



КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

www.ClinVest.ru

№3 2015



- Независимая научная организация в области изучения экономики программ здравоохранения
- Более 190 исследований в области оценки медицинских технологий
- Опубликовано около 200 научных работ в рецензируемых медицинских журналах
- Партнёры – 40 ведущих зарубежных и российских фармацевтических компаний

Основные направления научной деятельности

- 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
- непрямые 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
- создание мобильных приложений и интерактивных онлайн-презентаций
- формирование доказательной базы
- экспертиза и разработка клинико-экономического досье
- образовательные услуги
- информационно-консультационные услуги



Награждён в 2013 и 2014 гг. Всероссийской социальной премией в области организации здравоохранения, фармакоэкономики и рациональной фармакотерапии «Da.Signa»



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Белоусов Ю.Б.**

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

Редакционная коллегия

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

Издательская группа:

Научный редактор: Белоусов Д.Ю.
Дизайн, верстка: Design2pro.ru
Подписано в печать: 23.10.2015.
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.
Оформить подписку можно
через «Агентство «Книга-Сервис» или каталог
«Пресса России» — **подписной индекс 45071**

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
PharmacoGenetics-
PharmacoGenomics.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru

Журналы

Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Клиническая фармация
Фармакогенетика и Фармакогеномика

WEB-порталы

HealthEconomics.ru
Market-Access-Solutions.ru
izdat-Oki.ru
Антибиотики и Химиотерапия
Центр фармакоэкономических исследований
Market Access Solutions
Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Сравнительная фармакоэкономическая оценка современных
антидепрессантов, применяемых в режиме монотерапии
Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К...... 3

Фармакоэкономический анализ применения препаратов
ботулинического токсина в комплексной терапии
постинсультной спастичности
Колбин А.С., Виллом И.А., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е...... 19

Сравнительный фармакоэкономический анализ
схем лекарственной индукции суперовуляции
при проведении экстракорпорального оплодотворения
Крысанов И.С., Крысанова В.С., Толкушин А.Г. 30

Клинико-экономический анализ применения биологических препаратов
для лечения среднетяжёлых и тяжёлых форм псориаза
Кубанов А.А., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. 34

Сравнительный фармакоэкономический анализ цефтаролина
при лечении осложнённых инфекций кожи и мягких тканей
Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. 43

Фармакоэкономический анализ применения этравирина
в сравнении с ралтегравиром в комплексной терапии ВИЧ-инфекции
у взрослых пациентов, ранее получавших лечение
антиретровирусными препаратами
Ашихмин Я.И., Белоусов Д.Ю. 60

ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Анализ минимизации затрат при использовании
«Салфеток антисептических спиртовых «М.К. АСЕПТИКА»
Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. 72

МНЕНИЯ ЭКСПЕРТОВ

Имидж медика: случайный стиль поведения или необходимый элемент
самосовершенствования
Васкес Абанто Х.Э., Васкес Абанто А.Э. 89

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

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

Editorial Board

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

Publishing Group:

Scientific editor: Belousov D.U.
Design by Design2pro.ru
Signed in print: 23.10.2015
Printing house: Ltd «Tver Pechatny 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.

You can subscribe via the «Agency «Book-Service»
or the catalog «Press of Russia» — **Index 45071**

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

PharmacoKinetica.ru
ClinVest.ru
Clinical-Pharmacy.ru
PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru

Journals

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
Good Clinical Practice
Clinical Pharmacy
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics
Antibiotics and Chemotherapy

WEB-portals

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

CONTENTS

PHARMACOECONOMICS

Comparative pharmacoeconomical analysis
of modern antidepressants in monotherapy
Cheberda A.E., Belousov D.U., Ziryaynov S.K. 3

Pharmacoeconomic analysis of the use of botulinum toxin
in the treatment of poststroke spasticity
Kolbin A.S., Vilum I.A., Proskurin M.A., Balykina U.E. 19

Comparative pharmacoeconomic analysis schemes dosage
of hormonal stimulation during in vitro fertilization
Krysanov I.S., Krysanova V.S., Tolkushin A.G. 30

Clinical and economic analysis of biologic drugs in treatment of psoriasis
Kubanov A.A., Ziryaynov S.K., Belousov D.U. 34

Comparative pharmacoeconomic analysis of ceftaroline fosamil
in the treatment of complicated skin and soft tissues infections
Ziryaynov S.K., Belousov D.U., Afanasieva E.V. 43

Pharmacoeconomic analysis of the etravirine compared to raltegravir
in treatment HIV-infected adult patients, previously treated
with antiretroviral drugs
Ashikhmin Y.I., Belousov D.U. 60

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Cost minimization analysis of using «Ethanol wipes «MK Aseptic»»
Belousov D.U., Afanasieva E.V. 72

EXPERT OPINIONS

Medical image: casual style of behavior or a necessary element of self
Vasquez Abanto J.E., Vasquez Abanto A.E. 89

Сравнительная фармакоэкономическая оценка современных антидепрессантов, применяемых в режиме монотерапии

Чеберда А.Е.¹, Белоусов Д.Ю.¹, Зырянов С.К.²

¹ — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

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

Резюме. Цель исследования — используя фармакоэкономические методы, оценить эффективность затрат и «влияния на бюджет» здравоохранения при применении препарата вортиоксетин в режиме монотерапии депрессивных расстройств в сравнении с некоторыми другими значимыми антидепрессантами в условиях РФ. В качестве препаратов сравнения использовались агомелатин, флувоксамин, эсциталопрам и пароксетин.

На основании анализа данных клинических исследований была построена модель «древа решений», описывающая вероятности развития различных исходов в ходе терапии вортиоксетином и препаратами сравнения, включая нежелательные явления (НЯ). После этого, на основании документов, регламентирующих объём оказания медицинской помощи в РФ, а также экспертных оценок клинических специалистов была осуществлена оценка затрат на терапию вортиоксетином и препаратами сравнения, включая затраты, связанные с необходимостью компенсации или устранения НЯ.

На основании полученных данных были выполнены следующие виды фармакоэкономического анализа: анализ эффективности затрат, анализ «влияния на бюджет» включая анализ чувствительности, и анализ фармакоэкономической целесообразности.

При выполнении анализа эффективности затрат было установлено, что вортиоксетин доминирует среди участвующих в исследовании препаратов с показателем эффективности затрат (CER) равным 41 990 руб., при этом второе место занимает эсциталопрам с показателем CER — 77 360 руб. Анализ чувствительности подтвердил устойчивость полученного результата. Анализ «влияния на бюджет» показал, что применение вортиоксетина сопряжено с наименьшими затратами средств здравоохранения и бюджетов в целом. В ходе анализа фармакоэкономической целесообразности показатель wP/CER был наивысшим у вортиоксетина.

Результаты данного анализа показывают, что:

- затраты на устранение или частичную компенсацию последствий НЯ оказывают существенное влияние на стоимость терапии депрессий в целом;
- вортиоксетин, обладая благоприятным сочетанием показателей клинической эффективности и переносимости, уверенно доминирует как собственно по клинической эффективности, так и по CER;
- данный результат обладает устойчивостью, по данным анализа чувствительности он сохраняется даже при достаточно неблагоприятных допущениях;
- как завершённые, так и незавершённые суициды, кроме клинических и социальных последствий, значительно увеличивают бюджетное бремя;
- по данным анализа «влияния на бюджет», применение вортиоксетина способно существенно снизить бюджетные затраты, что объяснимо в свете его сравнительно низкой суицидогенности и хороших показателей эффективности затрат;
- обращает на себя внимание высокое бюджетное бремя, связанное с применением пароксетина, что особенно актуально в свете того, что пароксетин весьма распространён в клинической практике. Так, по сравнению с вортиоксетином общие бюджетные затраты при применении пароксетина выше на 60,3%;
- из всех сравниваемых препаратов, вортиоксетин наиболее привлекателен с точки зрения системы лекарственного возмещения в РФ.

Ключевые слова: депрессия, вортиоксетин, агомелатин, флувоксамин, эсциталопрам, пароксетин, суицид, анализ эффективности затрат, анализ влияния на бюджет

Comparative pharmacoeconomic analysis of modern antidepressants in monotherapy

Cheberda A.E.¹, Belousov D.U.¹, Ziryanov S.K.³

¹ — LLC “Center of pharmacoeconomic research”, Moscow

² — Department of clinical pharmacology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

Abstract. Compare the cost effectiveness and budget impact of vortioxetine in monotherapy of depressive disorders with several other important antidepressants using pharmacoeconomic methods within context of Russian healthcare. Agomelatine, fluvoxamine, escitalopram and paroxetine were used as comparators.

A «decision tree» model describing probabilities of relevant clinical outcomes and events during the course of therapy with vortioxetine and the comparator drugs (including adverse events) was built using information from available clinical trials.

Afterwards, data obtained via modelling, existing Russian documents regarding medical care standards and expert opinion survey data were used to calculate cost of treatment for vortioxetine and for each of the comparators (including costs associated with adverse events).

These estimates were used to perform the following types of pharmacoeconomic analysis: cost-effectiveness analysis (CEA), sensitivity analysis (SA) and budget impact analysis (BIA).

CEA has demonstrated that vortioxetine definitely dominates among all compounds investigated in the current study with a CER of 41.990 rub., and escitalopram ranks as second with a CER of 77.360 rub. SA confirmed the robustness of this result. BIA indicated that utilization of vortioxetine, as the monotherapy regimen choice is associated with minimum fund expenditure among the compounds compared in the current study. wTP/CER was best for vortioxetine (35,5) according to pharmacoeconomic expediency analysis.

The results of this pharmacoeconomic analysis of vortioxetine performance as monotherapy solution for treating depressive disorders in the RF indicate the following:

- costs associated with adverse events constitute a significant portion of overall depression treatment costs;
- possessing a favorable combination of clinical effectiveness and tolerability parameters, vortioxetine confidently dominates both in terms of raw effectiveness and in terms of CEA;
- the aforementioned result is robust — according to sensitivity analysis it remains stable even under considerably unfavorable assumptions;
- both complete and incomplete suicide, in addition to having considerable social and clinical consequences, contribute to increasing the budgetary burden;
- according to BIA, vortioxetine use is associated with a decreased budgetary burden, which is explained by its low suicidogenic potential and high cost effectiveness;
- it is interesting to note that paroxetine use is associated with a very high budgetary burden (which is especially relevant given that paroxetine remains widespread in Russian clinical practice). Compared to vortioxetine, the overall budget spending in case of paroxetine use is 60.3% higher;
- among the compounds investigated in this study, vortioxetine is the most attractive from the RF drug reimbursement system point of view.

Key words: depression, vortioxetine, agomelatine, fluvoxamine, escitalopram, paroxetine, suicide, cost—effectiveness analysis, budget impact analysis

Автор, ответственный за переписку:

Чеберда Алексей Евгеньевич — к.м.н., MBA, заместитель генерального директора ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: alx@consultant.com

Введение

Расстройства депрессивного спектра — обширная группа социально значимых заболеваний, приводящих к снижению качества жизни, частичной или полной утрате трудоспособности, повышенному риску суицида [20, 25]. Среди расстройств депрессивного спектра одним из наиболее клинически значимых и тяжёлых является большое депрессивное расстройство (БДР), характеризующееся резкой гипотимией, значительно сниженной самооценкой, а также ангедонией [25]. В наиболее тяжёлых случаях картина заболевания также может включать сомато-

вегетативные расстройства, психотические симптомы (как правило, идеаторные), нарушения сна, двигательное торможение со снижением побуждений к деятельности, а также тревожное возбуждение [25, 42]. Для депрессивных больных характерен повышенный риск суицида [4, 20], а также преждевременной смерти от других причин [1, 20]. При этом изменения обстоятельств жизни редко оказывают существенное влияние на течение заболевания [42].

Ещё одним фактором, обуславливающим высокую социальную и экономическую значимость депрессивных расстройств, является их нарастающая распространённость. Так, по данным Всемирной

организации здравоохранения (ВОЗ) [8], депрессия на настоящий момент занимает 4-е место в рейтинге социального бремени различных заболеваний, и демонстрирует тенденцию к росту — по прогнозам ВОЗ к 2020 году депрессия будет занимать 2-ое место по распространённости среди причин инвалидности и смертности, опережая таким образом сердечно-сосудистые заболевания и травмы, связанные с аварийностью на автотранспорте [21].

Затраты на лечение депрессивных расстройств весьма существенны, так, по данным *Mrazek D.A.*, в США суммарные ежегодные затраты и потери, связанные с данной патологией, составляют более 100 миллиардов долларов США в год и могут достигать 188 миллиардов [20].

В 2011 г. *Куликовым А.Ю.* и *Дедюриной Ю.М.* с целью определения экономического бремени депрессивных расстройств в условиях здравоохранения Российской Федерации (РФ) было проведено фармакоэкономическое исследование методами анализа стоимости болезни и анализа прямых медицинских затрат [35]. Совокупные затраты на медицинские услуги и фармакотерапию составили для 1-го пациента в год:

- 19 940 руб. с лёгким депрессивным расстройством;
- 76 910 руб. с депрессией умеренной степени тяжести;
- 99 878 руб. с тяжёлой степенью депрессии.

Лёгкая степень встречается у 20% из всех депрессий (1 419 000 чел.), средняя у 44% (3 121 800 чел.), тяжёлая у 36% (2 554 200 чел.). Таким образом, затраты на лечение среднестатистического пациента с депрессивным расстройством составили 73 785 руб. Совокупные затраты на лечение всех пациентов с депрессивными расстройствами в РФ рассчитывались путём умножения затрат на лечение среднестатистического пациента с депрессивным расстройством на общее число пациентов с данной нозологией в России и составили 523,5 млрд руб., что по данным 2008 г. составляет 1,26% от внутреннего валового продукта (ВВП). Однако реальное экономическое бремя депрессивных расстройств может превышать рассчитанные показатели [35].

На настоящий момент на рынке представлен обширный спектр антидепрессантов, обладающих различными фармакокинетическими, фармакодинамическими и клиническими свойствами.

Обычно выделяют следующие широкие группы данных препаратов:

- средства, блокирующие нейрональный захват моноаминов
 - неизбирательного действия, блокирующие нейрональный захват серотонина и норадреналина
 - избирательного действия

- блокирующие нейрональный захват серотонина
- блокирующие нейрональный захват норадреналина
- ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)
 - неизбирательного действия
 - избирательного действия
- агонисты рецепторов моноаминов
- норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты
- специфические серотонинергические антидепрессанты

Имеется ряд препаратов со сложным механизмом действия, которые затруднительно отнести к одной из вышеприведённых категорий, как то, например, Агомелатин (антагонист 5-НТ_{2C} серотониновых рецепторов, агонист МТ₁ и МТ₂ мелатониновых рецепторов), Вортиоксетин (ингибитор обратного захвата серотонина, агонист 5-НТ_{1A}, парциальный агонист 5-НТ_{1B}, антагонист 5-НТ_{1D}, 5-НТ_{3A} и 5-НТ₇ серотониновых рецепторов) и Бупропион (ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина, антагонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, а также стимулятор выброса дофамина, механизм действия которого изучен не до конца).

Терапия депрессивных расстройств сопряжена с существенным количеством требующих дополнительных терапевтических усилий, а также с нежелательными явлениями (НЯ), при этом для некоторых препаратов характерны такие грозные НЯ как суицидальное поведение [9].

В свете вышесказанного, вопрос стоимости лечения депрессий и выбора экономически рациональной антидепрессивной терапии в контексте здравоохранения РФ представляется актуальным.

Цель исследования

Целью фармакоэкономического исследования препарата вортиоксетин является оценка эффективности затрат и «влияния на бюджет» здравоохранения при его применении в режиме монотерапии депрессивных расстройств в сравнении с некоторыми другими значимыми антидепрессантами в условиях РФ.

Задачи исследования

Задачами данного исследования являлось:

- на основании анализа результатов клинических исследований определить показатели клинической эффективности;
- оценить совокупную стоимость препаратов сравнения и «фоновой терапии»;
- определить все связанные с применением сравниваемых медицинских технологий прямые медицинские затраты и провести их оценку;

- оценить эффективность затрат при использовании различных антидепрессантов в режиме монотерапии;
- выявить влияние на бюджет лечебного учреждения в результате возможного переключения пациентов с одного вида терапии на другой.

Методология исследования

Фармакоэкономический анализ был проведён согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования», применяемому в РФ [39]. Применяли следующую методологическую схему: обозначение цели и задач исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержек); определение критериев безопасности; выбор исходов; проведение анализа эффективности затрат; анализа чувствительности; анализа «влияния на бюджет»; формирование выводов.

Был проведён поиск научных публикаций за период с 1990 по 2014 гг., посвящённых рандомизированным контролируемым клиническим исследованиям (РККИ), сетевым мета-анализам и систематическим обзорам (с уровнем доказательности AI) по применению антидепрессантов. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевыми словам были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «depression» и другим.

Целевой популяцией являются вновь диагностированные пациенты старше 18 лет с депрессивными расстройствами лёгкой и средней степени тяжести, которым показано назначение антидепрессантов. Количество анализируемых больных — 10 000 человек.

Перспектива анализа. Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции Министерства здравоохранения РФ и общества в целом.

При оценке эффективности затрат рассматриваются прямые медицинские затраты, которые несёт российская система здравоохранения (включая затраты, связанные с компенсацией или устранением клинически значимых НЯ).

При оценке «влияния на бюджет» учитывалась также стоимость завершённого суицида как одного из наиболее грозных и значимых для бюджета государства осложнений антидепрессивной терапии, расчёт стоимости суицида производился в соответствии с имеющимися исследованиями экономического бремени суицида в РФ.

Целевая аудитория. Основной аудиторией являются психиатры, неврологи, врачи общей практики, клинические фармакологи, организаторы здравоохранения, специалисты по экономике здравоохранения, территориальные фонды обязательного медицинского страхования (ТФОМС), лица, принимающие решения в здравоохранении на федеральном и региональном уровне.

Временной горизонт. Горизонт фармакоэкономического моделирования основного курса лечения и анализа эффективности затрат был принят за 6 месяцев, 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. При моделировании «влияния на бюджет» был выбран горизонт анализа равный одному году, что хорошо соотносится как с выбранным горизонтом анализа эффективности затрат, так и с процессом бюджетного планирования в здравоохранении. Моделирование учитывает изменение продолжительности лечения в зависимости от НЯ и характера терапевтического ответа.

Препараты сравнения. В рамках данного фармакоэкономического анализа препаратами сравнения были выбраны четыре антидепрессанта, широко представленные в российской клинической практике:

- агомелатин;
- флувоксамин;
- эсциталопрам;
- пароксетин.

Источники данных об эффективности. В настоящем исследовании в качестве источника данных о клинической эффективности использованы результаты РККИ, в которых изучалась эффективность, безопасность и переносимость сравниваемых препаратов, а также мета-анализы, посвящённые безопасности и переносимости различных антидепрессантов.

Параметры использования ресурсов здравоохранения:

- медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния;
- медицинские услуги для лечения заболевания, меры контроля за лечением и подбора терапии;
- меры, направленные на коррекцию и устранение терапевтически значимых проявлений НЯ.

Критерии клинической эффективности. В качестве критериев эффективности были использованы:

- улучшение по шкале MADRS более, чем на 50%;
- наступление ремиссии.

Обзор клинико-экономической модели. Для проведения расчётов была создана математическая модель, представляющая собой электронные таблицы MS Excel (2010 г.) с расчётами параметров, включённых в модель. Каждая из моделируемых когорт состояла из 10 тыс. пациентов, получавших терапию антидепрессантами.

Предполагалось, что пациенты с верифицированным диагнозом «депрессивное расстройство лёгкой или средней степени тяжести» начинали получать терапию одним из сравниваемых препаратов.

В ходе курса терапии учитывалась вероятность наступления НЯ, влияние наиболее значимых из них на

состав и продолжительность лечения, и показатели эффективности с учётом временного горизонта модели.

Схематическое представление модели исследования в виде «древа принятия решений» показано на рис. 1.

Поскольку существует большое количество подходов к ведению депрессивных пациентов лёгкой и средней тяжести, представленная модель носит упрощённый характер и основана на «Стандарте первичной медико-санитарной помощи при депрессиях лёгкой и средней степени тяжести и смешанном тревожном и депрессивном расстройстве в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера (диспансерного отделения, кабинета)» [43], опросе экспертов и данных литературы.

При построении модели учитывалась вероятность появления суицидального поведения, а также вероятность его реализации в два взаимоисключающих исхода (завершённый и незавершённый суицид).

Допущения модели:

- Оба терапевтически благоприятных исхода (ремиссия и улучшение показателей MADRS более чем на 50%) считались равноправными «суррогатными» точками с точки зрения оценки эффективности. Это связано как с практическими соображениями, так и с тем фактом, что по данным литературы улучшение показателей MADRS более чем на 50% как правило приводит к существенному улучшению трудоспособности и является предиктором успешного достижения ремиссии при более длительном курсе терапии без смены препарата [26, 28, 29].

- В качестве срока дополнительной терапии при достижении улучшения по MADRS на 50% и более был выбран показатель в 30 дней.
- В случае, если у пациента не удавалось добиться терапевтически благоприятного исхода (т.е. результат лечения отсутствовал), модель предполагает госпитализацию пациента в стационар с коррекцией курса лечения. Хотя подобный подход является некоторым упрощением, в целом госпитализация депрессивных пациентов, не демонстрирующих существенного ответа на лечение, является целесообразной ввиду больших рисков, присущих терапевтически резистентным формам депрессивных расстройств и необходимостью подбора более сложного терапевтического курса. В случае госпитализации, продолжительность лечения составляла 30 дней. Дальнейшая «терапевтическая траектория» таких больных не моделировалась, что связано с практическими соображениями и многообразием терапевтических подходов к лечению резистентных форм БДР.
- Попытка суицида (суицидальное поведение) переводила пациентов на особую ветвь «древа принятия решений», после чего моделировалась вероятность наступления завершённого суицида. Модель предполагает, что в случае если суицид не был завершён, пациент будет получать медицинскую помощь в соответствии с законодательством РФ.

