для обеспечения стабильной работы по оказанию медицинской помощи в соответствии с Программой госгарантий необходимо иметь на фармацевтическом рынке ассортимент продукции, доступный для медицинских организаций областной и муниципальной форм собственности, созданный на основе 387 химических формул (МНН).

В настоящее время у органов управления системой здравоохранения отсутствуют инструменты, позволяющие управлять ассортиментом приобретаемых медицинскими организациями лекарственных средств, адекватные имеющимся социально-экономическим условиям. Действующие нормативные документы не способны оказать прямого и существенного влияния на ассортимент приобретаемых медицинскими организациями лекарственных средств. Это обусловлено тем, что утверждаемый распоряжениями Правительства ПЖНВЛП предназначен для государственного регулирования цен, стандарты медицинской помощи предназначены для расчёта тарифов на оказание медицинской помощи, а федеральная контрактная система предназначена для обеспечения открытости информации о проводимых закупках продукции для государственных и муниципальных нужд. Не спасают положение ни попытки введения так называемого «лекарственного страхования», ни введения различного рода ограничительных перечней лекарственных средств, ни применение финансовых санкций.

Между тем имеющийся опыт применения формулярной системы обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях, свидетельствует, что именно данная система способна оказать влияние на оптимизацию ассортимента приобретаемых лекарственных средств [3]. Только влиянием этой системы, которая начала применяться с 2008 года, можно объяснить общее сокращение ассортимента лекарственных средств и стабилизацию процесса обновления ассортимента лекарственных средств (по МНН), приобретённых медицинскими организациями Московской области. За период с 2008 г. по 2012 г. помощь в связи с поступавшими просьбами о проведении анализа закупок лекарственных средств и подготовке проектов формуляров обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях, была оказана 131 муниципальному учреждению здравоохранения и 12 учреждениям ведомственного, областного и федерального подчинения. Всего за 5 лет было выполнено 289 анализов данных о закупленных меди-

каменгах, на основании результатов которых были созданы формуляры обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи. Помощь была оказана также 44 амбулаторно-поликлиническим учреждениям, оказывающим медицинскую помощь в условиях функционирования дневных стационаров.

Основными принципами деятельности формулярной системы обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи является не создание каких-либо дополнительных препятствий, проблем и запретов, а разрешение использования закупленных согласно требованиям нормативных документов лекарственных средств в соответствии с их фармакологическим действием и облегчение работы всех тех, кто задействован в системе обращения лекарственных средств.

Решение проблем, связанных с организацией закупок лекарственных средств медицинскими организациями, может быть обеспечено разработкой на федеральном уровне по всем основным классам МКБ-10 стандартов обеспечения лекарственными

средствами медицинской помощи, бесплатно оказываемой гражданам в соответствии с Программой госгарантий. В данный документ, по нашему мнению, необходимо включать лекарственные средства:

1. включённые главными специалистами Министерства здравоохранения России в стандарты медицинской помощи в качестве лекарственных средств, имеющих доказанную клиническую эффективность;
2. входящие в ПЖНВЛП;
3. имеющие цену, зарегистрированную российскими производителями.

Пример оформления подобного стандарта обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи, оказываемой по поводу проблем, обусловленных заболеваниями органов дыхания (класс X J00-J99), созданного на основе проведённого анализа заключённых 388 медицинскими организациями в 1-ом квартале 2014 года контрактов на поставку лекарственных средств, приведён в приложении 1.

Приложение 1

Стандарт обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи, оказываемой по поводу проблем, обусловленных заболеваниями органов дыхания (класс X J00-J99)

Фармакологическая группа	Международные непатентованные наименования	Лекарственная форма и дозировка
бета2-адреномиметик селективный	Сальбутамол	аэр.д/инг.дозир. 100 мкг/доза
		р-р д/инг. 1 мг/мл, амп. 2.5 мл
		таб.рет.п/о 7.23 мг
бронходилатирующее средство — фосфодиэстеразы ингибитор	Аминофиллин	р-р в/в введ. 24 мг/мл, амп. 10 мл
		р-р в/м введ. 240 мг/мл, амп. 1 мл
		таб. 150 мг
глюкокортикостероид	Дексаметазон	таб. 0,5 мг
	Преднизолон	таб. 5 мг
глюкокортикостероид для местного применения	Беклометазон	аэр.д/инг.дозир. 0.1 мг/доза
		аэр.д/инг.дозир. 250 мкг/доза
		аэр.д/инг.дозир. 50 мкг/доза
	Будесонид	пор.д/инг.дозир. 0.2 мг/доза
		р-р д/инг. 0.25 мг/мл
муколитическое средство	Амброксол	р-р д/инг. 0.5 мг/мл
		р-р перор. 7,5 мг/мл
		сир. 30 мг/10 мл
	Ацетилцистеин	сир. 30 мг/5 мл
		пор.д/приг.перор.р-ра 100 мг
противовоспалительное антибронхоконстрикторное средство	Фенспирид	пор.д/приг.перор.р-ра 200 мг
		сир. 2 мг/мл
антибактериальные, противомикробные, противогрибковые и противовирусные средства, указанные в стандарте обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи, оказываемой по поводу проблем, обусловленных некоторыми инфекционными и паразитарными болезнями		

Необходимо отметить, что документ имеет скрытые столбцы, являющиеся продолжением открытых столбцов, при раскрытии которых появляется возможность проведения экономических расчётов с целью выбора наиболее оптимального варианта использования ограниченных финансовых ресурсов (приложение 2). Расход действующего вещества на курс лечения может быть взят из данных, указанных в стандартах медицинской помощи, утверждённых приказами Министерства здравоохранения России, или определён в каждой медицинской организации на основании обработки данных, полученных из медицинских карт выписанных больных.

В случае отсутствия больных заболеваниями органов дыхания медицинская организация имеет право сократить ассортимент или вообще не планировать приобретение лекарственных средств для обеспечения медицинской помощи, оказываемой по поводу проблем, обусловленных заболеваниями органов дыхания. При наличии клинической необходимости и финансовых возможностей медицинская организация может практически вдвое увеличить ассортимент закупаемых лекарственных средств за счёт импортируемых лекарственных средств, включённых в стандарты медицинской помощи и имеющих зарегистрированную производителями цену (приложение 3).

Стандарты обеспечения лекарственными сред-

ствами медицинской помощи создаются в форме электронных таблиц, что позволяет резко увеличивать производительность труда всех сотрудников, занимающихся планированием, анализом или контролем на этапе подготовки технической документации для организации закупок лекарственных средств, а также расчётом тарифа на оплату медицинской помощи. Значительно упрощается и взаимодействие с поставщиками лекарственных средств, так как вся работа происходит в пределах единого информационного пространства. Единое информационное пространство создаётся за счёт использования официально утверждённых кодификаторов и классификаторов, содержащих стандартизированные тексты, вставляемые путём копирования в ячейки электронной таблицы. После проведения закупок не представляет труда вставить дополнительные столбцы и скопировать в них из представленных дистрибьюторами спецификаций торговые названия приобретённых лекарственных средств, а также фактическую цену приобретённого товара, количество, название фирмы-производителя и страны производства. В результате этого вместо исходного документа появится новый документ, так называемый «формуляр обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи» (далее — формуляр). Формуляр способен обеспечить не только открытость информации о лекарственных средствах, используемых в конкретной

Приложение 2

Информация, содержащаяся в скрытых столбцах стандарта обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи

Расход на курс лечения 1 больного	Расход на 1 6-го (руб.)	Кол-во доз в уп-ке	Минимальная зарегистрир. цена руб. (без НДС)	Рег цена 1 единицы или дозы (руб.)	Производитель, зарегистрировавший минимальную цену
	0,00	№1	47,40	47,40	ЗАО Алтайвитамины — Россия
	0,00	№10	187,10	18,71	ЗАО Пульмомед — Россия
	0,00	№30	154,90	5,16	ЗАО Пульмомед — Россия
	0,00	№10	17,28	1,73	ФГУП НПО Микроген МЗ РФ — Россия
	0,00	№10	33,25	3,33	ОАО Дальхимфарм — Россия
	0,00	№30	5,19	0,17	ОАО Биосинтез — Россия
	0,00	№50	22,67	0,45	ОАО ХФК Акрихин — Россия
	0,00	№100	31,84	0,32	ОАО ХФК Акрихин — Россия
	0,00	№1	260,40	260,40	ООО Натива — Россия
	0,00	№1	321,50	321,50	ООО Натива — Россия
	0,00	№1	191,70	191,70	ООО Натива — Россия
	0,00	№1	175,81	175,81	ЗАО Пульмомед — Россия
	0,00	№10	247,14	24,71	ЗАО Пульмомед — Россия
	0,00	№10	289,43	28,94	ЗАО Пульмомед — Россия
	0,00	№1	33,61	33,61	ЗАО Московская фармфабрика — Россия
	0,00	№1	28,44	28,44	ЗАО ЭКОлаб — Россия
	0,00	№1	38,58	38,58	ООО Розфарм — Россия
	0,00	№20	84,64	4,23	ОАО Марбиофарм — Россия
	0,00	№20	123,82	6,19	ОАО Марбиофарм — Россия
	0,00	№1	177,00	177,00	ОАО Фармстандарт — Лексредства — Россия

медицинской организации для оказания медицинской помощи, но и позволяет проводить персонализированный учёт лекарственных препаратов, применённых в процессе оказания медицинской помощи [4]. Вследствие наличия единого информационного пространства появляется возможность проведения

сплошного фармакоэпидемиологического ретроспективного исследования с целью выбора медицинских технологий, наиболее оптимальных с экономических и клинических позиций вариантов на основе анализа и проведения сравнительных исследований на большом массиве данных.

Приложение 3

Стандарт обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи, оказываемой в N-ской больнице по поводу проблем, обусловленных заболеваниями органов дыхания (класс X J00-J99)

Фармакологическая группа	Международные непатентованные наименования	Лекарственная форма и дозировка	
бета2-адреномиметик селективный	Сальбутамол	аэр.д/инг.дозир. 100 мкг/доза р-р д/инг. 1 мг/мл, амп. 2.5 мл таб.рет.п/о 7.23 мг	
	Формотерол	капс.пор д/инг. 12 мкг	
бронходилатирующее средство — фосфодиэстеразы ингибитор	Аминофиллин	р-р в/в введ. 24 мг/мл, амп. 10 мл р-р в/м введ. 240 мг/мл, амп. 1 мл таб. 150 мг	
бронходилатирующее средство (бета2-адреномиметик селективный+глюкокортикостероид местный)	Будесонид+Формотерол	пор.д/инг.дозир. 160 мкг+4,5 мкг/доза пор.д/инг.дозир. 320 мкг+9 мкг/доза	
		аэр.д/инг.дозир. 25 мкг+125 мкг/доза	
	Салметерол+Флутиказон	аэр.д/инг.дозир. 25 мкг+250 мкг/доза пор.д/инг.дозир. 50 мкг+250 мкг/доза	
глюкокортикостероид	Дексаметазон	таб. 0,5 мг	
	Метилпреднизолон	таб. 4 мг	
	Преднизолон	таб. 5 мг	
глюкокортикостероид для местного применения	Беклометазон	аэр.д/инг.дозир. 0.1 мг/доза аэр.д/инг.дозир. 250 мкг/доза аэр.д/инг.дозир. 50 мкг/доза сусп.д/инг. 800 мкг/мл	
		Будесонид	пор.д/инг.дозир. 0.2 мг/доза р-р д/инг. 0.25 мг/мл р-р д/инг. 0.5 мг/мл
			Амброксол
		Ацетилцистеин	
	м-холиноблокатор		Ипратропия бромид
		Тиотропия бромид	капс.пор д/инг. 18 мкг
противоаллергическое средство, стабилизатор мембран тучных клеток	Кромоглициевая кислота	аэр.д/инг.дозир. 5 мг/доза р-р д/инг. 10 мг/мл	
противовоспалительное антибронхоконстрикторное средство	Фенспирид	сир. 2 мг/мл таб.п/пл/о 80 мг	
антибактериальные, противомикробные, противогрибковые и противовирусные средства, указанные в стандарте обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи, оказываемой по поводу проблем, обусловленных некоторыми инфекционными и паразитарными болезнями			