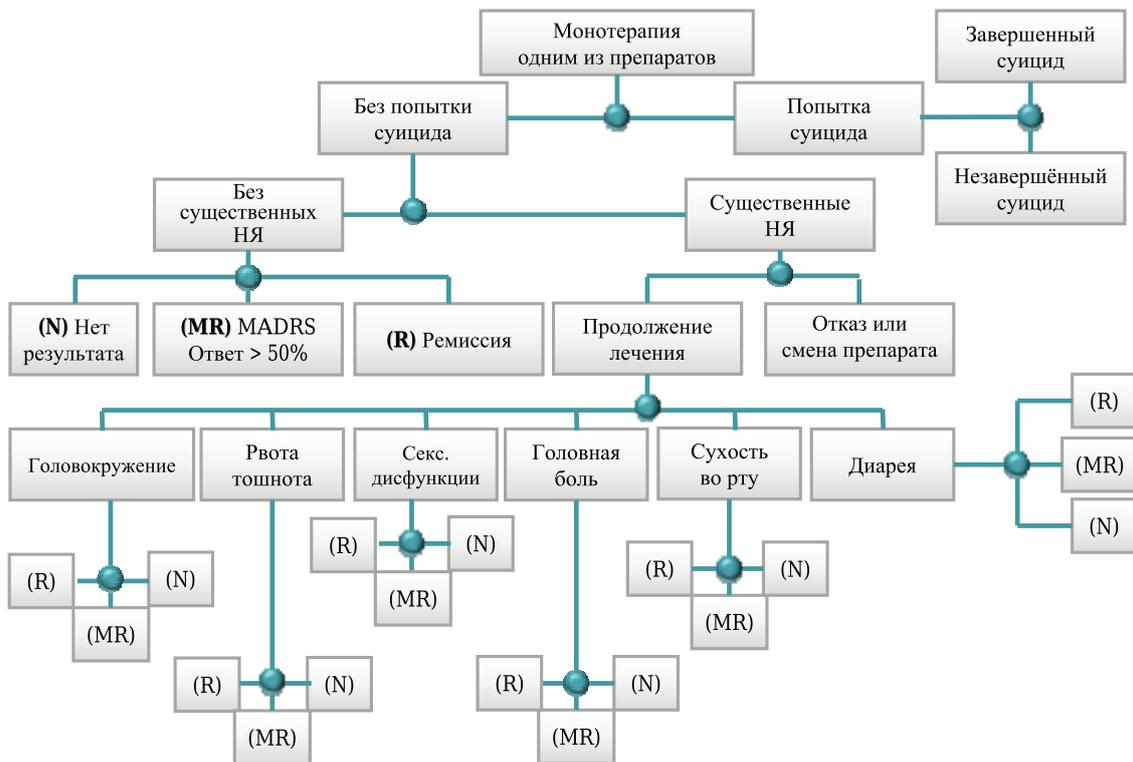


Рис. 1. Схема «древа принятия решений»

- Отказ от лечения с точки зрения терапевтических последствий для дальнейшего лечения приравнивался к отсутствию эффекта (так как при подобном развитии событий возникает аналогичная необходимость тщательного подбора нового курса лечения в госпитальных условиях).
- Для нужд анализа «влияния на бюджет», расчёт сравнительного бюджетного бремени в ходе экстраполяции результатов на популяцию численностью 100 тыс. человек выполнялся с допущением, что каждый из альтернативных препаратов будет использоваться в исключительном порядке во всей популяции пациентов.

Стоимость препаратов сравнения и «фоновой» терапии. При определении стоимости лечения препаратами сравнения и «фоновой» терапии, а также стоимости коррекции НЯ использовались следующие источники информации:

- При определении стоимости препаратов сравнения использовалась информация IMS Россия за третий квартал 2014 года [31]. При этом, в качестве цены на препараты сравнения всегда использовался наиболее дешёвый (в расчёте на 1 мг действующего вещества) из доступных на рынке генерических препаратов соответствующего действующего вещества. Такой подход позволяет добиться большей робастности оценки анализа эффективности затрат и «влияния на бюджет» на последующих стадиях исследования, обеспечивая ещё большую устойчивость полученных результатов.
- При оценке стоимости коррекции НЯ исследователи столкнулись с тем, что ряд препаратов, важных для коррекции НЯ при терапии депрессии, не представлен в Государственном реестре предельных отпускных цен и аналитической информации IMS. Для преодоления этого ограничения была использована информационная служба www.apteka.ru, позволяющая получить информацию о доступности и отпускной цене препаратов в розничной сети Москвы и Московской области [33]. Как и в случае с препаратами сравнения, производился пересчёт стоимости на 1 мг действующего вещества, после чего для нужд исследования выбирался наиболее дешёвый из присутствующих на рынке генерических препаратов данного вещества.

Анализ прямых медицинских затрат (Direct medical Costs / DC). Анализ затрат непосредственно на лечение основного заболевания проводился в соответствии с существующими Стандартами, а именно «Стандартом первичной медико-санитарной помощи при депрессиях лёгкой и средней степени тяжести и смешанном тревожном и депрессивном расстройстве в амбулаторных условиях психонев-

рологического диспансера (диспансерного отделения, кабинета)» [43] для амбулаторных пациентов и «Стандартом специализированной медицинской помощи при депрессии в стационарных условиях» [44] для пациентов, не продемонстрировавших терапевтический отклик на основной курс терапии.

Поскольку НЯ оказывают большое влияние на комплаентность пациента [2, 24] и, следовательно, могут привести к самовольной «молчаливой» реорганизации курса лечения со стороны пациента, проводился анализ прямых медицинских затрат на устранение либо компенсацию проявлений НЯ.

В случаях, когда для НЯ имеется стандарт лечения (например, «Стандарт первичной медико-санитарной помощи при эректильной дисфункции» [40]), он использовался для расчёта прямых медицинских затрат.

В случаях, когда такого рода документ для НЯ отсутствовал, исследователями было использовано экспертное мнение специалистов-психиатров, сталкивающихся с данными НЯ в клинической практике.

Число психиатров, опрошенных для формирования экспертных оценок в рамках данного исследования, составило 30 человек.

Поскольку сексуальные дисфункции различного рода являются одной из наиболее значимых для пациентов обоих полов разновидностей НЯ в психиатрической практике в целом [24] и в терапии депрессивных расстройств в частности [2], моделированию прямых затрат на компенсацию, снижения влияния на комплаентность или устранение данного вида НЯ было уделено особое внимание. Половой состав моделируемых когорт учитывался при расчёте прямых затрат, связанных с данным типом НЯ.

При оценке прямых затрат на незавершённый суицид в исходе ассоциированного с приёмом антидепрессантов суицидального поведения принимались во внимание данные о вероятности наступления незавершённого и завершённого суицида. Прямые медицинские затраты, связанные с незавершённым суицидом, рассчитывались на основании «Межведомственного стандарта оказания комплексной помощи (медицинской реабилитации, социально-психологической, психолого-педагогической) несовершеннолетним, пережившим попытку суицида» [36], с некоторыми корректировками, отражающими собранные экспертные мнения.

В качестве цен на диагностику, лабораторные и инструментальные методы исследований были взяты тарифы на медицинские услуги, введённые в действие с 01.04.2014 г., утверждённые приказом Московского городского ФОМС (далее МГФОМС) от 01.04.2014 г [45]. В случаях, когда пациенту требовались услуги, не входящие в вышеназванный документ, использовались цены из Приложения №1 к приказу от 08.04.2015 №279/Р «Об утверждении Положения об оказании платных медицинских услуг» клинического

центра первого МГМУ им. И.М. Сеченова на платные медицинские услуги [41].

Анализ эффективности затрат (Cost-Effectiveness Analysis / CEA). Для каждого препарата был проведён расчёт показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER). 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 (действенность, efficacy), выраженная в достижении любой из двух перечисленных выше «суррогатных» точек (ремиссии или улучшения показателей по шкале MADRS более чем на 50%).

Временной горизонт анализа CEA тождественен горизонту моделирования.

Анализ чувствительности. Устойчивость полученных результатов проверялась путём изменения показателей эффективности и стоимости препарата в модели на +25% и уменьшение на -25%, особое внимание при этом было уделено наиболее пессимистичному сценарию (+25% стоимость, -25% эффективность).

Анализ фармакоэкономической целесообразности. Для решения проблем, связанных с формальным ограничением CEA-анализа, 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 2014 г. wtP составлял: 71 406 399 199 383 руб. ÷ 143,7 млн. человек = 496 913 руб./чел./год × 3 = 1 490 739 руб./год [27, 38, 46]. Применительно к данному фармакоэкономическому анализу wtP отражает ту сумму, которую российское общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения препаратов, т.е. является экономически приемлемым в рамках системы лекарственного возмещения в РФ.

Анализ «влияния на бюджет» (Budget Impact Analysis / BIA). При оценке «влияния на бюджет» количество пациентов, нуждающихся в терапии антидепрессантами рассчитывалось на основании экстраполяции данных о распространённости выраженных депрессивных расстройств в Российской Федерации, полученных в ходе российского эпидемиологического исследования КОМПАС на численность населения РФ [37]. Экстраполяция проводилась с учётом соотношения полов пациентов, применявшегося на остальных этапах работы данной модели. В рамках исследования КОМПАС диагноз «депрессивное состояние» устанавливался в

случае достижения пациентом значения в 25 баллов и выше по шкале CES-D, что позволяет считать его тождественным диагнозу «большое депрессивное расстройство» [13].

Анализ проведён на перспективу в один год и учитывает экономическое бремя, оказываемое на бюджет как завершёнными, так и незавершёнными суицидами.

Дисконтирование. Дисконтирование стоимости медицинских услуг и лекарственных препаратов не проводилось, т.к. горизонт модели меньше 12 мес.

Прочее. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах на конец 2014 — начало 2015 года, производились с помощью программного обеспечения MS Excel, 2010, доступны и «прозрачны» для анализа. Окончательные показатели выражены в рублях, показателях CER и экономии затрат бюджета.

Результаты исследования

Анализ прямых медицинских затрат. Как было указано выше, расчёт прямых медицинских затрат осуществлялся на основе релевантных стандартов [36, 40, 43, 44] и экспертного мнения, и не включал экономические эффекты завершённого суицида.

Результаты анализа прямых затрат на подбор терапии и лечение депрессии в амбулаторно-поликлинических условиях до установления клинического исхода приведён в табл. 1.

Стоимость препаратов сравнения в расчёте на 1 мг действующего вещества приведена в табл. 2.

Стоимость Вортиоксетина для нужд данного исследования была принята за 7,5 руб. за 1 мг действующего вещества на основании предварительной информации, предоставленной компанией-производителем ООО «Лундбек Россия».

Оценка затрат на терапию в отношении развившихся НЯ проводилась в соответствии с той же методологией отдельно для каждого из значимых НЯ. При оценке затрат на НЯ сексуального характера учитывалось типичное [20, 22, 42] соотношение половых характеристик пациентов с депрессивными расстройствами в моделируемой группе (такое внимание именно к данной категории НЯ связано с их непропорционально большой значимостью для пациентов [2], а, следовательно, способностью влиять на комплаентность).

Затраты на облегчение или устранение НЯ сексуального характера приведены в табл. 3.

Затраты, связанные с остальными НЯ приведены в табл. 4.

Обособленно стоит суицидальное поведение, которое является одним из самых опасных и экономически значимых НЯ, возникающих при лечении депрессивных расстройств. Хотя сведения о суицидогенном влиянии антидепрессантов являются довольно противоречивыми [9], что связано,

прежде всего, с относительной редкостью данного НЯ, все антидепрессанты считаются потенциально рисковыми в отношении потенцирования суицидального поведения. В отношении ряда препаратов (Флувоксамин, Эсциталопрам) имеется несколько повышенная, по сравнению с другими препаратами, насторожённость [16, 30], а в случае Пароксетина прослеживается сравнительно высокий суицидогенный потенциал [12].

Реализация попытки суицида оценивалась с точки зрения вероятности его завершения на основе данных российских исследователей [32], в соответствии с которыми вероятность незавершённого суицида составила 0,63 для каждого эпизода. Методология оценки затрат на незавершённый суицид приводилась выше, данные прямых медицинских затрат на лечение последствий незавершённого суицида в соответствии с Российскими стандартами [36] приведены в табл. 5.

Затраты на завершённый суицид занимают особое место, так как учитывались только для анализа

«влияния на бюджет» и будут рассмотрены подробнее в соответствующем разделе.

Показатели клинической эффективности, безопасности и переносимости. Как было сказано выше, показатели клинической эффективности, безопасности и переносимости препаратов были получены на основании имеющихся РККИ, при этом авторы выбирали исследования, сопоставимые по методологии и способу представления результатов, позволяющие выделить одинаковые конечные точки для всех сравниваемых препаратов на сопоставимых терапевтических сроках. В тех случаях, когда для препарата удавалось найти более одного методологически пригодного к сопоставлению источника, данные обобщались.

Для каждого из участвующих в моделировании препаратов был составлен профиль вероятности наступления одного из трёх описанных выше исходов.

Вероятность наступления различных терапевтических исходов для сравниваемых препаратов и соответствующие исследования приведены в табл. 6.

Таблица 1

Прямые медицинские затраты на подбор терапии и лечение депрессии в амбулаторно-поликлинических условиях до установления клинического исхода

Мероприятие	Частота назначения	Кратность, раз	Цена ед., руб.	Итого на курс, руб.
Приём (осмотр, консультация) врача-психотерапевта, первичный	0,5	1	1 300,00	650,00
Приём (осмотр, консультация) врача-психиатра участкового, первичный	1	1	1 650,00	1 650,00
Приём (осмотр, консультация) врача функциональной диагностики, первичный (ЭЭГ)	1	1	2 500,00	2 500,00
Приём (тестирование, консультация) медицинского психолога, первичный	0,5	1	2 000,00	1 000,00
Исследование уровня лития в крови (in vitro)	0,2	2	950,00	380,00
Общий (клинический) анализ крови развёрнутый	0,05	1	1 100,00	55,00
Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	0,1	1	87,02	8,70
Регистрация электрокардиограммы	0,1	1	87,02	8,70
Электроэнцефалография	0,2	1	126,57	25,31
Реоэнцефалография	0,2	1	177,92	35,58
Тестологическое психодиагностическое обследование	0,5	1	3 850,00	1 925,00
ИТОГО:				8 238,30

Таблица 2

Стоимость препаратов сравнения

Препараты	За 1 мг, руб.	За 1 день, руб.	Основной курс терапии, руб.
Агомелатин	1,32	46,20	4 158
Флувоксамин	0,36	23,40	2 106
Эсциталопрам	1,31	13,10	1 179
Пароксетин	0,10	4,00	360

Таблица 3

Затраты на облегчение или устранение нежелательных явлений сексуального характера

Сексуальные расстройства	Частота назначения	Кратность, раз	Цена ед., руб.	Сумма, руб.
<i>Мужские</i>				
<i>Инструментальные исследования, консультация специалиста</i>				
Дуплексное сканирование сосудов мошонки и полового члена	0,4	1	123,56	49,42
Ультразвуковое исследование сосудов полового члена	0,7	1	123,56	86,49
Флебография мужских половых органов	1	1	5 000,00	5 000,00
Осмотр врачом-психиатром	1	8	1 850,00	14 800,00
Лечебный осмотр сексолога	1	4	3 000,00	12 000,00
Приём врача-колопроктолога лечебно-диагностический, первичный, амбулаторный	0,8	1	64,68	51,74
УЗИ предстательной железы	1	1	199,78	199,78
ИТОГО:				32 187,44
<i>Препараты</i>				
		ЭКД	Цена за 1 мг, руб.	Цена за курс, руб.
Силденафил (150 мг/неделю)		1 778,57	2,00	3 557,14
ИТОГО МУЖСКАЯ:				38 961,33
<i>Женские (аноргазмия и т.п.)</i>				
Приём (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	1	1	134,10	134,10
Исследование уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови (in vitro)	0,8	1	525,00	420,00
Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови	0,8	1	525,00	420,00
Приём врача акушера-гинеколога, первичный	1	1	161,10	161,10
Определение прогестерона в сыворотке крови (in vitro)	0,8	1	525,00	420,00
Определение пролактина в сыворотке крови	0,8	1	525,00	420,00
Общий (клинический) анализ крови, развёрнутый	1	1	1 100,00	1 100,00
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	1	72,44	72,44
Анализ мочи общий	1	1	153,58	153,58
Осмотр врачом-психиатром	1	8	1 850,00	14 800,00
Профилактический приём (осмотр, консультация) врача-психотерапевта	0,6	1	1 300,00	780,00
Лечебный осмотр сексолога	1	4	3 000,00	12 000,00
ИТОГО ЖЕНСКАЯ:				31 015,32
<i>Объединённые данные</i>				
МУЖСКАЯ (Пропорционально в группе)			13 246,85	
ЖЕНСКАЯ (Пропорционально в группе)			20 470,11	
ИТОГО ОБЩАЯ:				33 716,96

Примечание: ЭКД – эквивалентная курсовая доза.

Таблица 4

Затраты на другие нежелательные явления

Рвота	Частота назначения	Кратность, раз	Цена, руб.	Сумма, руб.
Консультация гастроэнтеролога	1	4	82,09р.	328,36
Приём (осмотр, консультация) врача-терапевта	0,8	1	95,98р.	76,78
Профилактический приём (осмотр, консультация) врача-психотерапевта	0,4	1	1 300,00р.	520,00
Осмотр врачом-психиатром	1	2	1 850,00р.	3 700,00
Висмута субсалицилат	Доза, мг/сут	Курсовая доза, мг	Цена, руб./мг	Цена курса, руб.
	360	29 880	0,06	1 792,80
ИТОГО:				6 417,94
Головная боль	Частота назначения	Кратность, раз	Цена, руб.	Сумма, руб.
Консультация терапевта	1	1	95,98	95,98
Парацетамол	Доза, мг/сут	Курсовая доза, мг	Цена, руб./мг	Цена курса, руб.
	250	20 750	0,01	207,50
ИТОГО:				303,48
Диарея	Частота назначения	Кратность, раз	Цена, руб.	Сумма, руб.
Консультация терапевта	1	1	124,59	124,59
Консультация гастроэнтеролога	1	1	115,52	115,52
Осмотр врачом-психиатром	1	2	1 850,00	3 700,00
Лоперамид	Доза, мг/сут	Курсовая доза, мг	Цена, руб./мг	Цена курса, руб.
	2	166	0,52	86,32
ИТОГО:				4 026,43
Сухость во рту	Частота назначения	Кратность, раз	Цена, руб.	Сумма, руб.
Приём (осмотр, консультация) врача-терапевта	0,8	4	95,98	307,14
Осмотр врачом-психиатром	1	2	1 850,00	3 700,00
ИТОГО:				4 007,14
Головокружение	Частота назначения	Кратность, раз	Цена, руб.	Сумма, руб.
Отоневрологическое обследование	1	1	204,23	204,23
Приём (осмотр, консультация) врача-терапевта	0,8	1	95,98	76,78
Профилактический приём (осмотр, консультация) врача-психотерапевта	0,4	1	1 300,00	520,00
Осмотр врачом-психиатром	1	2	1 850,00	3 700,00
Бетагистин	Частота назначения	Кратность, раз	Цена, руб.	Сумма, руб.
	0,7	1743	0,49	854,07
ИТОГО:				5 355,08

Таблица 5

Прямые медицинские затраты на незавершённый суицид

	Частота назначения	Кратность, раз	Цена, руб.	Сумма, руб.
<i>Острый период</i>				
Реанимационные мероприятия	1	1	1 467,30	1 467,30
Осмотр врачом-психиатром	30	1	1 850,00	55 500,00
Первичная консультация врача-психотерапевта	1	1	1 300,00	1 300,00
Консультация медицинского психолога	1	1	2 200,00	2 200,00
Психотерапия (индивидуальная или групповая)	10	1	1 500,00	15 000,00
Сестринский уход	22,5	1	770,00	17 325,00
Сердечно-лёгочная реанимация	1	0,4	1 648,80	659,52
Консультация врача-токсиколога в стационаре	4	0,6	85,44	205,06
Консультация врача-терапевта в стационаре	5	1	124,59	622,95
Койко-день в токсикологическом отделении	7	0,8	1 241,07	6 949,99
Койко-день в отделении восстановительного лечения (медицинской реабилитации) неврологического профиля	15	0,7	459,02	4 819,71
Тестологическое психодиагностическое обследование (расширенный)	15	1	3 850,00	57 750,00
Определение глюкозы в крови	4	0,5	63,89	127,78
Обработка венозной крови, включая регистрацию (полученной плазмы и сыворотки крови)	1	1	26,51	26,51
Пульсоксиметрия	4	1	7,70	30,80
Измерение артериального давления на периферических артериях (суточное)	1	1	2 900,00	2 900,00
Взятие крови из пальца	1	1	24,02	24,02
Внутривенное введение лекарственных препаратов	4	1	96,20	384,80
Взятие крови из периферической вены	1	1	71,11р.	71,11
Гемосорбция	1	11	1 404,38	15 448,18
Клинический анализ крови	1	1	110,00	110,00
Общий (клинический) анализ крови развёрнутый (включая СОЭ)	1	1	1 100,00	1 100,00
Приём врача-хирурга лечебно-диагностический, первичный, амбулаторный	1	0,3	55,87	16,76
Приём врача-хирурга лечебно-диагностический, повторный	4	0,3	50,40	60,48
Дней принудительной госпитализации, в среднем	45	1	1 200,00	54 000,00
<i>Адаптационный период 1 мес., амбулаторно</i>				
Осмотр врачом-психиатром	4	1	1 850,00	7 400,00
Осмотр врачом-психотерапевтом (до психотерапии и после)	2	1	3 100,00	6 200,00
Тестирование медицинским психологом (до терапии и после)	10	1	2 000,00	20 000,00
Психотерапия (индивидуальная или групповая)	10	1	3 500,00	35 000,00
ИТОГО:				306 700

Таблица 6

Основные терапевтические исходы для сравниваемых препаратов

Препарат	Вероятность	Источники
Вероятность развития ремиссии		
Вортиоксетин	0,3840	Boulenger [5]; Montgomery [19]
Агомелатин	0,2950	Montgomery [19]
Флувоксамин	0,4360	Okuda [23]
Эсциталопрам	0,1548	Wade [29]
Пароксетин	0,3100	Ballus [3]
Вероятность ответа MADRS >50%		
Вортиоксетин	0,5700	Boulenger [5]; Montgomery [19]
Агомелатин	0,1780	Montgomery [19]
Флувоксамин	0,1280	Okuda [23]
Эсциталопрам	0,4286	Wade [29]
Пароксетин	0,2900	Ballus [3]
Вероятность отсутствия эффекта		
Вортиоксетин	0,0810	Boulenger [5]; Montgomery [19]
Агомелатин	0,5270	Montgomery [19]
Флувоксамин	0,4360	Okuda [23]
Эсциталопрам	0,4643	Wade [29]
Пароксетин	0,4000	Ballus [3]

Таблица 7

Основные виды нежелательных явлений и вероятности их развития

Препарат	Вероятность	Источники
Вероятность развития клинически значимых НЯ		
Вортиоксетин	0,5700	Boulenger [5]; Montgomery [19]
Агомелатин	0,0200	Montgomery [19]
Флувоксамин	0,5900	Wagner [30]
Эсциталопрам	0,6000	Wade [29]; CPS [7]
Пароксетин	0,6100	Kasper [14]; Gartlehner [11]
Вероятность развития сексуальных расстройств		
Вортиоксетин	0,0200	Boulenger [5]; Montgomery [19]
Агомелатин	0,0000	Montgomery [19]
Флувоксамин	0,0600	Gartlehner [11]; CPS [7]
Эсциталопрам	0,0410	Wade [29]
Пароксетин	0,2100	Gartlehner [11]

Таблица 7 (продолжение)

Вероятность развития головной боли		
Вортиоксетин	0,1060	Boulenger [5]; Montgomery [19]
Агомелатин	0,1322	Montgomery [19]
Флувоксамин	0,0290	CPS [7]
Эсциталопрам	0,1210	Wade [29]
Пароксетин	0,2000	Kasper [14]
Вероятность развития диареи		
Вортиоксетин	0,0400	Boulenger [5]; Montgomery [19]
Агомелатин	0,0331	Montgomery [19]
Флувоксамин	0,0100	CPS [7]
Эсциталопрам	0,0460	Wade [29]
Пароксетин	0,0800	Kasper [14]
Вероятность развития головокружения		
Вортиоксетин	0,0460	Boulenger [5]; Montgomery [19]
Агомелатин	0,1157	Montgomery [19]
Флувоксамин	0,0750	CPS [7]
Эсциталопрам	0,0000	Wade [29]
Пароксетин	0,0500	Kasper [14]
Вероятность развития сухости во рту		
Вортиоксетин	0,0330	Boulenger [5]; Montgomery [19]
Агомелатин	0,0332	Montgomery [19]
Флувоксамин	0,0180	CPS [7]
Эсциталопрам	0,0230	Wade [29]
Пароксетин	0,0700	Kasper [14]
Вероятность развития тошноты		
Вортиоксетин	0,2650	Boulenger [5]; Montgomery [19]
Агомелатин	0,0909	Montgomery [19]
Флувоксамин	0,1570	CPS [7]; Gartlehner [11]; Okuda [23]
Эсциталопрам	0,1270	Wade [29]
Пароксетин	0,2000	Kasper [14]
Вероятность отказа от лечения по причине НЯ		
Вортиоксетин	0,0650	Boulenger [5]; Montgomery [19]
Агомелатин	0,0953	Montgomery [19]
Флувоксамин	0,1500	Wagner [30]
Эсциталопрам	0,0880	Wade [20]
Пароксетин	0,1170	Kasper [14]

Аналогичным образом были составлены профили вероятности наступления НЯ для каждого из препаратов. Помимо данных клинических исследований, для оценки профилей НЯ использовались также регистрационные данные и публикации профильных профессиональных ассоциаций (Canadian Pharmaceutical Association и других). Данные построения профиля НЯ приведены в табл. 7.

Отдельно была проведена оценка вероятности возникновения суицидального поведения.

Для Вортиоксетина и Агомелатина вероятность возникновения суицидального поведения не превышала таковую для плацебо и составляла не более 0,005 [5, 19].

По данным анализа базы данных по безопасности Флувоксамина, проведённого *Wagner et al.*, 1992 г. [30] вероятность подобных осложнений для данного препарата лишь чуть выше, и составляет 0,008.

Эсциталопрам несколько раз вызывал повышенную (по сравнению с другими антидепрессантами) настороженность зарубежных регуляторов, однако по данным *Levenson et al.* [16, 17], можно говорить лишь об очень небольшом повышении вероятности суицида по сравнению с плацебо, соответствующем вероятности в 0,0065.

Наиболее существенный суицидогенный потенциал из всех препаратов, сравниваемых в данном исследовании, отмечается у Пароксетина, вероятность развития суицидального поведения составляет 0,0152 [12].

Анализ эффективности затрат. На основании вышеприведённых вероятностей и описанной модели был осуществлён расчёт числа пациентов, достигших трёх «суррогатных» точек в каждой из моделируемых

групп, при этом также был осуществлён расчёт исходов для пациентов с точки зрения НЯ, произведён расчёт экономических показателей для каждой из групп.

После этого был произведён расчёт показателя CER для каждой из моделируемых групп. Как было упомянуто выше, обе «терапевтически благоприятные» «суррогатные» точки считались равноправными для данного анализа, а, следовательно, показателем эффективности в каждой группе была сумма числа пациентов, достигших ремиссии и пациентов, достигших улучшения более чем на 50% по шкале MADRS. Результаты анализа СЕА приведены в табл. 8.

Как видно из результатов анализа эффективности затрат (табл. 8), Вортиоксетин обладает наименьшим показателем CER и, следовательно, доминирует, при этом опережая другие препараты по показателю эффективности, следовательно, расчёт инкрементального показателя ICER не требуется.

Стоит особо отметить, что второе место по эффективности затрат занял Эсциталопрам, существенно опережая другие препараты.

Анализ чувствительности. Стабильность модели была подвергнута проверке путём двухфакторного анализа чувствительности, а именно изменения показателей стоимости Вортиоксетина на +25%, а затем на -25%, совместно с изменением показателя эффективности на +25% и на -25%.

Наибольший интерес представляет результат, связанный с увеличением стоимости препарата на 25% и уменьшением общей эффективности на 25%, т.к. он показывает наиболее пессимистичный сценарий и наиболее сильно испытывает робастность результата. Этот результат приведён в табл. 9.

Таблица 8

Результаты анализа эффективности затрат

Показатели	Вортиоксетин	Агомелатин	Флувоксамин	Эсциталопрам	Пароксетин
Суммарные затраты, руб.	279 726 517	644 837 949	416 347 472	267 192 169	513 732 111
Количество эффективно пролеченных больных (улучшение MADR>50%+ ремиссии), чел.	6662	4647	3273	3454	4882
CER, руб.	41 990	138 773	127 201	77 360	105 222
	доминирует				

Таблица 9

Результат анализа чувствительности (изменение стоимости Вортиоксетина + 25% эффективность -25%)

Показатели	Вортиоксетин	Агомелатин	Флувоксамин	Эсциталопрам	Пароксетин
Суммарные затраты, руб.	306 357 760	644 837 949	416 347 472	267 192 169	513 732 111
Количество эффективно пролеченных больных (улучшение MADR>50%+ ремиссии), чел.	4 996	4 647	3 273	3 454	4 882
CER, руб.	61 317	138 773	127 201	77 360	105 222
	доминирует				

Как видно из табл. 9, несмотря на существенное ухудшение показателя CER, Вортиоксетин сохраняет своё доминирующее положение даже при неблагоприятных допущениях, что позволяет прийти к выводу о достаточной устойчивости модели.

Анализ фармакоэкономической целесообразности. Как было указано выше, расчёт экономической целесообразности проводился на основании значения wtP для РФ, составляющего 1 490 739 руб. на одного пациента в год.

Из табл. 9 видно, что все сравниваемые препараты демонстрируют благоприятные показатели, т.е. все они являются экономически приемлемыми в рамках системы лекарственного возмещения в РФ, однако Вортиоксетин однозначно доминирует по соотношению wtP/CER.

Анализ «влияния на бюджет». Поскольку завершённый суицид трудоспособного гражданина оказывает существенное влияние на бюджет наравне с прямыми медицинскими затратами, для ВИА был проведён расчёт экономического бремени завершённого суицида.

Из литературных источников известно, что экономическое бремя одного утраченного года трудоспособной жизни составляет 308 332 руб. для граждан РФ мужского пола и 226 002 руб. для граждан РФ женского пола [34]. Известно также, что типичный возраст дебюта БДР составляет 32 года [22].

Поскольку построенная модель учитывает соотношения полов в моделируемых группах, возможно осуществить расчёт общего бремени завершённого суицида для каждой из групп с учётом соотношения полов, суицидогенного потенциала каждого препарата и вероятности завершения суицида, которая для РФ составляет 0,37 [32].

После осуществления данного расчёта был произведён пересчёт бюджетного бремени на одного пациента в день с учётом использованной в модели продолжительности курса лечения и числа пациентов в моделируемых группах.

После этого был проведён расчёт годовых затрат и их экстраполяция на вероятное число больных с БДР.

Ввиду отсутствия данных о распространённости депрессии в РФ в общей популяции, для нужд оценки вероятного числа больных в РФ были использованы результаты эпидемиологического исследования КОМПАС [37], при этом в качестве показателя распространённости депрессивных расстройств использовалась распространённость состояний, характеризующихся показателем в 25 и более баллов по CES-D, что соответствует диагнозу БДР [13] (23,8% по данным КОМПАС). Результаты экстраполяции на популяцию в 100 000 человек приведены в табл. 11.

Обсуждение

Вортиоксетин демонстрирует весьма привлекательные показатели, доминируя как в контексте анализа эффективности затрат, так и в контексте анализа «влияния на бюджет». Последний однозначно указывает на то, что применение Вортиоксетина связано с наиболее значительным уменьшением бюджетного бремени депрессивных расстройств.

При этом, хотя все анализируемые препараты адекватны с позиций анализа фармакоэкономической целесообразности, Вортиоксетин демонстрирует лучший показатель — wtP превосходит CER Вортиоксетина в 35,5 раз.

Таблица 10

Оценка фармакоэкономической целесообразности

Показатели	Вортиоксетин	Агомелатин	Флувоксамин	Эсциталопрам	Пароксетин
wtP, руб.	1 490 739				
CER, руб.	41 990	138 773	127 201	77 360	105 222
wtP/CER	35,5	10,7	11,7	19,3	14,2

Таблица 11

Результаты анализа «влияния на бюджет»

Показатели	Вортиоксетин	Агомелатин	Флувоксамин	Эсциталопрам	Пароксетин
Суммарные затраты за курс терапии, руб. *	407 195 153	772 306 586	620 297 291	432 901 397	901 236 767
На 1 больного за курс, руб.	40 720	77 231	62 030	43 290	90 124
На 1 больного в день, руб.	452	858	689	481	1 001
На 1 больного в год, руб.	165 140	313 213	251 565	175 566	365 502
Итого в год на 100 тыс. чел, млн руб.	3 930,3	7 454,5	5 987,2	4 178,5	8 698,9

Примечание: * — с учётом потерь от завершённого суицида.

Это делает Вортиоксетин особенно привлекательным с точки зрения системы лекарственного возмещения в РФ.

Обращает на себя внимание также неблагоприятное влияние Пароксетина на бюджет при тех же условиях моделирования — затраты на лечение в случае Пароксетина составляют 8 698,9 млн. руб. в год на 100 тыс. человек, что представляет собой наименее благоприятный результат среди сравниваемых препаратов.

Так, по сравнению с доминирующим препаратом Вортиоксетин, общие бюджетные затраты в случае применения Пароксетина выше на 60,3%.

Основные выводы

Результаты настоящего фармакоэкономического анализа применения Вортиоксетина в режиме монотерапии депрессивного расстройства в РФ показывают, что:

- затраты на устранение или частичную компенсацию последствий НЯ оказывают существенное влияние на стоимость терапии депрессий в целом;
- Вортиоксетин, обладая благоприятным сочетанием показателей клинической эффективности и переносимости, уверенно доминирует как собственно по клинической эффективности, так и по показателю эффективности затрат;
- данный результат обладает устойчивостью, по данным анализа чувствительности он сохраняется даже при достаточно неблагоприятных допущениях;
- как завершённые, так и незавершённые суициды, кроме клинических и социальных последствий, значительно увеличивают бюджетное бремя;
- по данным анализа «влияния на бюджет», применение Вортиоксетина способно существенно снизить бюджетные затраты, что объяснимо в свете его сравнительно низкой суицидогенности и хороших показателей эффективности затрат;
- обращает на себя внимание высокое бюджетное бремя, связанное с применением Пароксе-

тина (что особенно актуально в свете того, что Пароксетин весьма распространён в клинической практике). Так, по сравнению с Вортиоксетином общие бюджетные затраты при применении Пароксетина выше на 60,3%;

- из всех сравниваемых препаратов, Вортиоксетин наиболее привлекателен с точки зрения системы лекарственного возмещения в РФ.

Ограничения исследования

Представленное сравнительное фармакоэкономическое исследование имеет ряд ограничений.

При моделировании и расчётах «влияния на бюджет» было сделано несколько допущений, описанных в соответствующем разделе настоящей публикации.

В качестве источников данных о клинической эффективности и переносимости использовались РККИ, не направленные на прямое сравнение терапии Вортиоксетином, Агомелатином, Флувоксамином и Эсциталопрамом между собой. Некоторые из этих исследований включали специфические когорты пациентов, отличные от профиля «типичного» больного с депрессивным расстройством, и, будучи в основном зарубежными, зачастую используют терапевтические схемы отличные от тех, что устоялись в российской психиатрической практике.

Непрямое сравнение терапии корректирует различия между исследованиями, но не может заменить прямое сравнение данных.

Настоящее исследование посвящено исключительно лечению депрессий в режиме монотерапии и не затрагивает существующее многообразие комбинированных схем лечения.

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 «Лундбек РУС», однако это не оказало влияние на полученные результаты.

Литература

1. Alboni P, Favaron E, Paparella N, Sciammarella M, Pedaci M. Is there an association between depression and cardiovascular mortality or sudden death? // *J Cardiovasc Med* 2008;9:356—362.
2. Ashton A.K., Jamerson B.D., L.Weinstein W., Wagoner C. Antidepressant-related adverse effects impacting treatment compliance: Results of a patient survey. // *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*. 2005;66(2):96-106.
3. Ballus C., Quiros G., De Flores T., et al. The efficacy and tolerability of venlafaxine and paroxetine in outpatients with depressive disorder or dysthymia. // *Int Clin Psychopharmacol*. 2000;15:43—8.
4. Bostwick J.M. & Pankratz V.S. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. // *Am. J. Psychiatry* 157, 1925—1932 (2000).
5. Boulenger J.P., Loft H., Olsen C.K. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. // *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(3):138—49.
6. Clayton A., Kornstein S., Prakash A., Mallinckrodt C., Wohlreich M. Changes in sexual functioning associated with duloxetine, escitalopram, and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder. // *J Sex Med*. 2007 Jul;4(4 Pt 1):917—929.
7. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. 33rd edition. Ottawa: Canadian Pharmaceutical Association; 1998:922-24.
8. Desjarlais R., Eisenberg L., Good B., Kleinman A. World mental health. Problems and priorities in low-income countries. Oxford: Oxford University Press; 1995.

9. Fergusson D., Doucette S., Glass K.C., Shapiro S., Healy D., Hebert P., et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. // *BMJ*2005;330:396.
10. Finn S.E., Bailey J.M., Schultz R.T., Faber R. Subjective utility ratings of neuroleptics in treating schizophrenia. // *Psychol Med* 1990;20:843-8.
11. Gartlehner G., Gaynes B.N., Hansen R.A., et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. // *Ann Intern Med* 2008;149(10):734—750
12. Healy D., Whitaker C. Antidepressants and suicide: risk—benefit conundrums. // *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2003;28(5):331-337.
13. Haringsma R., Engels G. I., Beekman A. T. F., Spinhoven P. The criterion validity of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) in a sample of self-referred elders with depressive symptomatology. // *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2004;19:558—563
14. Kasper S et al. Superiority of escitalopram to paroxetine in the treatment of depression. // *European Neuropsychopharmacology*, Volume 19, Issue 4, 229 — 237 2009.
15. Kennedy S.H., Andersen H.F., Lam R.W. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. // *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 2006;31(2):122-131.
16. Levenson M., Holland C. Antidepressants and Suicidality in Adults: Statistical Evaluation. // Presentation at Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee 2006.
17. Levenson M., Holland C. Statistical Evaluation of Suicidality in Adults Treated with Antidepressants.(2006).
18. Maity N., Ghosal M.K., Gupta A., Sil A., Chakraborty S., Chatterjee S. Clinical effectiveness and safety of escitalopram and desvenlafaxine in patients of depression with anxiety: A randomized, open-label controlled trial. // *Indian Journal of Pharmacology*. 2014;46(4):433-437.
19. Montgomery S.A., Nielsen R.Z., Poulsen L.H., Høggstrøm L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. // *Hum Psychopharmacol*. 2014;29(5):470—482.
20. Mrazek D.A., Hornberger J.C., Altar C.A., et al. A review of the clinical, economic and social burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. // *Psychiatr Serv*. 2014;65(8):977—87.
21. Murray C.J.L., Lopez A.D., eds. The Global Burden of Disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press on behalf of the World Health Organization and the World Bank; 1996.
22. National Institute of Mental Health basic depression data [Электронный ресурс]. <http://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression/index.shtml>. (дата обращения: 03.06.2015).
23. Okuda A., Suzuki T., Kishi T., Yamanouchi Y., Umeda K., Haitoh H., Hashimoto S., Ozaki N., Iwata N. Duration of untreated illness and antidepressant fluvoxamine response in major depressive disorder. // *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;64(3):268—273.
24. Rosenberg K.P., Bleiberg K.L., Kosci J., Gross C. A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications: impact on compliance. // *J Sex Mar Ther*. 2003;29:289—296.
25. Rush A.J. The varied clinical presentations of major depressive disorder. // *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl 8):4—10.
26. Saghafi R., Brown C., Butters M.A., et al. Predicting 6-week treatment response to escitalopram pharmacotherapy in late-life major depressive disorder. // *International journal of geriatric psychiatry*. 2007;22(11):1141-1146.
27. 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.
28. Szegedi A., Jansen W.T., van Willigenburg A.P., van der Meulen E., Stassen H.H., Thase M.E. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. // *J Clin Psychiatry*. 2009;70:344-353.
29. Wade A., Despiegel N., Reines E.H. Escitalopram in the long-term treatment of major depressive disorder. // *Annals of Clinical Psychiatry*. 2006;18(2):83—9.
30. Wagner W., Plekkenpol B., Gray T.E., Vlaskamp H., Essers H. Review of fluvoxamine safety database. // *Drugs* 43 Suppl 2 (1992): 48-53.
31. Аналитическая информация, IMS Россия, январь 2013 г. — сентябрь 2014 г. [Электронный ресурс]. URL:<http://www.ims.ru/>. (дата обращения: 03.06.2015).
32. Ворсина О.П. Клинические, социально-демографические и этнокультуральные особенности суицидального поведения населения Усть—Ордынского Бурятского округа [Электронный ресурс] // *Медицинская психология в России: электрон. науч. журн.* — 2013. — N 2 (19). — URL: <http://medpsy.ru> (дата обращения: 12.06.2015).
33. Информационный сервис «aptekamos.ru» [Электронный ресурс]. URL: <http://aptekamos.ru/> (дата обращения: 12.04.2015).
34. Любов Е.Б., Морев М.В., Фалалеева О.И. Суициды: социо-экономическое бремя в России. // *Социальная и клиническая психиатрия*, 2013, т. 23, № 2, стр. 38-44
35. Куликов А.Ю., Дедюрина Ю.М. Анализ стоимости болезни лечения пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, в условиях здравоохранения Российской Федерации. // *Фармакоэкономика*, Том 4, №1, 2011 г., стр. 24-33.
36. Межведомственный стандарт оказания комплексной помощи (медицинской реабилитации, социально-психологической, психолого-педагогической) несовершеннолетним, пережившим попытку суицида. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.educaltai.ru/upload/iblock/593/standart.doc>(дата обращения: 23.05.2015).
37. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС. // *Кардиология*. — 2004. — №1. — С. 48—54.
38. О производстве и использовании валового внутреннего продукта (ВВП) за 2011 год. Федеральная служба государственной статистики, 2013 г. <http://www.gks.ru>.
39. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. URL: http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104. (дата обращения: 23.05.2015).
40. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. №778н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при эректильной дисфункции».
41. Приложение №1 к приказу от 08.04.2015 №279/П «об утверждении Положения об оказании платных медицинских услуг «клинического центра первого МГМУ им. И.М. Сеченова на платные медицинские услуги [Электронный ресурс] URL: <http://www.1msmukliniki.ru/price01.05.2015.xls> (дата обращения: 23.05.2015).
42. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. — Медицинское информационное агентство. — М.,2003.
43. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при депрессиях легкой и средней степени тяжести и смешанном тревожном и депрессивном расстройстве в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера (диспансерного отделения, кабинета) [Электронный ресурс] URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_146158/?frame=1 (дата обращения: 23.05.2015). (дата обращения: 23.05.2015).
44. Стандарт специализированной медицинской помощи при депрессии (рецидив) в стационарных условиях [Электронный ресурс] URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_146075/?frame=1 (дата обращения: 23.05.2015).
45. Тарифы на медицинские услуги Московского городского фонда ОМС, введенные в действие с 01.04.2014 г. [Электронный ресурс] URL: <http://www.mgfoms.ru>. (дата обращения: 23.05.2015).
46. Численность и состав населения в 2014 г. Федеральная служба государственной статистики, 2013 г. [Электронный ресурс]. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#(дата обращения: 23.05.2015).