Примечание: цветом выделены импортируемые лекарственные средства.

Выводы

1. При оформлении карточек заключённых контрактов, размещаемых на Портале госзакупок, отмечается множество нарушений, в результате чего затрудняется идентификация закупленных лекарственных средств.
2. Стоимость идентифицированных лекарственных средств, входящих как в ПЖНВЛП, так и в стандарты медицинской помощи, составила всего 19,9% от суммы заключённых контрактов.
3. Удельный вес стоимости лекарственных средств, производимых на российских предприятиях, составил всего 27,9% от общей стоимости закупленных лекарственных средств.
4. Для управления финансовыми средствами, направляемыми медицинскими организациями на приобретение лекарственных средств, необходимо на государственном уровне контролировать цены на медикаменты, действующим веществом которых являются 99 химических формул.
5. Для обеспечения стабильной работы по оказанию медицинской помощи в соответствии с Программой госгарантий необходимо иметь на фармацевтическом рынке ассортимент продукции, доступный для медицинских организаций областной и муниципальной форм собственности, созданный на основе 387 химических формул.
6. Формулярная система обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях, может явиться инструментом, способствующим повышению экономической эффективности ограниченных финансовых средств за счёт приобретения клинически наиболее эффективных лекарственных средств, но обладающих наименьшей стоимостью.

Литература

1. Федеральный закон от 29.11.2010 №326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации», п. 9, ст. 39.
2. Постановление Правительства РФ от 29.03.2014 №249 «О внесении изменений в Правила хранения наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров».
3. Малаев М.Г. Аудит закупок лекарственных средств для Московской области: 2008 – 2012 гг. Качественная клиническая практика, №1, 2013 г. стр. 58-69.
4. Малаев М.Г. Стандарты медицинской помощи утверждены. Что с ними делать? Качественная клиническая практика, №3, 2013 г., стр. 43-51.

История обезболивания

Сычѳв Д.А.¹, Герасимова К.В.²

¹ — Кафедра клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования, г. Москва

² — Кафедра общественного здравоохранения и профилактической медицины Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова, Москва

Автор, ответственный за переписку:

Сычѳв Дмитрий Алексеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО; тел. +7(495)915-30-04; e-mail: dimasychev@mail.ru

Наркотические и не наркотические анальгетики. Не многие растения имеют такое влияние на наше общество и культуру, как мак. Он является источником застывшего млечного сока (опия), обладающего анальгетическим действием. Активное вещество опия — морфин, был получен в чистом виде парижским аптекарем Луи Шарлем Деросне (1780-1840 гг.). Деросне не осознавал значимость того, что он сделал и не продолжил исследования фармакологической активности полученного вещества. Поэтому право выделения морфина принадлежит Фридриху Сертюнеру, который не только выделил морфин в 1804 г., но и показал, что морфин вызывает сон у собак. Именно Ф. Сертюнер назвал его морфиум по имени бога сновидений в греческой мифологии — Морфея (Μορφεύς или Μορφέας), сына Гипноса, бога сна. Затем Сертюнер испытал морфин на себе и своих друзьях, осуществляя при этом «отработку» доз. Такой эксперимент можно расценивать как I фазу клинических испытаний, в которых также, как и в эксперименте Сертюнера, последовательно исследуются разные дозы лекарственных средств для выбора оптимального режима дозирования. Широкое распространение морфин получил лишь после изобретения инъекционной иглы в 1853 году. Полный синтез морфина осуществлен лишь в 1952 году Робертом Вудвордом, но его длительность и сложность (первоначально было включено 17 стадий) делает нецелесообразным его коммерческую реализацию. В настоящее время предложено несколько различных методов синтеза, но природный морфин по-прежнему дешевле синтетического.

Выделение из растений отдельных веществ имело колоссальное значение для фармакологии. Во-первых, это «открыло» новый путь создания лекарственных средств: модификация химической структуры выделенного соединения. Во-вторых, знание структуры отдельно выделенных веществ помогло рецепторной теории действия лекарств. В-третьих, использование «чистых» веществ позволяет эффективнее подбирать дозу лекарств, что позволяет быстрее достигнуть терапевтического эффекта и снизить риск развития нежелательных лекарственных реакций. До этого, лечение представляло собой, выражаясь современным языком, полипрагмазию (необоснованное назначение большого количества лекарственных средств), которое заключалось в применении сложных микстур, сборов, порошков без учёта возможностей взаимодействия компонентов. В настоящее время стало ясно что межлекарственное взаимодействие (фармацевтиче-

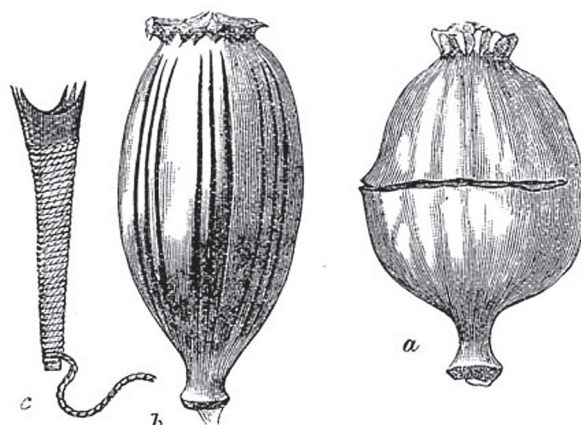


Fig. 2.—Opium Poppy Capsules, &c., $\frac{3}{4}$ natural size. a, capsule showing mode of incision practised in Turkey; b, capsule as incised in India; c, nushtur, or instrument used in India for making the incisions. Drawn from specimens in the Museum of the Pharmaceutical Society of Great Britain.