Фармакоэкономический анализ применения препаратов ботулинического токсина в комплексной терапии постинсультной спастичности

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

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

² — Санкт-Петербургский государственный университет

³ — Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский клинический комплекс

Резюме. В российских условиях был проведён сравнительный фармакоэкономический анализ применения препаратов ботулинического токсина в комплексной терапии синдрома постинсультной спастичности. Совместно с клинко-экономическим моделированием проводили анализ «типичной практики» с помощью опроса экспертов (врачей-неврологов) с последующим применением метода Дельфи. Оценивали три медицинские технологии лечения постинсультной спастичности в сочетании со стандартной клинической практикой: лечение с использованием медикаментозной локальной миорелаксации препаратом Ботокс®, Диспорт®, Ксеомин®. При моделировании применяли цикл Маркова, вероятностный анализ чувствительности и анализ «влияние на бюджет». Было выявлено, что при проведении одного курса терапии стратегия применения препарата Ботокс® являлась наименее затратной и наиболее эффективной, как в случае рассмотрения одного курса терапии, так и по итогам трёхлетнего наблюдения. По итогам анализа эффективности затрат для терапии различных стратегий, стратегия применения препарата Ботокс® являлась доминирующей. Данный результат наблюдался как при рассмотрении действенности в качестве критерия эффективности, так и при рассмотрении эффективности по итогам трёхлетнего моделирования использования рассматриваемых стратегий лечения. С позиции анализа «влияние на бюджет», Ботокс® также является наиболее предпочтительной стратегией: использование данного препарата позволяет сохранить до 141 млн. руб. бюджетных средств и пролечить данной стратегией дополнительно до 227 пациентов. Полученные при математическом моделировании результаты соотносятся с данными «типичной» клинической практики и параллельно проведённого фармакоэпидемиологического анализа.

Ключевые слова: постинсультная спастичность, ботулинический токсин типа А, Ботокс, фармакоэкономика, затраты, анкетирование, метод Дельфи

Pharmacoeconomic analysis of the use of botulinum toxin in the treatment of poststroke spasticity

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

¹ — The first St. Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlov

² — St. Petersburg State University

³ — The National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, St. Petersburg clinical complex

Abstract. We conducted a comparative pharmacoeconomic analysis of the use of botulin toxin drugs in complex therapy of poststroke spasticity syndrome under Russian conditions. Together with a health economic modelling, we conducted a “standard practice” analysis through polling of experts (neurologist physicians) with subsequent use of the Delphi method. We evaluated three medical technologies for treatment of poststroke spasticity in combination with standard clinical practice: treatment using drug-induced local miorelaxation by Botox®, Dysport® and Xeomin®. In the modelling, we used a Markov cycle, a probabilistic sensitivity analysis and budget impact analysis. It was determined that, in conducting one course of therapy, the strategy using Botox® was least expensive and most effective, both in the case of examining one course of therapy and according to the results of

three-year observation. According to the results of the cost-effectiveness analysis for therapy of the various strategies, the strategy using Botox® was predominant. That result was observed both when examining efficacy and when examining effectiveness according to the results of the three-year modelling of using the treatment strategies. From the standpoint of the budget impact analysis, Botox® is also the most preferable strategy: using this drug saves up to 141 million rubles of budgetary funds and makes it possible to treat an additional 227 patients with this strategy. The results obtained in the mathematical modelling correlate to the “standard” data of clinical practice and the pharmacoepidemiological analysis conducted concurrently.

Key words: poststroke spasticity, botulin toxin type A, Botox, pharmacoeconomic, costs, polling, Delphi method

Автор, ответственный за переписку:

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

Актуальность

В Российской Федерации (РФ) ежегодно регистрируют около 400 тыс. инсультов, основным осложнением которых является мышечный гипертонус (спастичность) [1-3]. В РФ уровень инвалидизации через год после перенесённого инсульта находится в диапазоне от 76 до 85%, в то время как в странах Западной Европы этот показатель составляет 25-30%. При этом, в РФ среди пациентов, перенёвших инсульт, не более 10-12% возвращаются к трудовой деятельности, 25-30% остаются до конца жизни глубокими инвалидами [4]. Важно отметить, что спастичность является хроническим патологическим состоянием, в связи с чем пациентам и членам их семей лечебные вмешательства требуются в течение всей жизни, с безусловным увеличением финансовых затрат. Согласно Европейским данным, затраты на лечение лиц со спастичностью, выживших в течение 12 месяцев после перенесённого инсульта, в четыре раза выше, чем таковые при терапии пациентов без спастичности [5]. Для коррекции мышечного гипертонуса используют различные методы физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, назначение системных миорелаксантов [6-9]. Появление в 80-е годы прошлого столетия препаратов ботулотоксина типа А (БТА) и начало их применения для лечения неврологических заболеваний вызвало значительный прогресс в терапии спастичности. В сравнении с имеющимися методами лечения, локальное введение БТА имеет ряд несомненных преимуществ [10].

Во-первых, лечение хорошо переносится пациентами.

Во-вторых, возможен выбор одной или нескольких мышц для инъекции и подбор индивидуальной дозы лекарственного средства (ЛС), обеспечивающей желаемую степень миорелаксации [11, 12].

В настоящее время в РФ разрешены к использованию по показанию «постинсультная спастичность» и наиболее часто применяются следующие препараты БТА: Ботокс® (Ирландия); Диспорт® (Франция); Ксеомин® (Германия). Расчёт дозы препарата Ботокс®,

а также точки введения в мышцы-мишени при различных проявлениях постинсультной спастичности определяют по рекомендациям *Brin M.F. and Spasticity Study Group* [13]. Во многих исследованиях показано, что применение БТА в сочетании с другими методами восстановительной терапии оказывается более эффективно, чем монотерапия токсинами [14, 15]. Необходимо так же отметить, что ряд проведённых зарубежных фармакоэкономических исследований применения БТА показали их экономическую эффективность [16-21]. В связи с этим, целью настоящего анализа было определить целесообразность применения препаратов БТА Ботокс®, Диспорт® и Ксеомин® в комплексной терапии постинсультной спастичности при помощи фармакоэкономической оценки с позиции государственной системы здравоохранения в условиях Российской Федерации.

Методология

Методология решения указанной выше цели состояла из двух взаимодополняющих этапов.

Во-первых, был проведён опрос экспертов в области лечения спастичности с последующим применением метода Дельфи. Целью данного опроса было выявление мнения врачей по применению препаратов БТА при данной патологии в РФ. Подробно данный этап работ описан в опубликованной нами статье в 2014 году [22].

Во-вторых, было проведено клинико-экономическое моделирование. Использованы отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования», применяемые в РФ, и экспертные рекомендации [23-27]. Применён анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis — СЕА) с расчётом коэффициента эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER). Дополнительно выполнен анализ «влияния на бюджет» с годичной и трёхлетней перспективой [28]. Результаты были оценены по показателю «порог готовности общества платить» (порог фармакоэкономической целесообразности, cost-effectiveness threshold), который рассчитан как трёхкратный вну-

тренний валовой продукт (ВВП) на душу населения на 2014 год.

Характеристика затрат и показателей эффективности. Был составлен перечень прямых затрат:

- стоимость курса терапии спастичности препаратами БТА;
- стоимость проведения лечения с помощью метода стандартной клинической практики;
- стоимость сопутствующего восстановительного лечения;
- стоимость сопутствующей медикаментозной терапии;
- стоимость санаторно-курортного лечения.

Затраты на лечение были оценены на основании данных Генерального тарифного соглашения, «Медлюкс — наличие ЛС в аптеках Москвы» [29], Государственного реестра предельных отпускных цен [30].

Для выявления эффективности лечения был проведён систематический анализ литературных данных (с использованием критериев включения и исключения) по применению ЛС ботулинического токсина в лечении постинсультной спастичности у пациентов, перенёсших инсульт.

В качестве критерия эффективности была взята действенность (эффисасу), оцениваемая по результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ) и мета-анализов. Основываясь на клинических исследованиях, базовые показатели эффективности описывали как следующие состояния и показатели:

- достижение эффекта терапии с общей оценкой по шкале успеха терапии в виде «улучшение», «значительное улучшение»;
- длительность сохранения эффекта от проведенного лечения;
- количество повторных курсов терапии ботулиническими ЛС в течение года, их эффективность.

Дополнительно проводили вероятностный анализ чувствительности, который был выполнен путём многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность и стоимость ЛС.

Структура модели. Была использована модель «дерево принятия решений» для клинико-экономической оценки применения препаратов Ботокс®, Диспорт®, Ксеомин®. В основу положены международные клинические исследования и российские рекомендации [3, 6-8, 14, 31-33]. Фармакоэкономическая модель «дерево принятия решений» была построена таким образом, что в каждой из ветвей модели проанализированы затраты и эффективность в группе из 100 пациентов. На основании указанных российских Стандартов смоделирован объём сопутствующего восстановительного лечения и медикаментозной терапии, рассчитаны затраты на предоставление данного вида помощи в рамках стандартной клинической практики. К методам стандартной клинической

практики относили сопутствующую медикаментозную терапию и восстановительное лечение. Терапию синдрома спастичности считали эффективной, если в рамках применения одной из стратегий достигали описанные критерии эффективности и не требовались иные медицинские вмешательства в течение 3-х месяцев, кроме сопутствующей медикаментозной терапии и восстановительного лечения. Терапию считали неэффективной, если не достигали указанные выше критерии эффективности и требовалась смена медицинской технологии. Период эффективности в течение 3-х месяцев указан на основании данных вышеуказанных исследований и минимальном периоде эффективности после инъекции препаратов БТА. В случае неэффективности применения оцениваемых стратегий подразумевали, что пациенту требовалось продолжение лечения в рамках стандартной клинической практики с отменой терапии БТА и последующим прохождением санаторно-курортного лечения по неврологическому профилю. В случае эффективной терапии при использовании различных медицинских технологий преодоления спастичности пациенты входили в цикл Маркова, описывающий регулярное применение определённой стратегии с учётом эффективности её применения. Конечным состоянием цикла Маркова считали неэффективность проведенного курса терапии вследствие отсутствия улучшения клинического состояния при очередном применении стратегии, требующим отмены препаратов БТА и использование стандартных методов терапии и санаторно-курортного лечения анализируемого синдрома. Длительность цикла — 12 месяцев, горизонт моделирования — 3 года. Временной промежуток в три года выбран вследствие планируемой оценки анализа «влияния на бюджет» с долгосрочной трёхлетней перспективой. В течение цикла применение каждой стратегии повторяли 3 раза, оценка эффективности терапии фиксировалась на конец цикла. Количество курсов применения препаратов БТА в год определено в соответствии с инструкциями по применению к анализируемым лекарственным средствам и данными РКИ, результаты которых использовали для показателей эффективности. Схематическое представление модели «дерево принятия решений» и Марковского моделирования приведено на рис. 1 и 2.

Подобные схемы (рис. 2) были разработаны для локальной миорелаксации препаратами Диспорт® и Ксеомин® в сочетании со стандартной клинической практикой. Применение хирургических вмешательств не рассматривали как отдельную стратегию или как метод терапии постинсультной спастичности.

Источники данных для математического моделирования. В табл. 1 суммированы параметры модели и источники данных, а также показатели эффективности.

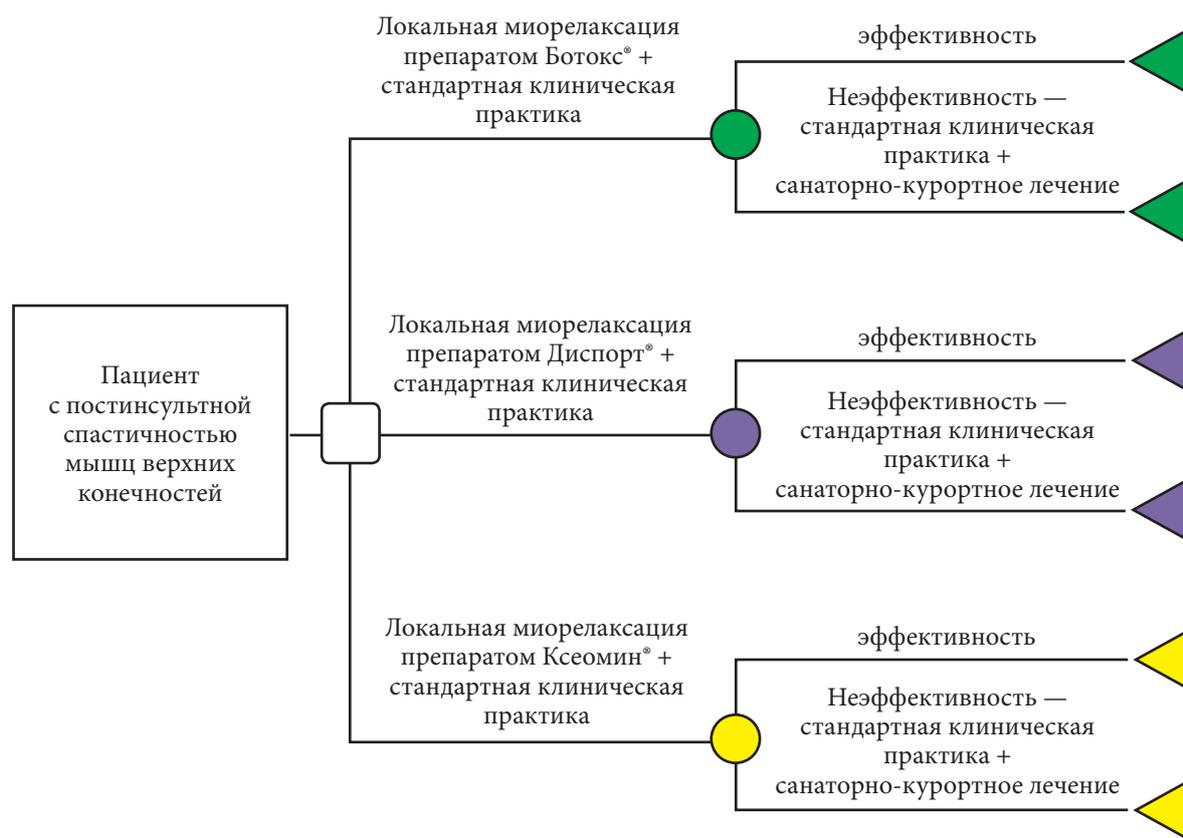


Рис. 1. Модель — «дерево принятия решений» для оценки фармакоэкономической эффективности купирования спастического синдрома у постинсультных больных с использованием стратегий медикаментозной локальной миорелаксации препаратами БТА в сочетании со стандартной клинической практикой

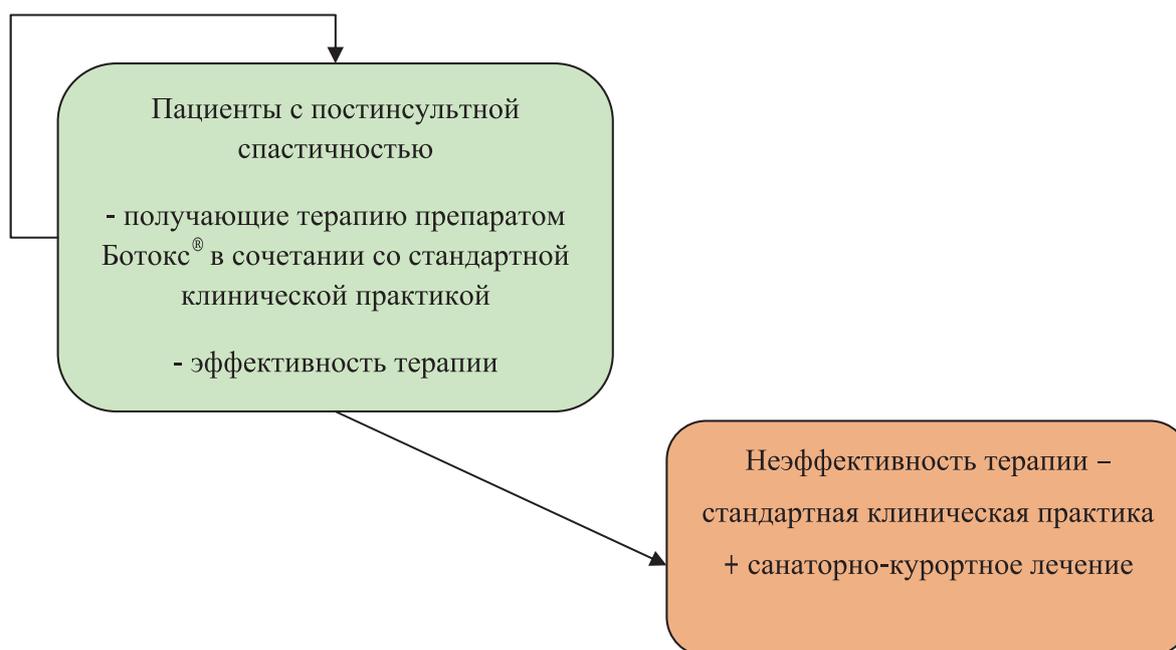


Рис. 2. Схематическое представление последовательностей переходов в цикле Маркова при использовании локальной миорелаксации препаратом Ботокс® в сочетании со стандартной клинической практикой

Таблица 1

Показатели эффективности для модели с использованием различных стратегий [34-36]

Стратегия терапии спастического синдрома	Эффективное лечение в соответствии с указанными критериями эффективности, %	Неэффективное лечение в соответствии с указанными критериями эффективности, %
Медикаментозная локальная миорелаксация — Ботокс® [34]	91	9
Медикаментозная локальная миорелаксация — Диспорт® [35]	88,4	11,6
Медикаментозная локальная миорелаксация — Ксеомин® [36]	79,8	20,2

Поиск данных для Марковского моделирования включал оценку терапии пациентов с постинсультной спастичностью, анализ литературных данных по повторному использованию препаратов БТА с долгосрочной перспективой. Результаты выполненных исследований эффективности повторных курсов терапии оцениваемых препаратов БТА свидетельствуют о сохранении в течение года эффективности сравнимой с первоначальным применением данных лекарственных средств [16-18, 21, 36, 37]. Таким образом, допускалось, что показатели эффективности различных стратегий для модели Маркова соответствуют показателям эффективности для модели «древо принятия решений», при этом эффективность по каждой стратегии фиксировалась на конец года (конец каждого цикла) терапии.

В основе расчётов стоимости применения различных клинических стратегий — данные из нормативов финансовых затрат [38] и Генерального тарифного соглашения на 2014 г., действующих в соответствии с Правилами обязательного медицинского страхования (www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338) [39].

I. Расчёт стоимости лечения с помощью методов стандартной клинической практики.

Стоимость применения методов стандартной клинической практики была сформирована из стоимости входящих в неё реабилитационных мероприятий (восстановительного лечения и сопутствующей медикаментозной терапии, согласно МЭС оказания медицинской помощи в раннем восстановительном периоде) и амбулаторного лечения больных по тарифу ОМС за законченный случай лечения «Поликлиника, неврология: Состояние после перенесённого ОНМК» [38].

1. Затраты на сопутствующее восстановительное лечение включали различные виды физиотерапевтических процедур, курс массажа определённой области, рефлексотерапию. В результате, стоимость восстановительного лечения, расчёт на 28 дней — 14 882,00 руб.
2. Амбулаторное лечение (8 обязательных посещений врача) больных по тарифу ОМС за законченный случай лечения «Поликлиника, неврология: Состояние после перенесённого ОНМК» — 12 600,90 руб.
3. Затраты на сопутствующее медикаментозное лечение в соответствии с указанным стандартом в расчёте на 1 месяц составили 8 474,95 руб. Цены на использованные ЛС, входящие в список ЖНВЛП, указаны на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен [30] и рассчитаны с учётом 14% предельной оптовой надбавки по г. Санкт-Петербург [40] и НДС 10%.

Таблица 2

Режимы дозирования

Торговое наименование	МНН/ группировочное наименование	Форма выпуска	Предельная оптовая цена за упаковку, руб.*	Максимальная суммарная доза**	Курсовая стоимость, руб.
Ботокс®	ботулинический токсин типа А — гемагглютинин комплекс	Лиоф. для пригот. р-ра для в/м введ. 100 ЕД, фл. № 1	14 928,95	240 ЕД	35 829,48
Диспорт®	ботулинический токсин типа А — гемагглютинин комплекс	Лиоф. для пригот. р-ра для в/м введ. 500 ЕД, фл. № 1	18 044,14	1 000 ЕД	36 088,28
Ксеомин®	ботулинический токсин типа А	Лиоф. для пригот. р-ра для в/м введ. 100 ЕД, фл. № 1	10 964,71	400 ЕД	43 858,84

Примечания: * — на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен [24], с учётом 14% предельной оптовой надбавки по г. Санкт-Петербург [40] и НДС 10%; ** — ЕД — единицы действия.

В результате, итоговые затраты на применение методов стандартной клинической практики составили 35 957,84 руб.

II. Стоимость препаратов ботулинического токсина типа А

Режим дозирования был выбран для пациентов в соответствии с инструкциями по применению данных ЛС (<http://grls.rosminzdrav.ru/>) [24] из расчёта максимальной суммарной дозы, необходимой при проведении медикаментозной локальной миорелаксации, а также с учётом доз, применявшихся в клинических исследованиях, используемых для оценки показателей эффективности терапии при моделировании [16-18, 21, 34-36]. Средства и дозы указаны в табл. 2.

III. Затраты на проведение электромиографии (ЭМГ)

ЭМГ проводят перед инъекцией БТА для выбора наилучших зон введения ЛС и выполняют перед каждым курсом. Стоимость процедуры — 477,32 руб.

Итоговые затраты на стратегию с применением медикаментозной локальной миорелаксации в сочетании со стандартной клинической практикой представлены в табл. 3.

Таблица 3

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

Виды затрат	Ботокс®	Диспорт®	Ксеомин®
Курсовая стоимость препаратов БТА	35 829,48	36 088,28	43 858,84
ЭМГ	477,32		
Восстановительное лечение	14 882,00		
Амбулаторное лечение неврологического больного	12 600,90		
Итого, курсовая стоимость	63 789,70	64 048,50	71 819,06
Итого, затраты в год	191 369,10	192 145,50	215 457,18

Примечания: БТА — препараты ботулинического токсина типа А; ЭМГ — электромиография.

IV. Стоимость продолжения лечения больных с постинсультной спастичностью в случае неэффективности оцениваемых медицинских стратегий включала:

- стоимость применения методов стандартной клинической практики: восстановительного лечения, сопутствующей медикаментозной терапии и амбулаторной терапии больных;
- стоимость обследования для оформления санаторно-курортной карты по форме №072/у-04 [41];
- стоимость санаторно-курортного лечения.

Итоговые затраты на продолжение лечения больных с постинсультной спастичностью в случае неэффективности оцениваемых медицинских стратегий составили 110 660,74 руб.

Результаты

Основная модель

Стоимость болезни была оценена для каждой стратегии лечения пациента целевой группы (горизонт моделирования — 3 года). На рис. 3-4 представлены полученные результаты.

Как видно из данных представленных на рис. 3, при проведении одного курса терапии стратегия применения препарата Ботокс® являлась наименее затратной — 63 789 руб./курс. Затраты на стратегию с препаратом Диспорт® были немногим выше и составили 64 048 руб. Самые высокие затраты были выявлены при использовании стратегии препарата Ксеомин® — 71 819 руб., что на 12% выше соответствующих расходов в группе препарата Ботокс®. Были оценены общие затраты за трёхлетний период наблюдения. Общие прямые затраты на одного пациента в течение трёх лет представлены на рис. 4.

Как видно из данных представленных на рис. 4, наименьшие прямые затраты по результатам лечения в течение трёх лет были у стратегии препарата Ботокс® — 671 401 руб. Несколько дороже была стратегия использования препарата Диспорт® — 682 414 руб. Наиболее дорогостоящей являлась стратегия применения препарата Ксеомин® — 762 398 руб., что на 13,6% выше стоимости стратегии с препаратом Ботокс®. При этом следует отметить, что по итогам трёхлетнего моделирования суммарные прямые затраты на стратегию с препаратом Ботокс® были более чем в два раза ниже порога готовности общества платить, равного 1 341 308 руб. Кроме того, необходимо заметить, что большая часть общих затрат при использовании стратегии с препаратом Ботокс® приходится на эффективное лечение: из 671 401 руб. — 540 618,54 руб. — затраты на эффективную терапию, в то время как затраты на неэффективную терапию при использовании других оцениваемых технологий, Диспорта® и Ксеомина®, были сравнимо выше и составили 162 620,19 руб. и 271 951,04 руб., соответственно.

Основными составляющими прямых затрат были расходы на эффективную терапию БТА в сочетании со стандартной клинической практикой. В случае использования стратегии препарата Ботокс® данный показатель был 81%. При этом в случае с препаратом Ксеомин® расходы на эффективную терапию составили лишь 64% от суммарных прямых затрат. Оставшаяся часть прямых затрат приходилась на расходы в случае неэффективности терапии БТА.

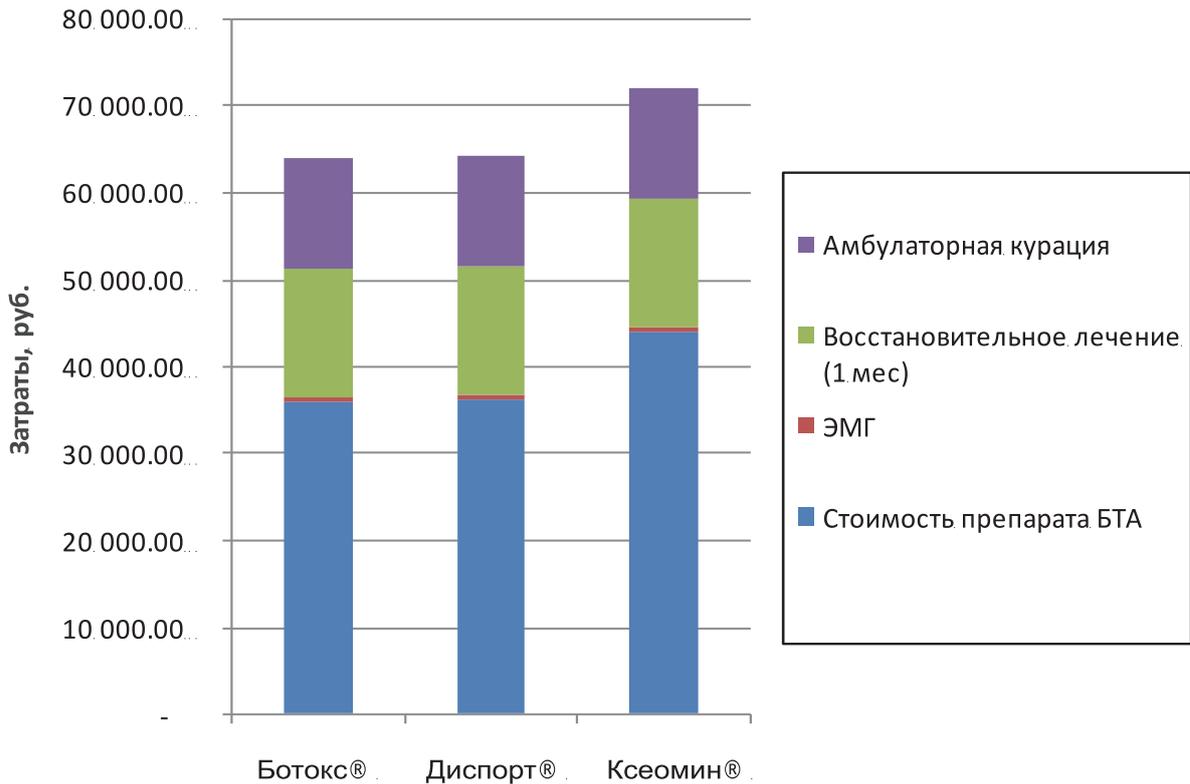


Рис. 3. Затраты при проведении одного курса терапии

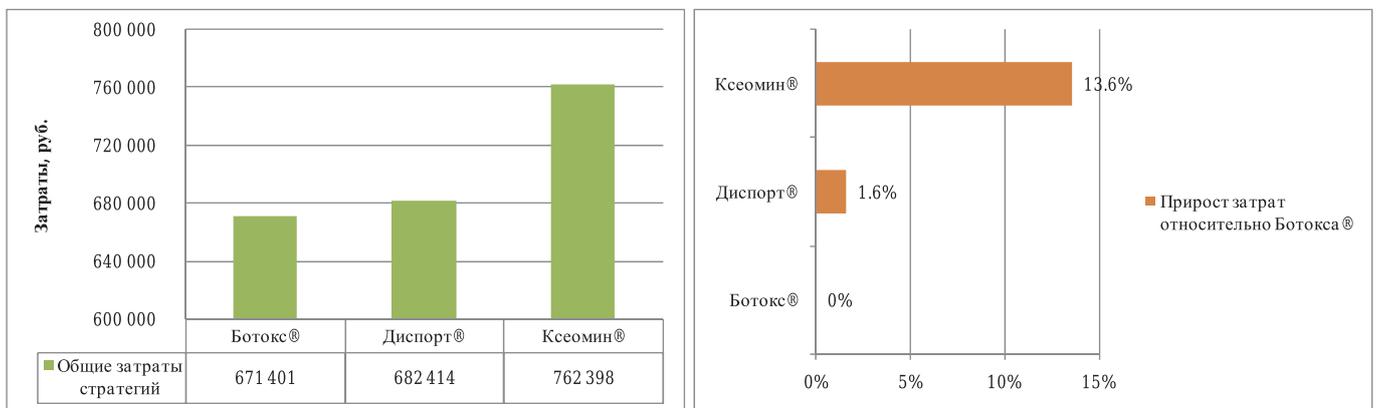


Рис. 4. Общие затраты стратегий сравнения в расчёте на одного пациента за 3 года

Была оценена эффективность применения каждой из стратегий. Результаты представлены на рис. 5.

Дополнительно была рассмотрена динамика эффективности каждой из стратегий в течение трёх лет после начала моделирования. Результаты отображены на рис. 6.

Как показывает анализ полученных данных (рис. 5-6), терапия с помощью инъекций препарата Ботокс® являлась наиболее эффективной, как в случае рассмотрения одного курса терапии (вероятность эффекта терапии 0,91), так и по итогам трёхлетнего наблюдения (итоговая эффективность по истечении трёх лет составляла 75,4% против 69,1% у препарата Диспорт®). Наименьшей эффективностью на

конец горизонта моделирования обладал Ксеомин® — 50,8%, что на 48% ниже соответствующего показателя при использовании препарата Ботокс®.

С точки зрения соотношения затрат и эффективности стратегия применения препарата Ботокс® обладала наибольшей эффективностью по сравнению с другими оцениваемыми медицинскими технологиями, при этом она являлась также и более дешёвой альтернативой. Таким образом, стратегия с препаратом Ботокс® являлась доминирующей. Коэффициенты CER на терапию одного пациента в течение трёх лет для стратегий препаратов Ботокс®, Диспорт® и Ксеомин® составили 737 803 руб., 771 962 руб. и 955 386 руб., соответственно.

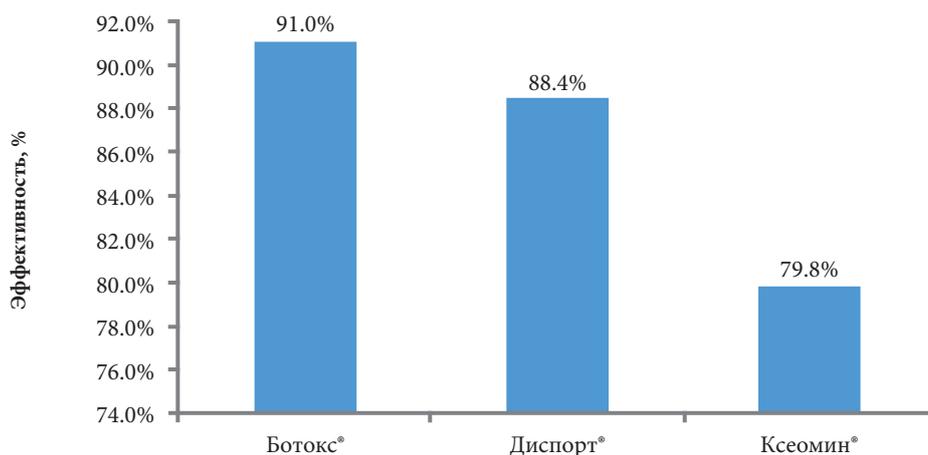


Рис. 5. Вероятность эффективности оцениваемых стратегий терапии



Рис. 6. Динамика эффективности стратегий сравнения (горизонт моделирования три года)

Вероятностный анализ чувствительности. Вероятностный анализ чувствительности выполняли путём многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность и стоимость ЛС. В результате, при одновременном многократном изменении параметров стратегия препарата Ботокс® продолжала оставаться менее затратной стратегией в сравнении со стратегиями использования препаратов Диспорт® и Ксеомин®, являясь одновременно и наиболее эффективной стратегией при комплексной терапии синдрома спастичности.

Анализ влияния на бюджет. Были рассчитаны суммарные прямые затраты бюджета здравоохранения РФ за три года при применении препаратов Ботокс®, Диспорт® и Ксеомин® для лечения 1 000 пациентов со спастическим синдромом. В результате, наиболее предпочтительной стратегией с точки зрения анализа «влияние на бюджет» является стратегия с применением препарата Ботокс®, которая позволяет сохранить значительную часть бюджета. При этом сэкономленные средства позволяют пролечить

данной стратегией дополнительно до 136 пациентов. В зависимости от распространённости применения указанной стратегии, экономия средств составит от 27 298 989 руб. до 90 996 630 руб.

Дополнительная модель

Были также проведены параллельные расчёты разработанной фармакоэкономической модели с использованием данных, полученных в ходе фармакоэпидемиологического исследования и применения метода Дельфи, с последующим сравнением результатов с данными основного сценария. Аналогично основной модели, стоимость болезни была оценена для каждой стратегии лечения пациента целевой группы (горизонт моделирования — 3 года) с учётом данных и показателей для расчётов, полученных в ходе фармакоэпидемиологического исследования и применения метода Дельфи. Сравнение итоговых суммарных прямых затрат для основной модели и результатов с учётом данных и показателей для расчётов, полученных в ходе фармакоэпидемиологиче-

ского исследования и применения метода Дельфи, представлено на рис. 7.

Как видно из данных представленных на рис. 7, Ботокс® был наиболее дешёвой стратегией в обоих случаях. При этом, в случае использования данных из фармакоэпидемиологического исследования затраты на данную стратегию понизились на 7%. Одновременно с этим, наблюдался рост суммарных прямых затрат на стратегии использования препаратов Диспорт® и Ксеомин® — на 4,8% и 0,5% соответственно относительно затрат, рассчитанных в основной модели. Результаты сравнения эффективности с данными основной модели представлены на рис. 8.

Как показывает анализ полученных данных (рис. 8), терапия синдрома спастичности с помощью инъекций препарата Ботокс® при расчёте с использованием данных фармакоэпидемиологического исследования продолжала оставаться наиболее эффективной: 80% против 70% в случае использования Диспорта® и Ксеомина®, соответственно. По итогам трёхлетнего наблюдения Ботокс® продолжал показывать более высокую эффективность: 51,2% против 34,3% в группах препаратов Диспорт® и Ксеомин®. С точки зрения соотношения затрат и эффективности при изменении данных в расчётах для основной модели стратегия применения препарата Ботокс® также обладала наибольшей эффективностью по сравнению с другими

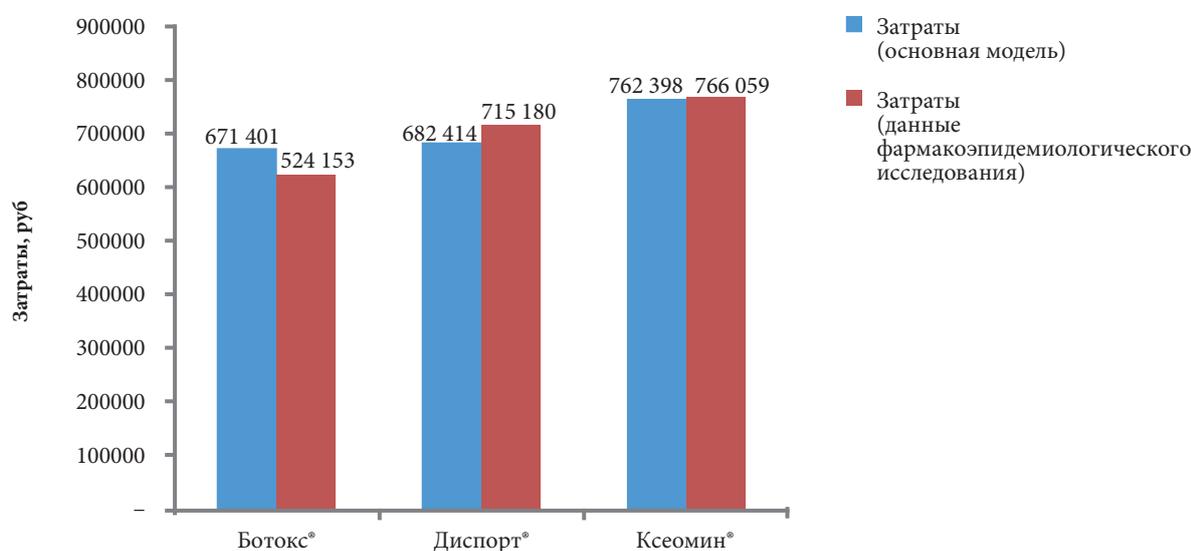


Рис. 7. Сравнение итоговых суммарных затрат для основной модели с учётом данных для расчётов, полученных в ходе фармакоэпидемиологического исследования и применения метода Дельфи

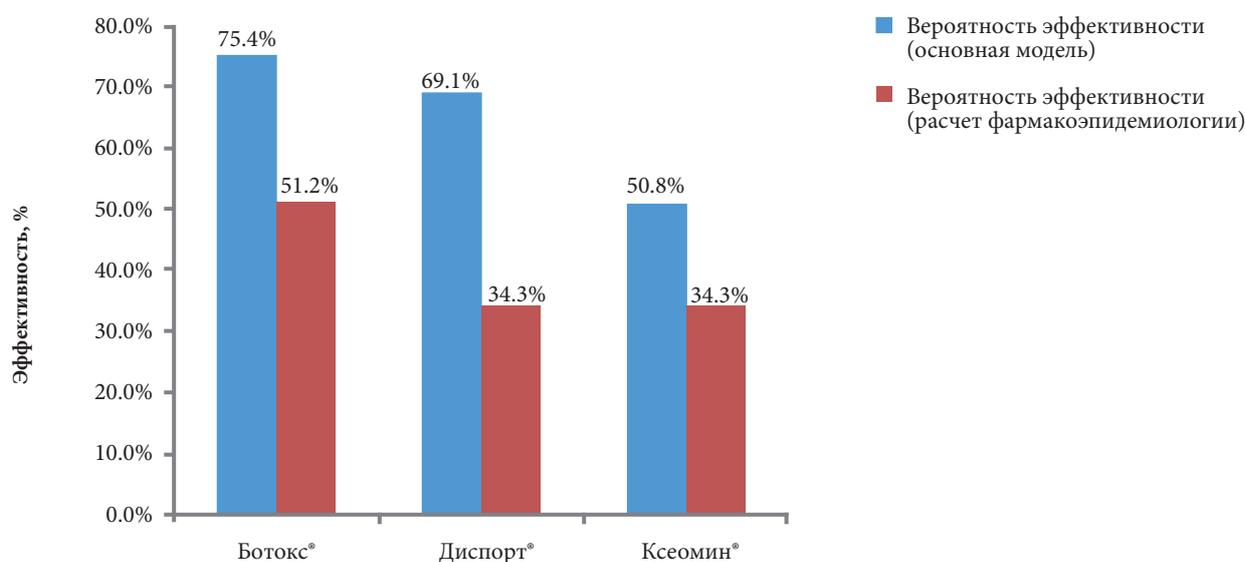


Рис. 8. Сравнение показателей эффективности по результатам трёхлетнего наблюдения (основная модель и модель с использованием данных фармакоэпидемиологического исследования)

оцениваемыми медицинскими технологиями, при этом она являлась и более дешёвой альтернативой. Таким образом, стратегия с препаратом Ботокс® являлась доминирующей. Коэффициенты CER на терапию одного пациента в течение трёх лет для стратегий препаратов Ботокс®, Диспорт® и Ксеомин® в данном случае составили, по возрастающей: 780 191 руб., 1 021 686 руб. и 1 094 385 руб., соответственно.

Вероятностный анализ чувствительности. При одновременном многократном изменении таких параметров как эффективность и стоимость ЛС стратегия с препаратом Ботокс® продолжала оставаться менее затратной стратегией в сравнении со стратегиями использования препаратов Диспорт® и Ксеомин®, являясь одновременно и наиболее эффективной стратегией при комплексной терапии синдрома постинсультной спастичности.

Анализ влияния на бюджет. Как и в случае с основной моделью, были рассчитаны суммарные прямые затраты бюджета здравоохранения РФ за три года при применении препаратов Ботокс®, Диспорт® и Ксеомин® для лечения 1 000 пациентов со спастическим синдромом (при расчётах использовались данные фармакоэпидемиологического исследования и применения метода Дельфи). В результате, при использовании данных фармакоэпидемиологического исследования Ботокс® также является наиболее предпочтительной стратегией с точки зрения анализа «влияние на бюджет». Использование стратегии с применением препарата Ботокс® позволяет сохранить до 141 млн. руб. бюджетных средств. При этом сэкономленные средства позволяют пролечить данной стратегией дополнительно до 227 пациентов.

Обсуждение полученных данных

Впервые в российских условиях был проведён сравнительный фармакоэкономический анализ применения препаратов ботулинического токсина типа А в комплексной терапии синдрома постинсультной спастичности. Совместно с клинико-экономическим моделированием проводили анализ «типичной практики» с помощью опроса экспертов (врачей-неврологов) с последующим применением метода Дельфи. Оценивали три медицинские технологии лечения постинсультной спастичности в сочетании со стандартной клинической практикой: лечение с использованием медикаментозной локальной миорелаксации препаратом Ботокс®, Диспорт®, Ксеомин®. По результатам Марковского моделирования была оценена эффективность через три года после начала лечения. Было выявлено, что при проведении одного курса терапии стратегия применения препарата Ботокс® являлась наименее затратной и наиболее эффективной, как в случае рассмотрения одного курса терапии, так и по итогам трёхлетнего наблюдения. При этом, в случае использования данных из фармакоэпидемиологи-

ческого исследования, затраты на данную стратегию понизились на 7%. Одновременно с этим, наблюдался рост суммарных затрат на стратегии использования препаратов Диспорт® и Ксеомин® — на 4,8% и 0,5% соответственно относительно затрат, рассчитанных в основной модели. По итогам анализа эффективности затрат для терапии различных стратегий, стратегия применения препарата Ботокс® являлась доминирующей. Данный результат наблюдался как при рассмотрении действенности в качестве критерия эффективности, так и при рассмотрении эффективности по итогам трёхлетнего моделирования использования рассматриваемых стратегий лечения. Результаты вероятностного анализа чувствительности подтвердили выводы, полученные в основном сценарии.

По результатам проведённого анализа «влияние на бюджет», Ботокс® является наиболее предпочтительной стратегией, т.к. позволяет сохранить значительные средства бюджета, при этом сэкономленные средства позволяют пролечить стратегией препарата Ботокс® дополнительно до 227 пациентов.

Таким образом, оценка полученных данных проведённого фармакоэпидемиологического анализа и соотнесение с показателями настоящего фармакоэкономического моделирования отражает достаточную приближённость разработанной модели к условиям реальной клинической практики.

Выводы и рекомендации

1. Применение препарата Ботокс® в сочетании со стандартной клинической практикой в терапии синдрома постинсультной спастичности является экономически целесообразной медицинской технологией.
2. Для данной стратегии характерны высокая клиническая эффективность при наименьших затратах среди применяемых медицинских технологий лечения спастического синдрома у пациентов после перенесённого инсульта.
3. С позиции анализа «влияние на бюджет», широкое применение препарата Ботокс® в сочетании со стандартной клинической практикой позволит дополнительно сэкономить до 90 996 630 руб. в течение трёх лет, из расчёта на 1 000 постинсультных больных.
4. Полученные при математическом моделировании результаты соотносятся с данными «типичной» клинической практики.