ское, фармакокинетическое, фармакодинамическое) может в значительной степени влиять как на эффективность, так и на безопасность фармакотерапии.

С выделением морфина начинается расцвет эпохи выделения «чистых» веществ. Мейснер (1792-1853 гг.) ввёл в обиход слово «алкалоид». Вместе с Джозефом Кавентоу (1795-1877 гг.) он выделил вератрин из семян чемерицы в 1818 году и колхицин из крокуса в 1819 г. Кавентоу, обучавшийся фармакологии в Париже, в дальнейшем сотрудничал с Пьером Джозефом Пеллетьером (1788-1842 гг.) при выделении стрихнина из чилибухи (рвотный орех), кофеина и хинина из хининовой коры. Пеллетьер в свою очередь работал с Жаном Батистом Андре Дюма в выделении тебаина из опия (1833 г.). Пеллетьер так же работал с Франсуа Магендье при выделении эметина из ипекакуаны в 1822 году. Филипп Лоунз Гейгер (1785-1836 гг.) и Анри Жермен Гесс (1802-1850 гг.) в 1833 году в Гейдельберге выделили атропин из Белладонны лекарственной (*Atropa belladonna*), аконит из Аканта. В 1860 году кокаин был выделен из листьев коки Альбертом Ниманном (1840-1921 гг.).

Химическая структура морфина не была расшифрована до 1952 года. Тем не менее, английский химик Роберт Робинсон (1886-1975 гг.) первым предложил возможную структуру морфина в 1923 году, основываясь на химических свойствах морфина. Робинсон получил Нобелевскую премию по химии в 1947 году. В последнее время, с помощью рентгеновской кристаллографии была показана точная структура морфина,

которая не много отличалась от той, которую предложил Робинсон.

Опий и его алкогольный экстракт были дешевле алкоголя на протяжении большей части XIX века. Опиум широко применялся в Европе. В 1880 году опий-содержащие продукты стали популярны среди женщин «для снятия напряжения». Тем не менее, Александр Вуд впервые стал использовать морфин для подкожного введения у больных с заболеваниями суставов. Гражданская война в США привела к широкому использованию морфина для подкожных инъекций в качестве обезболивающего средства у раненых. При этом первым, кто предложил использовать морфин в качестве анальгетика был Клод Бернар, в 1846 году. Со времени начала применения морфина, появилась проблема формирования зависимости от этого препарата. Так, Зигмунд Фрейд предложил использовать кокаин для лечения морфиновой зависимости. А в 1898 году Генрих Дресер представил героин, как альтернативу морфина, рекламируя его более мощный и менее вредный препарат. Героин был впервые синтезирован Алдером Райтом путём «модификации» химической структуры морфина. Однако, время рассудило по-другому: героин стал более широко использоваться в качестве наркотического средства и в наше время, а морфин до сих пор используется в качестве лекарственного препарата при выраженных болевых синдромах. С 80-х годов XIX века идёт активное изучение салицилатов, как полученных синтетически, так и выделенных из коры Ивы, в качестве так называемых ненаркотических анальгетиков. В 1886 г. химиком Ненцке синтезируется фенилсалицилат (салол), который был создан целенаправленно: разрушаясь в желудочно-кишечном тракте до салициловой кислоты и фенола, оказывает одновременно обезболивающее и антисептическое действие. Это была первой попыткой «конструирования» пролекарств, которые в организме превращаются в активные соединения. Пролектарства активно создаются сейчас и широко применяются в клинической практике (гипотензивное средство эналаприл в организме человека превращается в активное соединение эналаприла), а создание таких препаратов получил название «салоловый принцип». В 1987 г. настоящим прорывом в фармакологии анальгетиков был синтез Гофманом совместно с Дресером первого «чистого» ненаркотического обезболивающего средства — ацетилсалициловой кислоты путём модификации «химической» структуры салицилатов, выделенных из ивы. Она с 1899 г. стала выпускаться фирмой Байер в качестве лекарства под торговым названием Аспирин, который с 1915 г. стал выпускаться в виде таблеток. С этого времени ацетилсалициловая кислота стала наиболее активно изучаемым лекарственным средством: до сих пор открывают новые фармакологические эффекты этого соединения такие как антиагрегантное и противоопухолевый эффекты. Хотя механизм действия ацетилсалициловой кислоты, заключающийся в блокаде синтеза простагландинов, был открыт гораздо позже Вейном в 60-х годах XX-го века, за что в 1982 г. им была получена Нобелевская премия. Однако, параллельно активно проводился синтез новых производных морфина: меперидина, метадона, бупренорфина. Эти препараты обладали мощным обезболивающим действием, при этом в меньшей степени вызывали формирование зависимости.