Конфликт интересов

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

Литература

1. Суслина З.С., Танашиян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медкнига, 2005. 248 с.
2. Кадыков А. С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 560 с.
3. Wissel J, Manack A, Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. // *Neurology* 2013; 80: S13 -9.
4. Ковальчук В.В., Скоромец А.А. Воздействие лечебной физической культуры на восстановление функций у больных после инсульта. // *Вопросы курортологии физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2007.–№4. –С.26–28.
5. Lundstrom E., et al. Prevalence of disabling spasticity 1 year after first-ever stroke. // *European Journal of Neurology*. 2008;15(6):533–539.
6. Francisco G.E., McGuire J.R. Poststroke Spasticity Management. American Heart Association. 2012; <http://stroke.ahajournals.org/content/43/11/3132>.
7. Hesse S, Werner C. Poststroke Motor Dysfunction and Spasticity Novel Pharmacological and Physical Treatment Strategies. // *CNS Drugs* 2003; 17(15):1093-1107.
8. Marciniak K. Poststroke Hypertonicity: Upper Limb Assessment and Treatment. // *Top Stroke Rehabil* 2011;18(3):179–194.
9. Белова А.Н., Прокопенко С.В. Нейрореабилитация. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Антидор. 2010. 1288 с.,
10. Орлова О.Р. Применение ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: руководство для врачей. Под ред. О. Р. Орловой, Н. Н. Яхно. М.: Каталог, 2001. 208 с.
11. Bakheit A.M., Fedorova N.V., Skoromets A.A. The beneficial antispasticity effect of botulinum toxin type A is maintained after repeated treatment cycles. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004;75:1558–1561.
12. Davis E, Barnes M. The use of botulinum toxin in spasticity. In: *Upper motor neuron syndrome and spasticity*. Cambridge University Press. 2001:206–222.
13. Brin M. The spasticity Study Group. Dosing, administration and a treatment algorithm for use of botulinum toxin A for adult-onset spasticity. // *Muscle and Nerve*. 1997;20:208–220.
14. Kong K-H, Neo J-J, Chua KS. A randomized controlled study of botulinum toxin A in the treatment of hemiplegic shoulder pain associated with spasticity. // *Clinical Rehabilitation*. 2007;21:28–35.
15. Pandyan A.D., Gregoric M., Barnes M.P., et al. Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. // *Disability Rehabilitation*. 2005;27:2-6. 130, 131.
16. Borg J, Ward A.B., et al. Rationale and design of a multicenter, double blind, prospective, randomized, european and canadian study: evaluating patient outcomes and costs of managing adults with post-stroke focal spasticity. // *J Rehabil Med* 2011; 43:15–22.
17. Doan Q.V., Gillard P, et al. Cost-effectiveness of on a botulinumtoxin A for the treatment of wrist and hand disability due to upper-limb post-stroke spasticity in Scotland. // *European Journal of Neurology*. 2013;20:73-780.
18. Ward A, Roberts G, Warner J, et al. Cost-effectiveness of botulinum toxin type A in the treatment of post-stroke spasticity. // *J Rehabil Med* 2005; 37: 252–257.
19. Burbaud P, et al. Botulinum toxin treatment in neurological practice: how much does it real cost? A prospective cost-effectiveness study. // *J Neurol*. 2011;258: 1670–1675.
20. Shackley Ph., et al. Effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A: results from the botulinum toxin for the upper limb after stroke (BoTULS) trial. // *Toxins* 2012; 4: 1415–1426.
21. Shaw L., et al. BoTULS: a multicentre randomised controlled trial to evaluate the the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. // *Health Technology Assessment* 2010; 14(26):1-113.
22. Колбин А.С., Виллом И.А. Фармакоэпидемиология препаратов ботулинического токсина в комплексной терапии постинсультной спастичности в российской федерации. Данные опроса врачей неврологов. // *Качественная клиническая практика*, 2014 г., №3, стр. 18-23.
23. Об утверждении отраслевого стандарта «клинико-экономические исследования. Общие положения»: приказ №163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011
24. Авксентьева М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи) / под ред. Воробьева П.А. / М.: Ньюдиамед, 2004. — 404 с.
25. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. — М.: Общество клинических исследователей, 2000. — 579 с.
26. Язудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. // *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. — 2011. — Т. 4. — № 1. — С. 7–13.
27. Walley T, Haycox A., Boland A. *Pharmacoeconomics*. Elsevier Health Sciences, 2004. — 216 с.
28. Brosa M., Gisbert R., Rodriguez Barrios J.M. J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en sanidad. // *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles* 2005;2:65–79.
29. Справочная система о наличии лекарств в аптеках г. Москвы–Медлюкс. [Электронный ресурс]. URL: www.medlux.ru.
30. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>.
31. Wade D.T., Wood V.A., Langton-Hewer R. Recovery after stroke: the first three months. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985; 47:7–13.
32. Turner-Stokes L., et al. Upper limb international spasticity study: rationale and protocol for a large, international, multicenter prospective cohort study investigating management and goal attainment following treatment with botulinum toxin type A in real life clinical practice. // *BMJ Open* 2013; 3: e002230.
33. Распоряжение Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга от 28 июня 2012 г. N 298-р «Об установлении медико-экономических стандартов по восстановительному лечению для стационарных учреждений», <http://base.garant.ru/35378151/#ixzz35vwVAfFG>.
34. Brashear A., Gordon M.F., et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist finger spasticity after a stroke. // *N Engl J Med* 2002; 347 (6): 395–400.
35. Bakheit A.M., Pittock S., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. // *Eur J Neurol* 2001; 8 (6): 559–65.
36. Kanovsky P., et al. Efficacy and safety of treatment with incobotulinum toxin A (botulinum neurotoxin type A free from complexing proteins; NT 201) in post-stroke upper limb spasticity. // *J Rehabil Med* 2011; 43: 486–492.
37. Elovic E.P., et al. Repeated treatments with botulinum toxin type A produce sustained decreases in the limitations associated with focal upper-limb post-stroke spasticity for caregivers and patient. // *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89:799-806.
38. Постановление Правительства РФ 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».
39. Информационный портал ОМС Санкт-Петербурга.
40. Постановление Правительства Санкт-Петербурга от 6 сентября 2010 г. № 1190 «Об установлении надбавок на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты».
41. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22.11.2004 №256 (ред. от 23.07.2010) «О Порядке медицинского отбора и направления больных на санаторно-курортное лечение».

Сравнительный фармакоэкономический анализ схем лекарственной индукции суперовуляции при проведении экстракорпорального оплодотворения

Крысанов И.С.¹, Крысанова В.С.², Толкушин А.Г.³

¹ — ГБОУ ВПО Медицинский институт усовершенствования врачей МГУПП, г. Москва

² — ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ, г. Москва

³ — ООО «МСД Фармасьютикалс», г. Москва

Резюме: Цель: определение схемы индукции суперовуляции, являющейся наиболее фармакоэкономически обоснованной. Методы: фармакоэкономический анализ проводили с применением анализа минимизации затрат на основании гипотезы о равной эффективности сравниваемых схем индукции суперовуляции, которое было подтверждено в ходе обзора клинических исследований и их мета-анализа. Для оценки затрат на лекарственные препараты, которые применяются для индукции суперовуляции, использовали зарегистрированные цены ЖНВЛП, а также режимы дозирования, указанные в инструкциях по медицинскому применению и стандарте медицинской помощи при лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий. Результаты: определена стоимость нескольких схем применения препаратов для индукции суперовуляции: (1) корифоллитропин α + ганиреликс (32,9%), корифоллитропин α + ганиреликс + фоллитропина β (67,1%) и (2) фоллитропина α + цетрореликс составила 38 108,5 руб. и 47 102 руб., соответственно. Экономия бюджета в случае применения первой схемы составила 8 993,5 руб. на один курс овариальной стимуляции. Выводы: схема индукции суперовуляции по протоколу с анТГнРГ (антагонист гонадотропин-рилизинг гормона) с применением корифоллитропина α является более фармакоэкономически обоснованной.

Ключевые слова: корифоллитропин альфа, суперовуляция, экстракорпоральное оплодотворение, вспомогательные репродуктивные технологии, анализ минимизации затрат

Comparative pharmacoeconomic analysis schemes dosage of hormonal stimulation during in vitro fertilization

Krysanov I.S.¹, Krysanova V.S.², Tolkushin A.G.³

¹ — Medical University Medical Institute of Postgraduate Medical MGUPP, Moscow

² — Medical University First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov Ministry of Health, Moscow

³ — LLC «MSD Pharmaceuticals», Moscow

Abstract. Purpose: Definition the scheme of hormonal stimulation, which is the most pharmacoeconomical founded. Methods: Pharmacoeconomic analysis was performed using the cost minimization analysis on the assumption of equal effectiveness compared schemes of hormonal stimulation, which was confirmed in the review of clinical trials and meta-analysis. To estimate the cost of drugs for ovulation induction we used registered VED rates and recommended in the instructions for medical use and the standard of care for infertility using assisted reproductive technologies dosing regimens. Results: The cost of the courses of drugs (1) corifollitropin α + ganirelix (32.9%), corifollitropin α + ganirelix + follitropin β (67.1%) and (2) follitropin α + cetrorelix was 38 108.5 rub. and 47 102 rub., respectively. Cost saving of the budget by using the first scheme was 8 993.5 rub. for one course of in vitro fertilization. Conclusions: The scheme of hormonal stimulation using corifollitropin α is more pharmacoeconomical reasonable.

Key words: corifollitropin alfa, superovulation, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization

Автор, ответственный за переписку:

Крысанов Иван Сергеевич — к.ф.н., ГБОУ ВПО Медицинский институт усовершенствования врачей МГУПП, г. Москва; e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

Введение

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), включающие экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) — современные высокотехнологичные методы медицинской помощи, эффективно приме-

няемые при лечении бесплодия. Так, в 2014 г. с помощью ВРТ в России родилось 18 423 ребёнка, что примерно на 23% больше, чем в 2013 г.

Важной частью процедуры ЭКО является стимуляция яичников женщины с целью получения большого количества ооцитов и гормональная поддержка после переноса эмбриона в полость матки.

Для стимуляции суперовуляции применяют следующие виды гормональной терапии:

- на этапе овариальной стимуляции — гонадотропины;
- для профилактики преждевременного пика ЛГ (лютеинизирующий гормон) — аналоги ГнРГ (гонадотропин-рилизинг гормона);
- на этапе финального созревания фолликула и триггера овуляции — ХГЧ (хорионический гонадотропин человека), или, в случае необходимости агонист ГнРГ.

Пациенты, участвующие в программе вспомогательной репродукции обеспечиваются лекарственными препаратами за счёт средств системы обязательного медицинского страхования в рамках программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи. Рациональное расходование финансовых средств, выделяемых для оказания медицинской помощи, может привести к экономии или перераспределению бюджета и лечению большего количества пациентов.

Новые препараты и схемы их применения для стимуляции функции яичников в программе ЭКО продолжают разрабатываться и модифицироваться. В этой связи представляется целесообразным проведение сравнительной фармакоэкономической оценки различных комбинаций гонадотропинов в этих схемах.

В данной работе сравнивали рекомбинантный ФСГ пролонгированного действия — препарат корифоллитропин α , однократная инъекция которого действует первые семь дней, и как монотерапия, и с дополнительным введением фоллитропина β , начиная с восьмого дня стимуляции, а также второй рекомбинантный ФСГ ежедневного введения — препарат фоллитропин α .

Цель исследования

Определить схему индукции суперовуляции, которая будет наиболее фармакоэкономически обоснованной. Для достижения поставленной цели был проведён сравнительный фармакоэкономический анализ использования (1) корифоллитропина α с ганиреликсом и (2) фоллитропина α с цетрореликсом. Сочетание этих лекарственных препаратов между собой (корифоллитропин с ганиреликсом и фоллитропин с цетрореликсом, а не иначе) было обусловлено реальной клинической практикой использования данных лекарственных препаратов.

Методология исследования

Фармакоэкономический анализ базировался на гипотезе о равной клинической эффективности сравниваемых двух схем индукции суперовуляции. На первом этапе анализа проводили целенаправленный поиск информации о сравнительных исследованиях эффективности и безопасности фоллитро-

пина α и фоллитропина β в доступных источниках (Medline, PubMed, Cochrane Library).

По ключевой фразе ««follicle stimulating hormone, human, with HCG C-terminal peptide»[Supplementary Concept] OR «follicle stimulating hormone, human, with HCG C-terminal peptide»[All Fields] OR «corifollitropin alfa»[All Fields]» в базе данных PubMed было найдено 47 публикаций, в базе данных Cochrane Library — 1.

После исключения одинаковых исследований, исследований на животных, исследований, посвящённых лекарственной форме препарата и изучению оптимальной дозы препарата осталось 2 крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффективности и безопасности применения корифоллитропина α для индукции суперовуляции и множественного развития фолликулов при проведении искусственного оплодотворения по сравнению с фоллитропином β : исследование ENGAGE — Devroey P. et al., 2009 г. [1] и исследование ENSURE — Obruca A. et al., 2010 г. [2], а также систематический обзор Pouwer A.W. et al., 2012 г. [3]. Эти работы рассматривали отдельно. Основными клиническими исходами служили:

- развивающаяся беременность сроком не меньше 10 недель после переноса эмбрионов;
- количество яйцеклеток, полученных путём стимуляции яичников.

На следующем этапе исследования проводили анализ затрат на применение сравниваемых альтернативных схем на основе информации о ценах, режимах дозирования и особенностях применения.

Так как лекарственные препараты (корифоллитропин α , фоллитропин α , ганиреликс и цетрореликс) включены в перечень ЖНВЛП, то для расчётов стоимости курса лечения были использованы зарегистрированные предельные отпускные цены производителя (с учётом НДС) [4]. Дополнительным источником информации служили средние цены препаратов по результатам проведённых аукционов. В частности, их использовали для проведения анализа чувствительности результатов (в качестве альтернативного варианта).

При использовании корифоллитропина α может потребоваться дополнительное введение фоллитропина β . Так, в частности, 32,9% женщин, которые использовали корифоллитропин α в рамках исследования ENGAGE [1], после однократной инъекции не потребовалось дополнительное применение фоллитропина β . Эту особенность учитывали при проведении сравнительной фармакоэкономической оценки.

Режим применения, дозы лекарственных препаратов и длительность курса фармакотерапии соответствовали инструкциям по медицинскому применению и Стандарту медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий [5, 6, 7]:

- 1) корифоллитропин α в дозе 100 мкг или 150 мкг — однократно. Доза зависит от массы тела пациенток (до 60 кг — 100 мкг; свыше 60 кг —

150 мкг), но не отражается на результатах фармакоэкономического анализа, так как стоимость препарата как в дозе 100 мкг, так и в дозе 150 мкг одинакова;

- + ганиреликс в дозе 0,25 мг ежедневно (1 мг на курс);
 - у части пациентов + фоллитропин β в дозе 150 МЕ ежедневно начиная с 8-го дня до дня введения триггера овуляции.
- 2) фоллитропин α в дозе 150 МЕ ежедневно;
- + цетрореликс в дозе 0,25 мг ежедневно (1 мг на курс).

Длительность курса применения лекарственных препаратов в соответствии со Стандартом медицинской помощи была ограничена 16 днями.

На заключительном этапе исследования проводили сравнение полученных результатов, оценку потенциальной экономии, а также долю стоимости изучаемых лекарственных препаратов в структуре затрат на применение вспомогательных репродуктивных технологий в рамках программы государственных гарантий бесплатной медицинской помощи; тариф на один случай применения ВРТ 178 630 рубля [8].

Также проводилась оценка доли стоимости изучаемых лекарственных препаратов в структуре затрат на применение ВРТ за счет средств ОМС. В связи с разной стоимостью региональных тарифов ОМС на один случай применения ВРТ в условиях стационара и дневного стационара была рассчитана средняя стоимость данного тарифа. Для расчета средней стоимости тарифа использовались данные регионов, участвовавших в 2014 году в закупке рассматриваемых лекарственных препаратов. Средняя стоимость тарифа ОМС в условиях стационара на один случай оказания ВРТ составила 137 131 руб., в условиях дневного стационара – 95 542 руб.

Результаты

Для подтверждения гипотезы о равной эффективности схем стимуляции суперовуляции с использованием различных гонадотропинов отдельно рассматривали данные из пяти источников:

- 1) систематический обзор *Pouwer A.W. et al.*, 2012 г.,
- 2) клиническое исследование ENGAGE — *Devroey P. et al.*, 2009 г.,
- 3) клиническое исследование ENSURE — *Obruca A. et al.*, 2010 г.,
- 4) *Williams R.S. et al.*, 2003 г.,
- 5) *Harlin J. et al.*, 2002 г.

В систематическом обзоре *Pouwer A.W. et al.* [3] было проанализировано 4 крупных РКИ с общим числом пациенток 2 335. Сравнение корифоллитропина α и фоллитропина β не показало достоверных различий в общем коэффициенте рождаемости (OR 0,92; 95%, ДИ 0,76 — 1,10). Был сделан вывод о

том, что применение корифоллитропина α в средних дозах является безопасным методом лечения при проведении искусственного оплодотворения и по эффективности не уступает применению фоллитропина β .

В исследовании ENGAGE [1] проводилось сравнение (1) применения корифоллитропина в дозе 150 мкг и (2) ежедневное применение фоллитропина β в дозе 200 МЕ/сут в течение 7 первых дней контролируемой стимуляции яичников у женщин при проведении искусственного оплодотворения. В данном исследовании принимали участие женщины с массой тела выше 60 килограмм и ниже 90 килограмм. Для каждой группы пациенток был получен хороший результат — в 1-ой группе 39% и во 2-ой группе 38,1% продолжающихся беременностей сроком не меньше 10 недель после переноса эмбрионов. В группе, принимавшей корифоллитропин α , наблюдалось большее количество полученных путём гиперстимуляции яйцеклеток, что показывает высокий ответ яичников на стимуляцию корифоллитропином α . Одна треть женщин (32,9%) в группе, получавших корифоллитропин α , достигла критериев для введения триггера овуляции к 8-му дню с начала стимуляции. Таким образом, им не требовались дополнительные инъекции фоллитропина β .

В исследовании ENSURE [2] изучалась эффективность и безопасность применения корифоллитропина α в дозе 100 мкг у женщин с массой тела 60 кг и менее в сравнении рФСГ ежедневного введения 150 МЕ в течение первых 7 дней стимуляции. Дизайн данного исследования схож с вышеописанным исследованием ENGAGE. Среднее количество ооцитов, полученных на начатый цикл, в группе корифоллитропина α — 13,3 (СО 7,3), группе фоллитропина β — 10,6 (СО 5,9). Среднее количество эмбрионов хорошего качества на 3-й день было схожим в обеих группах (3,4 для группы корифоллитропина α и 3,0 для группы фоллитропина β). В данном клиническом исследовании не оценивался такой параметр эффективности как развивающаяся беременность, поскольку он не являлся конечной точкой из-за размера выборки пациентов. Дополнительно исследователями установлено, что у одной трети (32,8%) пациенток в группе корифоллитропина α критерий для введения ХГЧ был достигнут на 8 день стимуляции.

Описанные результаты клинических исследований частично подтвердили предположение о равной эффективности корифоллитропина α и фоллитропина β . Так, не было выявлено достоверных различий в количестве развивающихся (более 10 дней) беременностей; однако в исследованиях показана несколько большая эффективность корифоллитропина α по количеству получаемых яйцеклеток и эмбрионов. Это учитывали при интерпретации результатов анализа минимизации затрат, однако, влияние различий на результаты фармакоэкономического анализа не оценивали.

Также, в ходе проведения фармакоэкономического исследования руководствовались равенством клинической эффективности фоллитропина α и фоллитропина β , доказанной в клинических исследованиях [9, 10].

Для анализа стоимости лекарственных препаратов, используемых для индукции овуляции, применяли зарегистрированные цены ЖНВЛП (табл. 1), а также рекомендуемые в инструкциях по медицинскому применению и Стандарте медицинской помощи режимы дозирования.

Таблица 1

Цены лекарственных средств

МНН	Торговое наименование	Дозировка	Цена (с НДС, 10%), руб.
Корифоллитропин α	Элонва*	100 или 150 мкг №1	20 058
Фоллитропин β	Пурегон*	300 МЕ №1	4 052
Ганиреликс	Оргалутран	0,25 мг №1	1 113
Фоллитропин α	Гонал-Ф*	22 мкг №1	5 139
Цетрореликс	Цетротид	0,25 мг №1	1 498

На основании этих данных, а также с учётом дозировок определили количество упаковок лекарственных препаратов на курс индукции овуляции: 1 упаковка корифоллитропина α (Элонва*) или 8 упаковок фоллитропина α (Гонал-Ф*), 4 упаковки ганиреликса (Оргалутран) или цетрореликса (Цетротид). Часть пациентов (67,1%), использующих препарат Элонва*, при необходимости назначали фоллитропин β (Пурегон*) — 5 упаковок.

В результате расчётов определены стоимости курсов применения лекарственных препаратов:

- корифоллитропин α + ганиреликс — 24 513 руб.;
- фоллитропина α + цетрореликс — 47 102 руб.

В случаях необходимости дополнительного введения фоллитропина на 8-ой день после инъекции кори-

фоллитропина α : корифоллитропин α + ганиреликс + фоллитропина β — 44 775 руб. С учётом доли женщин, которым потребовалось назначение фоллитропина β , стоимость составила 38 108,5 руб.

Экономия бюджета при использовании схемы индукции суперовуляции с корифоллитропином α составила 8 993,5 руб., что составляет 24% по отношению к стоимости курса корифоллитропином α . Таким образом, используя эту схему у 4-х пациенток, можно сэкономить бюджет на назначение схемы с корифоллитропином α ещё у одной пациентки. При наличии фиксированного бюджета, вместо 100 можно пролечить 123 женщин.

В результате проведения одностороннего анализа чувствительности результатов, при использовании в качестве альтернативного варианта цены препаратов по результатам проведённых аукционов, было выявлено увеличение экономии при использовании схемы с корифоллитропином α в абсолютном выражении (экономия = 9 378 руб.), но не в относительном (экономия = 17%).

Доля стоимости рассмотренных схем лекарственных препаратов в структуре затрат на применение вспомогательных репродуктивных технологий в рамках тарифа на один случай применения ВРТ по программе государственных гарантий бесплатной медицинской помощи на 2015 год колеблется от 21 до 37% в зависимости от используемой схемы индукции овуляции и источника информации о ценах на лекарственные препараты.

Заключение

Проведённый фармакоэкономический анализ с применением анализа минимизации затрат выявил, что схема индукции суперовуляции с применением корифоллитропина α является доминирующей. Экономические преимущества данной схемы можно дополнить клиническими, связанными с созреванием большего количества яйцеклеток и эмбрионов.

Литература

1. Devroey P, Boostanfar R, Koper N.P, Mannaerts B.M., Ijzerman-Boon P.C., Fauser B.C. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. // Hum Reprod 2009 Dec;24(12):3063-72.
2. Obruca A. et al. The corifollitropin alfa ENSURE study group Corifollitropin α for ovarian stimulation in IVF: a randomized trial in lower body-weight women. // Reproductive BioMedicine Online (2010).
3. Pouwer A.W., Farquhar C., Jan A.M. Kremer. Long-acting FSH versus daily FSH for women undergoing assisted reproduction. // Intervention Review. Published Online: 13 JUN 2012.
4. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП на 06.07.2015г. (<http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>).
5. Стандарт медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Утвержден Приказом Минздрава РФ от 30 октября 2012 № 556н.
6. Официальная инструкция по применению лекарственного препарата Оргалутран*. Государственный реестр лекарственных средств. Официальный сайт, [электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru/>]. Дата обращения 6 июля 2015 года.
7. Официальная инструкция по применению лекарственного препарата Цетротид*. Государственный реестр лекарственных средств. Официальный сайт, [электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru/>]. Дата обращения 6 июля 2015 года.
8. Постановление Правительства РФ от 28.11.2014 г. №1273 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов».
9. Williams R.S., Theresa Vensel, Christopher L. Sstrom, Simon Kipersztok, Pregnancy rates in varying age groups after in vitro fertilization: A comparison of follitropin alfa (Gonal F) and follitropin beta (Follistim). // Am J Obstet Gynecol 189:342-7, 2003.
10. Harlin J., Aanesen A., Csemiczky G., Wrambsy H., Fried G. Delivery rates following IVF treatment, using two recombinant FSH preparations for ovarian stimulation. // Human Reproduction Vol.17, No.2 pp. 304—309, 2002.

Клинико-экономический анализ эффективности применения биологических препаратов для лечения псориаза

Кубанов А.А.¹, Зырянов С.К.², Белоусов Д.Ю.³

¹ — ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава РФ, г. Москва

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

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

Резюме. *Цель.* Оценить эффективность затрат на биологические препараты устекинумаб (Стелара®), инфликсимаб (Ремикейд®) и адалимумаб (Хумира®) для лечения среднетяжёлых и тяжёлых форм псориаза. *Методы.* Использовали анализы эффективности затрат и «влияние на бюджет». Эффективность терапии оценивалась по доле пациентов, достигших целевых уровней PASI50, PASI75 и PASI90. Данные по эффективности и безопасности сравниваемых препаратов брались из систематического обзора и мета-анализа эффективности биологических препаратов в лечении бляшечного псориаза среднетяжёлой и тяжёлой форм, включающего все рассматриваемые лекарственные средства. Учитывались прямые медицинские затраты, такие как стоимость медикаментозного лечения псориаза, затраты на медицинские услуги и лабораторные методы исследований, сопутствующие введению препаратов. *Результаты.* Устекинумаб (Стелара®) обладает наименьшим показателем эффективности затрат в расчёте на одного пациента с достигнутым эффектом при оценке по всем индексам PASI. Таким образом, устекинумаб (Стелара®) является наиболее рациональным биологическим препаратом для лечения среднетяжёлых и тяжёлых форм псориаза с клинико-экономической точки зрения. Использование устекинумаба для лечения среднетяжёлых и тяжёлых форм псориаза позволяет сэкономить за год, в расчёте на одного пациента, 2 824 руб. (0,2%) по сравнению с адалимумабом и 444 315 руб. (27,3%) по сравнению с инфликсимабом. *Выводы.* Назначение устекинумаба (Стелара®) является доминирующей схемой лечения среднетяжёлых и тяжёлых форм псориаза, будучи одновременно более эффективным и экономичным режимом терапии.

Ключевые слова: анализ эффективности затрат, анализ влияния на бюджет, псориаз, PASI, устекинумаб, инфликсимаб, адалимумаб, стелара, ремикейд, хумира

Clinical and economic analysis of biologic drugs in treatment of psoriasis

Kubanov A.A.¹, Ziryaynov S.K.², Belousov D.U.³

¹ — State scientific center of dermatovenerology and cosmetology of Russian Ministry of Health, Moscow

² — Department of clinical pharmacology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

³ — LLC «Center of pharmacoeconomic studies», Moscow

Abstract. *Purpose.* To evaluate the cost effectiveness of use of ustekinumab (Stelara®), infliximab (Remicade®) and adalimumab (Humira®) for treatment of moderate and severe psoriasis. *Methods.* A cost-effectiveness analysis and budget impact analysis have been conducted. Clinical efficacy was evaluated by reduction in PASI scores by 50, 75 and 90%. The efficacy and safety of compared anti-psoriasis agents were derived from a meta-analysis of efficacy of biologic agents in treatment of moderate and severe plaque psoriasis containing all compared drugs. The expenses counted includes costs of anti-psoriasis therapy, cost of drug administration and associated medical services. *Results.* Ustekinumab (Stelara®) was shown to be the most cost-effective biologic agent with respect to the cost per patient achieving PASI50, PASI75 and PASI90 scores. Total direct medical costs associated with use of ustekinumab for treatment of psoriasis turned to be 2 824 rub. (0.2%) per patient per year less than total cost of treatment associated with adalimumab and 444 315 rub. (27.3%) per patient per year less than total costs associated with infliximab. Thus, treatment of patient with moderate and severe psoriasis with ustekinumab results in optimal health care resource utilization.

Conclusion. Prescribing of ustekinumab (Stelara®) was demonstrated to be dominating strategy of treatment of moderate and severe psoriasis being the most effective and less costly strategy among those based on other biologic agents.

Key words: cost-effectiveness analysis, budget impact analysis, psoriasis, PASI, ustekinumab, infliximab, adalimumab, stelara, remicade, humira

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

В настоящее время псориаз рассматривают как аутоиммунный, генетически детерминированный хронический дерматоз, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, воспалением в дерме, возможными патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата, внутренних органов [1].

В структуре хронических заболеваний кожи псориаз является одним из наиболее распространённых дерматозов. Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой распространённости псориаза, достигающей (по данным различных авторов) 5-7% населения земного шара, а также о неуклонном росте заболеваемости [2].

По результатам государственного статистического наблюдения в 2013 году на территории РФ было зарегистрировано 317 003 человек с диагнозом псориаз, из них 94 435 с диагнозом, установленным впервые в жизни. Из числа зарегистрированных больных с диагнозом псориаз на долю лиц в возрастной категории от 18 лет до 65 лет и старше приходится — 90,56%, что в абсолютных числах составляет 287 078 человек, из них 85 520 с диагнозом, установленным впервые в жизни [3-5].

Наиболее распространённая форма псориаза — вульгарный псориаз — встречается в 80% случаев. Из них у 23-33% пациентов развивается среднетяжёлый псориаз. Около 8% пациентов имеют псориаз тяжёлой степени, характеризующийся поражением более 10% площади тела, постоянным зудом, болями при движении, в результате чего значительно ограничивается двигательная активность этих пациентов, снижается трудоспособность и ухудшается качество жизни [6].

Социальная значимость псориаза определяется ранним дебютом (молодые пациенты трудоспособного возраста), неблагоприятным прогнозом заболевания в случае отсутствия адекватной терапии, более высоким риском развития сопутствующих заболеваний и смертности. По данным исследования, проведённого среди пациентов с псориазом и исследуемых лиц без этого дерматоза, аналогичными по возрасту и полу, мужчины и женщины, страдающие тяжёлым псориазом, умирают на 3,5 и 4,4 года раньше, соответственно, в сравнении с исследуемыми без псориаза [7].

При среднетяжёлых и тяжёлых формах псориаза проводится системная терапия. Выбор метода системной терапии зависит от клинической формы, стадии, распространённости псориатического процесса, возраста и пола больного, наличия сопутствующей патологии и эффективности предшествующей терапии.

Общепринятые средства системной терапии (метотрексат, ретиноиды, циклоспорин и другие) назначаются преимущественно в период прогрессирования заболевания. В последующем, проводится поддерживающая терапия под контролем клинико-лабораторных показателей.

В настоящее время для лечения тяжёлых форм псориаза всё чаще используются средства, полученные с помощью биотехнологических методов, так называемые генно-инженерные биологические препараты [8]. Биологические препараты для лечения псориаза представляют собой моноклональные антитела, применяемые с терапевтической целью. Эти препараты оказывают целенаправленное воздействие на патогенетически значимые факторы воспаления за счёт высокой специфичности препаратов к определённым антигенным мишеням. Избирательное воздействие на ключевые звенья иммунопатогенеза приводит к быстрому началу действия, высокой и продолжительной эффективности препаратов.

Цель исследования

Целью данного анализа являлась оценка эффективности затрат на биологические препараты устекинумаб, инфликсимаб и адалимумаб для лечения среднетяжёлых и тяжёлых форм псориаза, а также оценка «влияния на бюджет» применения указанных препаратов.

Методология анализа

Анализ литературных источников. Для оценки клинической эффективности и безопасности применения препаратов Стелара® (устекинумаб), Ремикейд® (инфликсимаб), Хумира® (адалимумаб) у пациентов с умеренно тяжёлой и тяжёлой степенями псориаза был проведён поиск и анализ клинических исследований в следующих базах данных: PubMed, Current Contents, EMBASE, Cochrane Database of

Systematic Reviews, www.elibrary.ru. Ключевыми словами для поиска информации были: «psoriasis», «PASI», «ustekinumab», «infliximab», «adalimumab», «stelara», «remicade», «humira» и другие.

Анализ российского рынка биологических препаратов для лечения псориаза. При анализе данных о рынке биологических препаратов для лечения псориаза были использованы базы данных: Государственный реестр предельных отпускных цен на лекарственные средства [9], данные аналитической компании IMS Health за 2014 г. [10].

Перспектива применения. Влияние на состояние здоровья пациентов и стоимость лечения среднетяжёлого и тяжёлого псориаза были рассчитаны с точки зрения лиц, причастных к лечению псориаза или лиц, принимающих решение о возмещении затрат пациентам на биологические препараты для лечения псориаза: организаторов здравоохранения, клинических фармакологов, главных специалистов, дерматологов и других.

Целевая популяция. Пациенты старше 18 лет с диагнозом бляшечный псориаз средней или тяжёлой степени.

Временной горизонт. Модель анализа охватывает интервал равный 24, 52 и 104 неделям лечения.

Препараты сравнения. При выборе препаратов сравнения мы ориентировались на:

- современные биологические препараты;
- доказанную клиническую эффективность и безопасность;
- наличие мета-анализов, не прямых исследований эффективности и безопасности биологических препаратов для лечения больных псориазом;
- клинические рекомендации и стандарты лечения больных псориазом.

В исследовании сравнивалась экономическая эффективность следующих биологических препаратов: Стелара® (устекинумаб), Ремикейд® (инфликсимаб) и Хумира® (адалимумаб).

Критерий эффективности. Эффективность в клиничко-экономическом анализе оценивалась по доле пациентов, достигших целевых уровней PASI (Psoriasis Area and Severity Index) 50, PASI 75, PASI 90 к определённому времени после начала терапии (24-я неделя).

Методология фармакоэкономического анализа. При проведении фармакоэкономического анализа был использован Отраслевой стандарт «Клиничко-экономические исследования» [11], который включает анализ эффективности затрат, дисконтирование, анализ «влияния на бюджет», анализ чувствительности. Все экономические анализы выполнены в программе MS Excel, 2012.

Дисконтирование. Дисконтирование стоимости медицинских услуг и лекарственных препаратов проводилось по дисконтной ставке равной 3,5% в

год, согласно рекомендациям ВОЗ [12] и российских авторов [13].

Затраты. Учитывались только прямые медицинские затраты, такие как стоимость медикаментозного лечения псориаза, затраты на медицинские услуги и лабораторные методы исследований, сопутствующие введению препаратов. Затраты на коррекцию нежелательных явлений, возникающих на фоне терапии псориаза не учитывались.

Анализ эффективности затрат (Cost Effectiveness Analysis / CEA). Сравнимые стратегии лечения псориаза имели различные показатели эффективности и затрат, поэтому был проведён анализ показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER) для каждого препарата сравнения. Эффективной 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 с псориазом;

Ef — эффективность, выраженная в % пациентов достигших целевых уровней PASI.

Анализ «влияния на бюджет» (Budget Impact Analysis / BIA). Расчёт «влияния на бюджет» был произведён в расчёте на 1-го пациента за 1 год (54 недели) и 2 года (104 недели) терапии.

Анализ чувствительности. Для проведения анализа чувствительности мы пошагово ($\pm 5\%$) увеличивали и уменьшали стоимости препаратов сравнения и эффективность (индекс PASI) до $\pm 25\%$, что приводило к соответствующим изменениям показателя эффективности бюджетных затрат (CER).

Экономические показатели. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2015 года. Окончательные расчёты выражены в показателях CER и результатах анализа «влияния на бюджет».

Результаты исследования

Препараты сравнения. В федеральные клинические рекомендации и стандарты лечения больных псориазом в настоящее время включены три биологических препарата: инфликсимаб, адалимумаб и устекинумаб [8], именно эти препараты были выбраны для клиничко-экономического анализа.

Инфликсимаб (Ремикейд®) — селективный антагонист фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), представляющий собой химерные мышино-человеческие моноклональные антитела IgG. Инфликсимаб быстро связывается и образует устойчивое соединение с обеими формами (растворимой и трансмембранной) человеческого ФНО- α и блокирует его взаимодействие со специфическими рецепторами,

что способствует разрешению или значительному уменьшению псориатических высыпаний и суставных проявлений заболевания.

Инфликсимаб показан для лечения взрослых больных псориазом с тяжёлой и среднетяжёлой формами заболевания при отсутствии клинического эффекта от применения других системных методов терапии (включая циклоспорин, ацитретин, метотрексат и ПУВА-терапию) либо в случаях непереносимости или наличия противопоказаний к их применению, а также для лечения активного псориатического артрита [6].

Адалимумаб (Хумира®) — селективное иммуносупрессивное средство. Адалимумаб — это полностью идентичные человеческим моноклональные антитела, блокирующие активность ФНО- α провоспалительного цитокина, играющего одну из ключевых ролей в патогенезе псориаза. Адалимумаб селективно связывается с ФНО- α и нейтрализует его биологические функции за счёт блокады взаимодействия с поверхностными клеточными р55 и р75 рецепторами к ФНО- α [8].

Устекинумаб (Стелара®) — представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, которые обладают высоким сродством и специфичностью к субъединице р40 интерлейкинов (ИЛ) человека ИЛ-12 и ИЛ-23. На ранних этапах патогенеза псориаза препарат блокирует биологическую активность ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая их связывание с рецептором ИЛ-12R- β 1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток.

Устекинумаб показан для лечения пациентов старше 18 лет со средней или тяжёлой степенью бляшечного псориаза, а также пациентов с активным псориатическим артритом в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

Устекинумаб блокирует воздействие ИЛ-12 и ИЛ-23 на активацию иммунных клеток и прерывает каскад реакций передачи сигнала и секреции цитокинов, которые играют ключевую роль в развитии псориатического процесса. Применение устекинумаба приводит к значительному ослаблению гистологических проявлений псориаза, включая гиперплазию и пролиферацию клеток эпидермиса. Устекинумаб не оказывает существенного влияния на соотношение циркулирующих в крови иммунных клеток, включая клетки памяти и неактивированные Т-клетки, а также на концентрацию цитокинов в крови.

В настоящее время имеются данные об эффективности и безопасности непрерывной терапии устекинумабом в течение 5 лет больных среднетяжёлым и тяжёлым псориазом. В многоцентровых двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показано, что эффективность устекинумаба остаётся высокой при непрерывном применении препарата в течение 5 лет, а наиболее частыми нежелательными явлениями являются ин-

фекции верхних дыхательных путей. Случаи активации туберкулеза на фоне биологической терапии устекинумабом не регистрируются [8].

Клиническая эффективность препаратов сравнения. В ходе поиска клинических исследований, было найдено несколько систематических обзоров и мета-анализов эффективности биологических препаратов в лечении бляшечного псориаза среднетяжёлой и тяжёлой степени, для проведения данного клинико-экономического исследования был использован лишь самый поздний из них, включающий все рассматриваемые лекарственные средства — Puig *et al.*, 2014 г. [14]. Систематический обзор [14] послужил основой для проведения настоящего исследования. Мета-анализ эффективности проводился по 16 исследованиям, в которых приняли участие в общей сложности 6 905 пациентов. Эффективность оценивалась с помощью разницы рисков (RD) достижения индекса площади поражения и тяжести псориаза PASI50, PASI75 и PASI90 на момент оценки конечной точки клинических исследований, в конце индукционной фазы — неделя 24. Результаты мета-анализа [14] показывают максимальную вероятность достижения клинического эффекта согласно всем индексам площади поражения и тяжести псориаза — PASI50, PASI75 и PASI90 на терапии устекинумабом в дозе 45 мг по сравнению с адалимумабом и инфликсимабом в лечении псориаза среднетяжёлой и тяжёлой степеней (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая эффективность биологических препаратов при лечении псориаза среднетяжёлой и тяжёлой степеней

Препарат	Вероятность достижения индекса PASI, % (95% доверительный интервал)		
	PASI 50	PASI 75	PASI 90
Адалимумаб	64,3 (49,0–79,6)	63,3 (59,4–67,1)	45,7 (42,1–49,3)
Инфликсимаб	74,2 (69,1–79,4)	69,2 (64,1–74,4)	50,6 (45,3–55,9)
Устекинумаб, 45 мг	80,7 (77,2–84,2)	75,5 (71,5–79,4)	58,2 (53,7–62,8)
Устекинумаб, 90 мг	79,6 (74,9–84,2)	75,0 (69,3–80,7)	48,5 (41,7–55,3)

Режимы применения препаратов сравнения.

В исследовании использовались режимы применения препаратов сравнения, описанные в соответствующих инструкциях и федеральных рекомендациях [8].

Инфликсимаб вводят внутривенно капельно в течение не менее 2 часов со скоростью не более 2 мл/мин под наблюдением медицинского персонала. Для лечения псориаза и псориатического артрита начальная доза инфликсимаба составляет 5 мг/кг массы тела больного. После первого введения препарат вводят в той же дозе через 2, затем — 6 недель и далее — каждые 8 недель. Во время внутривенной

инфузии и в течение не менее 1-2 часов после её окончания пациент должен находиться под наблюдением врача. Во время внутривенного вливания препарата необходимо проводить измерения артериального давления, частоты пульса, дыхательных движений и температуры тела каждые 30 мин [8].

Адалимумаб вводят путём подкожных инъекций в область бедра или живота. При хроническом бляшечном псориазе начальная доза для взрослых пациентов составляет 80 мг. Поддерживающая доза — по 40 мг 1 раз в 2 недели, начиная через неделю после начальной дозы.

Устекинумаб предназначен для подкожных инъекций. Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг.

Стоимость курса лечения препаратами сравнения. Для расчётов использовались цены на препараты, взятые из базы данных Государственного реестра

предельных отпускных цен на лекарственные препараты (ГРЛС) по состоянию на 10 июля 2015 года [9]. Стоимость упаковки рассчитывалась с учётом НДС (10%) и оптовой надбавки по г. Москва — 10%. Стоимость разовой дозы для препарата инфликсимаб была рассчитана исходя из средней массы тела пациентов в 75 кг (4 флакона), (табл. 2).

Применение сравниваемых биологических препаратов предполагает различные режимы введения лекарственных средств [8], поэтому 24-х недельная стоимость препаратов (результаты использованы в анализе эффективности затрат) рассчитывалась с учётом доли эффективно использованного препарата из последней разовой дозы, в случае, если действие последней дозы заканчивалось позже 24-ой недели. Аналогичный подход применялся, для расчёта стоимости биологических лекарственных средств на год (52 недели) и два года (104 недели), в анализе «влияния на бюджет». Результаты расчёта стоимости 24, 52 и 104 недель терапии биологическими препаратами представлены в табл. 3.

Таблица 2

Цены на препараты сравнения

Международное наименование	Торговое наименование	Лекарственная форма	Стоимость упаковки в ГРЛС, руб.	Стоимость упаковки (с НДС и 10% оптовой надбавкой), руб.	Стоимость разовой дозы, руб.
Инфликсимаб	Ремикейд®	Порошок лиофилизированный для приготовления концентрата 100 мг, флаконы №1	43 524	52 665	210 658
Устекинумаб	Стелара®	Раствор для п/к введения 45 мг/0,5 мл, (шприцы однодозовые) №1	191 200	231 352	231 352
Адалимумаб	Хумира®	Раствор для п/к введения 40 мг/мл (шприцы однодозовые) №2	68 000	82 280	41 140

Таблица 3

Затраты на биологические препараты при терапии псориаза в течение 24, 52 и 104 недель

Международное наименование	Торговое наименование	Дозировка	Стоимость ЛС, руб. (24 недели)	Стоимость ЛС, руб. (52 недели)	Стоимость ЛС, руб. (104 недели)
Инфликсимаб	Ремикейд®	5 мг на 1 кг массы тела по схеме на 0, 2 и 6-й неделе, затем каждые 8 недель	868 965	1 606 268	2 975 546
Устекинумаб	Стелара®	45 мг на 0, 4-й неделе, затем каждые 12 недель	636 218	1 176 039	2 178 565
Адалимумаб	Хумира®	80 мг начальная доза (0 неделе), затем (с 1-й недели) по 40 мг через неделю	575 960	1 151 920	2 221 560

Анализ стоимости биологических лекарственных средств показывает, что стоимость терапии препаратом Ремикейд® значительно превышает стоимость терапии препаратами Стелара® и Хумира®, которые оказались близки друг к другу. Дополнительный анализ показал, что из двух последних препаратов, Стелара® оказалась экономически более выгодна при длительном назначении (начиная с 47-ой недели терапии), за счёт более низкой стоимости данного биологического препарата, в пересчёте на единицу времени применения, после первых недель терапии.

Затраты на медицинские услуги. В исследовании рассматривались затраты на медицинские услуги, связанные с введением препаратов и контролем эффективности терапии. Считалось, что каждая инфузия или инъекция биологического препарата проводится в условиях круглосуточного дневного стационара и сопровождается посещением врача-дерматовенеролога в день выполнения процедуры. Кроме того, в схеме включающей инфликсимаб, учитывались также затраты на контроль лабораторных показателей в день выполнения инъекции, согласно федеральным клиническим рекомендациям [8]. Затраты на медицинские услуги и лаборатор-

ные методы исследований, в расчёте на одну инъекцию биологического лекарственного средства при лечении псориаза приведены в табл. 4. Затраты на медицинские услуги и лабораторные методы исследований в расчёте на 24, 52 и 104 недели представлены в табл. 5.