Средства для наркоза. Хирургические операции в качестве методов лечения болезней использовались с момента зарождения человечества. Об этом свидетельствуют найденные первобытные черепа со следами трепанации. До середины XX века все хирургические вмешательства проходила без

анестезии. Врачи пытались использовать различные препараты, чтобы ослабить болевые ощущения пациентов во время операций: начиная с мака и заканчивая отваром белены, который был описан ещё в трудах Цельса. Кроме операций, на протяжении сотен лет, обычной практикой лечения болевых ран и травм было обливание их кипящим маслом с целью прижигания, что приносило ещё больше страдания больным. Амброси Паре в начале XVI века был первым, кто высказал сомнения о пользе этого метода лечения. Будучи армейским хирургом, он отказался от использования масла. Он провёл ночь в окружении раненых, которым не использовал кипящее масло. На следующее утро, он был удивлён тому, что состояние раненых было лучше, чем у тех, чьи раны прижгли кипящим маслом. Этот случай также можно расценивать как контролируемое клиническое исследование.

Пристли в 1776 году впервые синтезировал оксид азота (а точнее, закись азота) или, как его ещё называют, веселящий газ. Несколько лет спустя он обнаружил у веселящего газа обезболивающие свойства. Другой химик Корнишман Дейви (1778-1829 гг.) сделал в 1799 г. предположение о том, что закись азота, может быть использована в ходе хирургических операций для обезболивания. Ещё один химик, являвшийся одно время ассистентом Дейви, Майкл Фарадей (1791-1867 гг.), отметил обезболивающие свойства другого газа, эфира. В 1818 г., он писал: *«Когда пары эфира смешанные с воздухом вдыхаются, он производит действие, аналогичное закиси азота»*. Но, впервые эфир был получен в Германии, Валерием Кордусом (1514-1544 гг.), в посмертно опубликованных трудах которого был описан метод получения эфира. Тем не менее, до 1840 года эти газы не применялись в хирургических операциях. Кроме того, Церковь выступала против применения анестезии во время родов. В 1842 году, В. Кроуфорд Лонг применил эфир у пациента, когда удалял опухоль шеи. 10 декабря 1844 года, зубной врач, Хорас Уэллс, увидел представление фокусника, который публично демонстрировал действие веселящего газа при его вдыхании. Под впечатлением от увиденного, на следующий день он провёл удаление зуба у своего пациента, который предварительно вдыхал веселящий газ. В последствии Уэллс использовал веселящий газ для наркоза постоянно в своей практике. Термин «наркоз» был введён Оливером Венделом Холмсом в 1846 году, основываясь на накопленном ранее опыте. Ещё один анестезирующий газ, хлороформ, был открыт в 1831 году. В 1847 он был опробован Симпсоном на животных и на людях в Эдинбурге. Примерно в это же время, выдающийся хирург Н.И. Пирогов совместно с А.М. Филамофитским провёл экспериментальное изучение действия эфира и хлороформа на организм животных. С учётом негативного отношения Церкви к анестезии, Симпсон опубликовал своё предположение что Бог использовал наркоз, чтобы усыпить Адама, когда он удалял его ребро, из которого создал Еву. Хлороформ впоследствии был использован при родах королеву Виктории.

Первое средство для внутривенного наркоза — препарат гедонал было открыто Кравковым Н.П. (1865-1924 гг.), который совместно с хирургом С.П. Фёдоровым испытал его в клинических условиях. С этого времени наркоз стал широко использоваться, что послужило толчком к развитию и совершенствованию хирургии. Хотя понимание механизма развития наркоза пришло только через полвека, благодаря работам по мембранной теории наркоза, сформулированной Овертона. Понимание этих механизмов позволило в дальнейшем усовершенствовать методику контроля за проведением наркоза.

Использование препарата ЯКВИНУС® (тофацитиниб) для лечения ревматоидного артрита

Компания Pfizer Inc. заявила, что более 10 тезисов были приняты к презентации на ежегодном конгрессе Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2014 года (11-14 июня, Париж, Франция), семь из них посвящены дальнейшему изучению профиля безопасности применения препарата ЯКВИНУС® (тофацитиниб) для лечения умеренно выраженного и тяжелого активного ревматоидного артрита. В частности, доклад «Интегрированный анализ по вопросам безопасности применения тофацитиниба в рамках клинических исследований по ревматоидному артриту с общей экспозицией 12 664 пациенто-лет», был представлен в виде устного доклада на сессии (OP0154) 13 июня 2014 г. в 11:30 по центрально-европейскому летнему времени. Данный анализ включает данные по безопасности применения препарата ЯКВИНУС® (тофацитиниба цитрат) у больных, включённых в клинические исследования фазы II, III и открытые длительные расширенные исследования при ревматоидном артрите. Анализ охватывает 5 671 пациента с медианой 2,4 года, включая более 500 пациентов, наблюдавшихся в течение более четырех лет.

«Компания Pfizer с гордостью демонстрирует продолжение изучения препарата ЯКВИНУС® (тофацитиниба цитрат) с фокусом на изучение его профиля риск/польза при применении для лечения ревматоидного артрита — болезни, от которой страдают более 23 миллионов человек во всем мире», — заявил доктор Стивен Романо, глава группы глобального развития медицинских препаратов подразделения глобального инновационного фармацевтического бизнеса компании Pfizer.

В настоящее время препарат ЯКВИНУС® (тофацитиниб) одобрен более чем в 20 странах для лечения пациентов с умеренно выраженным и тяжёлым активным ревматоидным артритом, у которых наблюдался неадекватный ответ на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Совсем недавно Министерство здравоохранения Канады одобрило применение препарата ЯКВИНУС® (тофацитиниба цитрат) в дозировке 5 мг два раза в день в комбинации с метотрексатом для уменьшения признаков и симптомов ревматоидного артрита у взрослых пациентов с умеренно выраженным и тяжёлым активным ревматоидным артритом, у которых наблюдались неадекватный ответ на метотрексат или его непереносимость. В случае непереносимости метотрексата врачи могут рассматривать применение препарата ЯКВИНУС® (тофацитиниб) в монотерапии. Документы для получения одобрения на применение препарата ЯКВИНУС® (тофацитиниб) для лечения, умеренно выраженного и тяжелого ревматоидного артрита находятся на рассмотрении в регуляторных органах еще более 35 стран. В Европе ЯКВИНУС® (тофацитиниб) одобрен в России, Швейцарии и Турции; компания Pfizer работает над следующими шагами, необходимыми для повторной подачи заявки в Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА).

К представлению в виде докладов на ежегодном конгрессе EULAR 2014 были также приняты следующие тезисы, посвященные дальнейшему изучению профиля эффективности и безопасности препарата ЯКВИНУС® (тофацитиниб):

Безопасность и эпидемиология

- Тофацитиниб, ингибитор Янус-киназы: анализ случаев злокачественных опухолей в рамках клинической программы по ревматоидному артриту». Мариетт Кс., Кертис Дж.Р., Ли Э.Б. и другие авторы [THU0147; 12 июня 2014 г., 11:45; стендовые доклады].
- Тофацитиниб, ингибитор Янус-киназы: анализ случаев злокачественных опухолей у пациентов из Японии в рамках клинической программы по ревматоидному артриту». Танака Й., Такеюки Т., Яманака Х. и другие авторы [THU0148; 12 июня 2014 г., 11:45; стендовые доклады].
- Связь изменений среднего значения лабораторных параметров безопасности с уровнем С-реактивного белка на исходном уровне и на неделе 12 у пациентов с ревматоидным артритом, получающих тофацитиниб». Стрэнд В., Айзекс Дж. Д., Бил Дж. и другие авторы [THU0145; 12 июня 2014 г., 11:45; стендовые доклады].
- Оценка воздействия тофацитиниба на скорость клубочковой фильтрации у пациентов с активным ревматоидным артритом». Кремер Дж., Кивиц А.Дж., Саймон-Кампос Дж.А. и другие авторы [THU0126; 13 июня 2014 г., 11:45; стендовые доклады].
- Изменения в субпопуляциях Т и В лимфоцитов при применении тофацитиниба не переносятся с неклинических видов на людей». Болл Д.Дж., Кавабата Т., Фогел В.М. и другие авторы [AB0474; только тезисы из книги].
- Контекстуализация конечных точек безопасности в программе разработки применения тофацитиниба для лечения ревматоидного артрита (РА): В сотрудничестве с Регистром консорциума исследователей Северной Америки (CORRONA)». Гейер Дж., К.Е. Сондерс, Джи Рид Дж. [AB1057; только тезисы из книги].

Эффективность

- Эффективность применения тофацитиниба в виде монотерапии в сравнении с метотрексатом по оценке пациентов в рамках двухлетнего клинического исследования фазы 3 у пациентов с ревматоидным артритом, ранее не получавших метотрексат». Алтен Р.Е., Стрэнд В., Флейшман Р. и другие авторы. [OP0152; 13 июня 2014 г., 11:10; устная презентация].

Применение модифицированной формы один раз в день у здоровых добровольцев

- Фармакокинетика, биодоступность и безопасность применения модифицированной формы тофацитиниба один раз в день у здоровых добровольцев». Ламба М., Ванг Р., Флетчер Т. и другие авторы [THU0143; 12 июня 2014 г., 11:45; стендовые доклады].

Фармакоэкономические показатели

- Примерные медицинские расходы среди пациентов с ревматоидным артритом, проходящих лечение тофацитинибом, оральным ингибитором Янус-киназы». Рендас-Баум Р., Косински М., Сингх А. и другие авторы [FRI0178; 13 июня 2014 г., 11:45; стендовые доклады].

Данные по безопасности, собранные в рамках всей программы по применению препарата ЯКВИНУС® (тофацитиниб) для лечения ревматоидного артрита включают данные о других серьезных инфекциях, в том числе туберкулез и опоясывающий герпес (herpes zoster); злокачественные опухоли, лимфомы, перфорации ЖКТ; снижение числа нейтрофилов и лимфоцитов; повышение уровня ферментов печени; повышение уровня липидов.

Наиболее часто наблюдаемыми серьезными нежелательными явлениями были серьезные инфекции. Наиболее часто сообщалось о следующих нежелательных явлениях: инфекции верхних дыхательных путей, головные боли, диарея и назофарингит.

Яквинус® (тофацитиниб цитрат): информация для пользователей, одобренная регуляторными органами РФ

Тофацитиниб одобрен в более чем 20 странах мира для лечения умеренных и тяжелых форм ревматоидного артрита. Торговое название тофацитиниба в РФ — Яквинус®, выпускается в форме таблеток по 5 мг и 10 мг, одобрен для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

ЯКВИНУС® — это рецептурный препарат, относящийся к классу ингибиторов Янус-киназы (JAK) Данные о безопасности и эффективности препарата Яквинус для пациентов с гепатитом В или С отсутствуют.

- ЯКВИНУС® не показан пациентам, страдающим тяжёлыми заболеваниями печени.
- Данные о безопасности и эффективности препарата ЯКВИНУС® у детей отсутствуют.

Важная информация по безопасности

- Препарат ЯКВИНУС® может снижать защитную функцию иммунной системы в борьбе с инфекциями. У ряда пациентов в период приёма препарата были диагностированы серьезные инфекционные заболевания, в том числе туберкулез, а также бактериальные, вирусные, грибковые инфекции, которые могут носить системный характер. У некоторых пациентов эти заболевания привели к летальному исходу. До начала приёма препарата необходимо пройти обследование на туберкулез. В ходе приёма препарата необходимо тщательно отслеживать появление симптомов туберкулеза и других инфекционных заболеваний. Людям с любой инфекцией нельзя начинать приём препарата ЯКВИНУС®, не получив одобрения лечащего врача.
- Приём препарата ЯКВИНУС® может повысить риск развития некоторых форм онкологических заболеваний, поскольку препарат оказывает влияние на иммунную систему организма. У пациентов, участвующих в клинических исследованиях с применением препарата ЯКВИНУС®, наблюдались злокачественные новообразования.
- Следует оценить соотношение рисков и пользы терапии до начала применения препарата ЯКВИНУС® у пациентов с хроническими или рецидивирующими инфекциями, у людей, имевших контакт с больными туберкулезом, у пациентов с серьезными или оппортунистическими инфекциями в анамнезе, у людей, проживавших в областях, эндемичных по туберкулезу или микозам, или путешествовавших в эти области, а также у людей с повышенным риском развития инфекции.

- В клинических исследованиях с применением препарата ЯКВИНУС® наблюдалась реактивация вирусов, включая вирус герпеса (herpes zoster).
- Следует избегать применения живых вакцин вместе с препаратом ЯКВИНУС®. До начала терапии препаратом ЯКВИНУС® рекомендовано провести необходимую вакцинацию в соответствии с рекомендациями по вакцинации.
- У некоторых людей, принимавших ЯКВИНУС® вместе с некоторыми другими препаратами для профилактики отторжения пересаженной почки, наблюдался неконтролируемый рост числа лейкоцитов (посттрансплантационная лимфопрлиферация, вызванная вирусом Эпштейна-Барра).
- При приёме препарата ЯКВИНУС® у пациентов может возникнуть перфорация желудка или кишечника. Это чаще всего происходит у людей, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), кортикостероиды или метотрексат. Пациентам необходимо незамедлительно сообщить своему лечащему врачу о таких симптомах, как высокая температура, постоянная боль в области живота или изменения в работе пищеварительной системы.
- Приём препарата ЯКВИНУС® может вызывать изменение лабораторных показателей, включая снижение числа клеток крови, а также повышение активности печеночных ферментов и уровня холестерина. Необходимо сделать анализ крови до начала терапии препаратом ЯКВИНУС® и наблюдать за развитием побочных эффектов во время терапии. Нормальный уровень холестерина важен для обеспечения нормальной работы сердца. В случае изменения уровня клеток крови или активности печени может потребоваться отмена терапии.
- ЯКВИНУС® не показан пациентам, страдающим тяжёлыми заболеваниями печени.
- Пациентки, которые планируют беременность или уже беременны, должны сообщить об этом лечащему врачу.

Данные о возможном вреде препарата для плода отсутствуют. Для выявления негативных последствий приёма препарата ЯКВИНУС® беременными женщинами ведётся специальный регистр учёта.

- Если пациентка планирует кормить грудью или уже кормит, пациентка и лечащий врач должны совместно решить, принимать ли ей ЯКВИНУС® или кормить грудью. Препарат ЯКВИНУС® противопоказан в период грудного вскармливания.
- У носителей вирусов гепатита В или С при приёме препарата ЯКВИНУС® возможна активация вирусов. Следует сделать анализ крови до назначения препарата и в течение его приёма.
- Среди часто наблюдаемых побочных эффектов отмечаются инфекции верхних дыхательных путей (простудные заболевания, синуситы), головные боли, диарея, заложенность носа, боль в горле и насморк (назофарингит).

Полную инструкцию по применению препарата ЯКВИНУС®, включая особое предупреждение и информацию о лекарственном средстве для пациента, можно получить, пройдя по ссылке: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/InstrImgMZ.aspx?isNew=1&idReg=140354&page=1&isOld=0&t=c28142bf-f38d-4349-a862-d9906a38d63c>

Кукес Владимир Григорьевич — к 80-летию со дня рождения

От редакции

8 сентября 2014 г. исполняется 80 лет со дня рождения Владимира Григорьевича Кукеса.

Кукес Владимир Григорьевич (1934 г.р., уроженец г. Ленинграда) — доктор медицинских наук с 1970 г., профессор с 1974 г., член-корреспондент РАМН с 1993 г., академик РАМН с 1999 г., заслуженный деятель науки РФ с 1995 г., академик РАН (с 2014 г.), заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, директор Центра клинической фармакологии НЦ ЭСМП Министерства здравоохранения РФ.



В.Г. Кукес родился 8 сентября 1934 г. в г. Ленинграде в семье служащих. В 1957 г. окончил лечебный факультет I-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова. С 1961 по 1964 гг. прошёл аспирантуру на кафедре пропедевтической терапии у зав. кафедрой В.Х. Василенко. С 1961 по 1960 гг. прошёл курсы повышения квалификации по клинической фармакологии у Б.Е. Вотчала в Центральном институте усовершенствования врачей (ныне Российской академии последиplomного образования). Свою профессиональную деятельность В.Г. Кукес начал в качестве врача Магаданской областной больницы (1957-1960 гг.), куда был направлен по распределению после окончания института. После защиты кандидатской диссертации работал ассистентом кафедры пропедевтической терапии 1964-1971 гг. I-ММИ им. И.М. Сеченова под руководством И.И. Сивкова. В 1979 г. — В.Г. Кукес, возглавив отдел клинической фармакологии I-ММИ им. И.М. Сеченова, создал экспериментальный курс клинической фармакологии, который в дальнейшем был реорганизован в 1985 г. в кафедру клинической фармакологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, которую он возглавляет по настоящее время.

В.Г. Кукес является одним из основоположников клинической фармакологии в России. В 1971 г. по его инициативе в I-ом ММИ им. И.М. Сеченова был организован отдел клинической фармакологии, который явился первым подразделением клинической фармакологии в СССР. Под руководством

В.Г. Кукеса были созданы учебные программы и методические разработки по преподаванию этой дисциплины в медицинских ВУЗах страны, написаны учебник «Внутренние болезни» (1981, 1986) на русском и испанском языках, учебник для лечебных факультетов «Клиническая фармакология», который выдержал 5 переизданий (1991, 1999, 2003, 2006, 2008, 2014), учебник для фармацевтических факультетов «Клиническая фармакология и фармакотерапия» (2003, 2008, 2013), Практикум по клинической фармакологии (2011, 2013), подготовлено «Положение о специалисте — клиническом фармакологе».

Под руководством В.Г. Кукеса выполнено 25 докторских и более 113 кандидатских диссертаций. Некоторые из его учеников возглавляют ведущие кафедры страны и ближнего зарубежья, работают клиническими фармакологами во многих странах СНГ. В.Г. Кукес подготовил блестящую плеяду учеников, в число которых входят доктора медицинских наук, профессора — Стародубцев А.К., Цой А.Н., Ших Е.В., Раменская Г.В., Журавлева М.В., Сулейманов С.Ш., Сычев Д.А., Сереброва С.Ю., Лазарева Н.Б., Игонин А.А. и многие другие, под руководством которых подготовлены и защищены более 60 кандидатских и 10 докторских диссертаций. Среди специалистов, подготовленных В.Г. Кукесом и его учениками, есть граждане стран ближнего (страны СНГ) и дальнего зарубежья (Китай, Тайвань, Иран, Марокко).

Основные научно-исследовательские работы В.Г. Кукеса носят фундаментально-прикладной характер и посвящены наиболее приоритетным проблемам клинической фармакологии. Впервые в стране им предложено изучение комплексных вопросов клинической фармакологии, включающее исследование фармакокинетики, фармакодинамики, взаимодействия и побочного действия лекарственных средств, разработаны и внедрены методы определения концентрации отечественных и зарубежных лекарственных средств в различных биологических средах организма, доказана необходимость проведения острого лекарственного теста для подбора эффективной и безопасной дозы препарата,

прогнозирования его клинического эффекта и риска возможного побочного действия. Под его руководством и при непосредственном участии впервые в стране стали изучаться метаболизм и биоритмология лекарственных средств, методы гено- и фенотипирования ферментов биотрансформации и транспортёров лекарственных средств, их клиническое значение для оптимизации фармакотерапии, лежащих в основе клинической фармакогенетики, молекулярные механизмы взаимодействия лекарственных препаратов, клиническая фармакология блокаторов медленных кальциевых каналов, β -адреноблокаторов, антидепрессантов, витаминов в комплексных лекарственных препаратах и биологических жидкостях.

В настоящее время В.Г. Кукес активно развивает методологию персонализированной медицины с позиции клинической фармакологии: использование фармакогенетического тестирования, оценки активности изоферментов цитохрома P450 и транспортёров лекарственных средств для персонализации фармакотерапии пациентов с социально значимыми заболеваниями. Под руководством В.Г. Кукеса активно ведётся поиск и оценка лекарственных средств, модулирующих активность систему элиминации ксенобиотиков и других функциональных систем.

В.Г. Кукес внёс большой вклад в развитие отечественной фарминдустрии, принимая участие в создании оригинальных отечественных лекарственных средств: форидона, ортофена, метиоприла, квидитена, этмозина, этацизина, в изучении фармакокинетики и фармакодинамики арбидола, небинтана, проксадолола, этоксидола и ряда других лекарственных препаратов. Эти разработки позволили пациентам получить препараты мирового уровня по доступным ценам.

В.Г. Кукес является автором более 400 научных публикаций, 45 из которых опубликованы в ино-

странных журналах. Под его непосредственным руководством выпущено 21 монография, 8 учебников, 52 методических и учебных пособий для студентов медицинских ВУЗов и практических врачей. В.Г. Кукес — автор 16 изобретений и патентов.

Награды: Государственная премия СССР (1980 г.), премия Совета Министров Латвийской ССР (1990 г.). В 1978 г. Президиум АМН СССР за монографию «Хроническая недостаточность кровообращения» присудил В.Г. Кукесу премию им. Г.Ф. Ланга. В 1999 г. за большой вклад в развитие фармакологии В.Г. Кукес был награждён памятной медалью академика А.А. Лихачева. В 2004 г. стал лауреатом премии Мэра города Москвы в области медицины за разработку нового оригинального отечественного лекарственного средства продетоксан для лечения наркомании, а в 2008 г. лауреатом премии Правительства РФ в области науки и техники. В 2008 году стал лауреатом Премии РАМН им. Кравкова за лучшую работу в области фармакологии и токсикологии. В 2006 г. получил Почётное звание профессора ММА им. И.М. Сеченова. В.Г. Кукес награждён медалью за «Трудовую доблесть» в 1982 г., в 2005 г. Орденом Почёта. В 2009 г. Лигой малочисленных народов и этнических групп награждён почётным знаком и медалью «За заслуги перед малочисленными народами России». В 2008 г. Кукесу В.Г. присвоено звание Почётного жителя муниципального образования Таганское в городе Москве.

Нельзя не отметить не только высочайший профессионализм Владимира Григорьевича как учёного, врача, педагога, но и его человеческие качества. Владимир Григорьевич помог очень многим людям в жизненных ситуациях, нет человека который обрattился бы к нему и кому он бы отказал в помощи в любой ситуации. Нравнодушие Владимир Григорьевича к делу и своим коллегам вызывает восхищение.

*Дорогой Владимир Григорьевич,
коллективы которые Вы возглавляете, Ваши ученики и друзья,
от всей души поздравляют Вас с Юбилеем,
желаем крепкого здоровья Вам и Вашим близким
и удачи во всём.*

Ученики, друзья, коллеги





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



Миссия:

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

Фокус:

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

Наши услуги:

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



Мы всегда рады сотрудничеству:

☎ +7 (495) 664-32-70

✉ info@marketaccess.ru

🌐 www.Market-Access-Solutions.ru