Данные о стоимости медицинских услуг и лабораторных методов исследований были взяты из тарифов на оказание медицинской помощи взрослому населению г. Санкт-Петербурга [15] и прейскуранту на платные медицинские услуги, оказываемые населению в ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова [16] (табл. 4).

Анализ показывает, что затраты на медицинские услуги, связанные с введением препаратов и контролем эффективности терапии, являются минимальными при терапии устекинумабом за счёт минимальной кратности приёма препарата.

Анализ эффективности затрат. Анализ эффективности затрат проводился на момент оценки конечной точки клинических исследований, в конце индукционной фазы (неделя 24) согласно мета-анализу [14]. Показатели эффективности затрат (CER) для инфликсимаба, устекинумаба и адалимумаба представлены в табл. 6.

Таблица 4

Затраты на медицинские услуги и лабораторные методы исследований, в расчёте на одну инъекцию биологического лекарственного средства при лечении псориаза

Услуга	Ремикейд®	Стелара®	Хумира®	Источник
Досуточный дневной стационар (Псориаз и псориазоподобные болезни)	901,7	901,7	901,7	[15]
Консультация врача-дерматовенеролога (профилактическая)	287,3	287,3	287,3	[15]
Подкожное введение лекарственных средств и растворов	–	94,0	94,0	[16]
Внутривенное капельное введение препаратов с помощью инфузоматов	605,0	–	–	[16]
Клинический анализ крови	308,0	–	–	[16]
Общий анализ мочи	275,0	–	–	[16]
Аланинаминотрансфераза — исследование уровня в крови (АЛТ)	173,0	–	–	[16]
Аспаргатаминотрансфераза — исследование уровня в крови (АСТ)	173,0	–	–	[16]
Итого:	2 723,0	1 283,0	1 283,0	

Таблица 5

Затраты на медицинские услуги и лабораторные методы исследований, в расчёте на 24, 52 и 104 недели терапии псориаза

Показатели	Ремикейд®	Стелара®	Хумира®
Количество инфузий/инъекций, выполненных за 24 недели	5	3	13
Затраты на медицинские услуги за 24 недели, руб.	13 615	3 849	16 679
Количество инфузий/инъекций, выполненных за 52 недели	8	6	27
Затраты на медицинские услуги за 52 недели, руб.	21 784	7 698	34 641
Количество инфузий/инъекций за 104 недели	15	10	53
Затраты на медицинские услуги за 104 недели, руб.	40 845	12 830	67 999

Результаты оценки эффективности затрат показывают, что устекинумаб (Стелара®) является экономически наиболее целесообразным способом терапии больных со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом среди рассматриваемых биологических лекарственных средств, так как обладает самыми низкими значениями параметра CER, то есть требует минимальных затрат на одного пациента с достиг-

нутым эффектом при оценке по всем индексам PASI. Анализ значений показателя эффективности затрат CER для сравниваемых препаратов, показывает, что для устекинумаба затраты на одного пациента с достигнутым эффектом, при оценке по индексу PASI 75, равны 847 771 руб., что на 34% ниже чем у инфликсимаба (1 275 404 руб.) и на 9% ниже чем у адалимумаба (936 239 руб.). При оценке по индексу PASI

Таблица 6

Результаты анализа эффективности затрат применения биологических препаратов у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом

Показатели	Ремикейд® (инфликсимаб)	Стелара® (устекинумаб)	Хумира® (адалимумаб)
Стоимость 24 недель терапии, руб.	882 580	640 067	592 639
PASI 50 (%)	74,2	80,7	64,3
CER, руб. на одного пациента с достигнутым эффектом	1 189 461	793 144	921 678
		доминирует	
PASI 75 (%)	69,2	75,5	63,3
CER, руб. на одного пациента с достигнутым эффектом	1 275 404	847 771	936 239
		доминирует	
PASI 90 (%)	50,6	58,2	45,7
CER, руб. на одного пациента с достигнутым эффектом	1 744 229	1 099 771	1 296 803
		доминирует	

Таблица 8

Прямые медицинские затраты на одного пациента за 1 год (52 недели) и за 2 года (104 недели) при лечении псориаза биологическими препаратами

Затраты, руб.	Ремикейд® (инфликсимаб)	Стелара® (устекинумаб)	Хумира® (адалимумаб)
1 год (52 недели) терапии			
Стоимость биологических препаратов	1 606 268	1 176 039	1 151 920
Медицинские услуги	21 784	7 698	34 641
Суммарные затраты	1 628 052	1 183 737	1 186 561
2 года (104 недели) терапии			
Стоимость биологических препаратов	2 975 546	2 178 565	2 221 560
Медицинские услуги	40 845	12 830	67 999
Суммарные затраты	3 016 391	2 191 395	2 289 559

Таблица 9

Дисконтированные прямые медицинские затраты на одного пациента за 2 года при лечении псориаза биологическими препаратами

Затраты, руб.	Ремикейд® (инфликсимаб)	Стелара® (устекинумаб)	Хумира® (адалимумаб)
2 года (104 недели) терапии			
Стоимость биологических препаратов	2 871 402	2 102 315	2 143 805
Медицинские услуги	39 415	12 381	65 619
Суммарные затраты	2 910 818	2 114 696	2 209 424

90, затраты на одного пациента с достигнутым эффектом для устекинумаба составляют 1 099 771 руб., что на 37% ниже чем у инфликсимаба (1 744 229 руб.) и на 15% ниже чем у адалимумаба (1 296 803 руб.).

Анализ «влияния на бюджет». Анализ «влияния на бюджет» проводили на периоды 1 год (52 недели) и 2 года (104 недели). Учитывались прямые медицинские затраты, такие как затраты на терапию псориаза биологическими препаратами и затраты на медицинские услуги, связанные с введением лекарственных средств и контролем эффективности терапии. Анализ затрат на терапию препаратами сравнения в течение 1-го и 2-х лет (табл. 8) показал, что применение устекинумаба (Стелара®) приводит к экономии затрат в системе здравоохранения.

В течение первого года терапии использование устекинумаба (Стелара®) в расчёте на одного пациента позволяет сэкономить 2 827 руб. (0,2%) по сравнению с адалимумабом и 444 315 руб. (27,3%) по сравнению с инфликсимабом. Экономия средств при использовании препарата Стелара® достигается за счёт более низкой стоимости данного биологического препарата, в пересчёте на единицу времени применения, после первых недель терапии и за счёт меньших затрат на медицинские услуги, связанные с введением лекарственных средств и контролем эффективности терапии. Со временем экономический эффект применения препарата Стелара® становится даже несколько более выраженным. Так, в течение первых 2-х лет терапии использование устекинумаба в расчёте на одного пациента позволяет сэкономить 98 164 руб. (4,4%) по сравнению с препаратом адалимумаб и 824 997 руб. (27,4%) по сравнению с препаратом инфликсимаб. Таким образом, учитывая максимальную клиническую эффективность устекинумаба (Стелара®) при оценке по всем индексам PASI [14] и тенденцию сохранения высоких клинических показателей ответа на терапию данным лекарственным средством, назначение препарата Стелара® является доминирующей схемой лечения среднетяжёлых и тяжёлых форм псориаза, будучи одновременно более эффективным и экономичным режимом терапии.

Стоит отметить, что, так как все сравниваемые биологические препараты используются также и для терапии псориатического артрита, результаты проведённого выше анализа «влияния на бюджет» также применимы и к лечению псориатического артрита: использование устекинумаба (Стелара®) является наиболее экономным способом терапии псориатического артрита в сравнении со схемами терапии, включающими инфликсимаб и адалимумаб.

Дисконтирование. При проведении дисконтирования прямых медицинских затрат при горизонте моделирования 2 года, были получены следующие результаты (табл. 9).

Анализ чувствительности. В настоящем ис-

следовании проводился двухфакторный анализ чувствительности. Показатели эффективности терапии (индекс PASI) изменяли в сторону увеличения при одновременном снижении показателя стоимости терапии. Аналогично, изменяли показатели в сторону снижения эффективности и увеличения стоимости. При пошаговом $\pm 5\%$ увеличении или уменьшении стоимости и одновременном уменьшении или увеличении эффективности до $\pm 25\%$ показатели CER изменялись пропорционально. При этом, устекинумаб (Стелара®) оставался наиболее затратно-эффективным во всём диапазоне изменений показателей. Таким образом, анализ чувствительности подтвердил полученные результаты.

Основные выводы

В ходе клинико-экономического моделирования эффективности затрат применения биологических препаратов в лечении среднетяжёлых и тяжёлых форм псориаза был получены следующие результаты:

- Анализ эффективности затрат показал, что устекинумаб (Стелара®) имеет наименьший показатель эффективности затрат (CER) в расчёте на одного пациента с достигнутым эффектом при оценке по всем индексам PASI. Затраты на одного пациента с достигнутым эффектом (CER), при оценке по индексу PASI 75, для устекинумаба равны 847 771 руб., что на 34% ниже чем у инфликсимаба (1 275 404 руб.) и на 9% ниже чем у адалимумаба (936 239 руб.). При оценке по индексу PASI 90, затраты на одного пациента с достигнутым эффектом для устекинумаба составляют 1 099 771 руб., что на 37% ниже чем у инфликсимаба (1 744 229 руб.) и на 15% ниже чем у адалимумаба (1 296 803 руб.).
- Таким образом, устекинумаб является наиболее рациональным биологическим препаратом для лечения среднетяжёлых и тяжёлых форм псориаза с клинико-экономической точки зрения.
- Использование устекинумаба (Стелара®) для лечения среднетяжёлых и тяжёлых форм псориаза позволяет сэкономить за год, в расчёте на одного пациента, 2 824 руб. (0,2%) по сравнению с адалимумабом и 444 315 руб. (27,3%) по сравнению с инфликсимабом. Экономия средств при использовании препарата Стелара® достигается за счёт более низкой стоимости данного биологического препарата, в пересчёте на единицу времени применения и за счёт меньших затрат на медицинские услуги, связанные с введением лекарственного средства и контролем эффективности терапии. Со временем экономический эффект применения устекинумаба (Стелара®) становится более выраженным.

- Назначение устекинумаба (Стелара®) является доминирующей схемой лечения среднетяжёлых и тяжёлых форм псориаза, будучи одновременно более эффективным и экономичным режимом терапии.
- Анализ чувствительности подтвердил полученные результаты.

Результаты проведённого фармакоэкономического анализа являются научным обоснованием для рассмотрения биологического препарата устекинумаб (Стелара®) препаратом выбора при лечении

среднетяжёлых и тяжёлых форм псориаза в условиях российского здравоохранения, как препарата, обладающего наибольшей клинической эффективностью и экономической целесообразностью применения.

Устекинумаб (Стелара®) можно рекомендовать для включения в медико-экономические стандарты, программу государственного возмещения, программу обеспечения необходимыми лекарственными препаратами (ОНЛС), региональные перечни и формуляры.

Литература

1. Молочков В.А., Бадюкин В.В., Альбанова В.И., Волнухин В.А. Псориаз и псориатический артрит. М.: Т-во научных изданий КМК; Авторская академия, 2007. — 300 с.
2. Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Минеева А.А. Патогенетические аспекты лечения больных псориазом. // Вестник дерматологии и венерологии. №5, 2014 г.
3. Общая заболеваемость всего населения России в 2013 году. Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. Часть 2. Москва 2014.
4. Заболеваемость всего населения России в 2013 году. Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. Часть 1. Москва 2014.
5. Заболеваемость взрослого населения России в 2013 году. Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. Часть 3. Москва 2014.
6. National Psoriasis Foundation. National Psoriasis Foundation Benchmark Survey on psoriasis and psoriatic arthritis. Summary of top-line results 2002.
7. Хобейши М.М. Рекомендации по терапии больных псориазом генно-инженерными биологическими препаратами. Методические рекомендации. СПб.: Изд-во, 2012 — 92с.
8. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. Москва 2013. [Электронный ресурс] http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkov-kozhi/
9. Государственный реестр цен на ЖНВЛС. [Электронный ресурс] <http://grls.rosminzdrav.ru/LimPriceArchive.aspx>. (по состоянию на 18 марта 2015 года)
10. IMS Health, 2015 г., <http://www.imshealth.com>.
11. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ОСТ 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. http://www.healtheconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104.
12. Jamison D.T., Jamison J.S. Discounting. 4. 2003. Bethesda, Fogarty International Center, National Institute of Health. Disease Control Priority Project Working Paper.
13. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // Фармакоэкономика. 2009; №4: с.10.
14. Puig L., López A., Vilarrasa E., Garc?a I. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Dec;28(12):1633-53.
15. Тарифы на оплату медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях и в условиях дневного стационара взрослому населению, с 01.01.2015 по 31.12.2015.
16. Прейскурант на платные медицинские услуги, оказываемые населению в ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с 01.02.2015. [Электронный ресурс] http://www.spb-gmu.ru/images/home/Universitetskaya_klinika/Otdel_platnih_medicinskih_uslug/preiskurant_1.02.2015_.pdf.

Сравнительный фармакоэкономический анализ применения цефтаролина фосамил при лечении осложнённых инфекций кожи и мягких тканей

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

¹ — Кафедра клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, г. Москва

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

Резюме. Целью исследования была оценка эффективности затрат и «влияния на бюджет» препарата цефтаролина фосамил в сравнении с другими внутривенными антибиотиками с выраженной анти-MRSA активностью при лечении осложнённых инфекций кожи и мягких тканей (оИКМТ). Источником данных об эффективности и безопасности были рандомизированные контролируемые клинические исследования и мета-анализы, посвящённые изучению препаратов для лечения оИКМТ. Препаратами сравнения были даптомицин, тигециклин, ванкомицин и линезолид. В качестве препаратов «перекрытия» грамотрицательной инфекции для препаратов ванкомицин, линезолид и даптомицин в расчёт были взяты левофлоксацин и цефоперазон/сульбактам с долей применения каждого из них в 50%. За критерий эффективности была взята вероятность достижения клинического ответа на 7-14 день после прохождения курса терапии в ИТТ-популяции больных с оИКМТ. Были рассчитаны прямые медицинские и непрямые немедицинские затраты, связанные с преждевременной смертностью. На основании полученных данных были выполнены следующие виды фармакоэкономического анализа: анализ эффективности затрат, оценка фармакоэкономической целесообразности, анализ «влияния на бюджет» и анализ чувствительности. Результаты фармакоэкономических анализов показали, что показатель эффективности затрат (СЕР) на одного пациента был наименьшим у ванкомицина — 79 613 руб., далее следовали: цефтаролин — 94 474 руб., линезолид — 118 049 руб., тигециклин — 122 424 руб. и даптомицин — 127 484 руб. Оценка фармакоэкономической целесообразности показала, что показатели СЕР не превышают порогового значения «готовности общества платить» ни у одного из препаратов сравнения, т.е. все они подлежат государственному возмещению затрат в рамках системы ОМС. Анализ непрямых затрат на одного пациента, связанных с преждевременной смертностью и недополученным ВВП дал следующие результаты: у цефтаролина они составляли 31 391 руб., у даптомицина — 78 458 руб., тигециклина — 105 688 руб., линезолида — 151 880 руб., ванкомицина — 187 774 руб. Общие затраты (прямые и непрямые) на одного пациента были наименьшими у цефтаролина — 108 094 руб., далее следовали: даптомицин — 182 102 руб., тигециклин — 203 493 руб., ванкомицин — 251 743 руб. и линезолид — 252 151 руб. Анализ «влияния на бюджет» показал, что при переходе с препаратов сравнения на цефтаролин экономия общих затрат бюджета будет следующая: с линезолида — 144 056 руб., ванкомицина — 143 649 руб., тигециклина — 95 399 руб., даптомицина — 74 008 руб. Анализ чувствительности подтвердил полученные результаты. Препарат цефтаролин служит оптимальной альтернативой даптомицину, тигециклину, ванкомицину и линезолиду. Активное внедрение цефтаролина в качестве препарата для лечения оИКМТ будет способствовать оптимизации расходов бюджета на различных уровнях.

Ключевые слова: осложнённые инфекции кожи и мягких тканей, фармакоэкономика, цефтаролина фосамил, даптомицин, тигециклин, ванкомицин, линезолид, математическое моделирование, анализ эффективности затрат, анализ влияния на бюджет

Comparative pharmacoeconomic analysis of ceftaroline fosamil in the treatment of complicated skin and soft tissues infectionsZiryanov S.K.¹, Belousov D.U.², Afanasieva E.V.²¹ — Department of clinical pharmacology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow² — LLC «Center of pharmacoeconomic research», Moscow

Abstract. The objective was to evaluate the cost-effectiveness and budget impact of ceftaroline fosamil compared with other intravenous antibiotics with anti-MRSA activity in the treatment of complicated skin and soft tissue infections (cSSTI). The source of data on the efficacy and safety were randomized controlled trials and meta-analyses devoted to the study of drugs for the treatment cSSTI. Comparison drugs were daptomycin, tigecycline, vancomycin and linezolid. To “overlap” gram-negative infections for vancomycin, linezolid and daptomycin was taken into account levofloxacin and cefoperazone/sulbactam with the share of each of them at 50%. For the efficacy was taken clinical response at day 7-14 after a course of treatment in ITT-population of patients with cSSTI. We calculated the direct medical and indirect non-medical costs associated with premature mortality. The data obtained are the following types of pharmacoeconomic analysis: cost-effectiveness analysis (CEA), budget impact analysis (BIA) and sensitivity analysis (SA). The results of pharmacoeconomic analyzes have shown that the cost-effectiveness ratio (CER) per patient was lowest in vancomycin — 79.613 rub., further follow: ceftaroline — 94.474 rub., linezolid — 118.049 rub., tigecycline — 122.424 rub. and daptomycin — 127.484 rub. Evaluation of cost-effectiveness threshold demonstrated that CER do not exceed the value of “willingness-to-pay ratio” none of the comparators, i.e., they are subject to state reimbursement under the compulsory health insurance system. Analysis of indirect costs per patient associated with premature mortality and the shortfall in GDP gave the following results: at ceftaroline they accounted for 31.391 rub., daptomycin — 78.458 rub., tigecycline — 105.688 rub., linezolid — 151.880 rub., vancomycin — 187.774 rub. The total costs (direct and indirect) per patient were at least in ceftaroline group — 108.094 rub., further follow: daptomycin — 182.102 rub., tigecycline — 203.493 rub., vancomycin — 251.743 rub. and linezolid — 252.151 rub. BIA shows that the transition from comparators to ceftaroline is costs saving overall of the budget: with linezolid — 144.056 rub., vancomycin — 143.649 rub., tigecycline — 95.399 rub., daptomycin — 74.008 rub. SA confirmed these results. Ceftaroline is the best alternative to daptomycin, tigecycline, vancomycin and linezolid. Active implementation of ceftaroline as a drug for the treatment of cSSTI can contribute both to optimize budget spending at various levels.

Key words: complicated skin and soft tissue infections, pharmacoeconomics, ceftaroline fosamil, daptomycin, tigecycline, vancomycin, linezolid, mathematical modeling, cost-effectiveness analysis, budget impact 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

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на сегодняшний день инфекционными заболеваниями страдает порядка 1 миллиарда человек в мире. Несмотря на достижения медицины, инфекционные заболевания остаются одной из ведущих причин смертности во всём мире. Так, например, по причине госпитальных инфекционных заболеваний в США ежегодно умирает порядка 90 тыс. человек, в Европе эта цифра достигает 25 тысяч.

До настоящего времени хирургические инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) остаются той областью хирургии, на которую обращается мало внимания специалистами как поликлинического, так и стационарного звена. Значимость проблемы хирургических ИКМТ подчёркивается тем фактом, что в структуре первичной обращаемости к общему хирургу их частота достигает 70%. В структуре нозокомальных инфекций частота хирургических инфекций мягких тканей (послеоперационные нагноения, постинъекционные осложнения и т.д.) достигает 36%, в России — 24% [22].

По экспертным оценкам, ежегодно в РФ эта патология наблюдается примерно у 700 тыс. пациентов [31].

О важности этой проблемы может свидетельствовать и тот факт, что летальность при таких заболеваниях, как некротические инфекции, достигает более 50%.

ИКМТ классифицируются как осложнённые, если они [19]:

- требуют госпитализации или оперативного вмешательства;
- поражают глубокие ткани;
- или если имеются сопутствующие заболевания или симптомы системной инфекции.

Наиболее частыми очагами инфекции у взрослых пациентов, госпитализированных с оИКМТ, требующих внутривенной антибиотикотерапии, являются [13]:

- флегмона/фасциит — 59,1%;
- абсцесс — 23,1%.
-

Рассматривая этиологию, можно отметить, что ИКМТ обычно являются самостоятельным заболеванием или следствием каких-либо механических повреждений, хирургических манипуляций и вызываются широким спектром бактериальных микроорганизмов. Выявление их не представляет особых сложностей для практического врача. Гораздо реже

подобные инфекции возникают спонтанно, и в таких случаях часто возникают проблемы своевременной диагностики и лечения.

С этиологической точки зрения ИКМТ являются обычно бактериальными и во многих случаях полимикробными. Бактерии, которые чаще всего участвуют в процессе, — это *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. (*Streptococcus pyogenes* и в меньшей степени — стрептококки групп В, С и G), энтеробактерии и анаэробные микроорганизмы (*Bacteroides* группы *fragilis* и *Clostridium* spp.) [3].

S. aureus является наиболее актуальным в большинстве случаев ИКМТ. Эффективность лечения стафилококковых инфекций снижается вследствие широкого распространения в стационарах штаммов, устойчивых к оксациллину/метициллину (MRSA), которые, помимо закономерной устойчивости к β -лактамам, часто характеризуются устойчивостью к другим классам антибактериальных препаратов, в частности к аминогликозидам, макролидам, линкозамидам, фторхинолонам. Инфекции, вызванные MRSA, имеют большое медицинское и социальное значение, так как сопровождаются более высокой летальностью и требуют больших материальных затрат на лечение [8].

В стационарах РФ частота MRSA в последние годы постоянно увеличивается и в среднем составляет 66,8%, хотя отмечаются существенные различия в величине этого показателя между отдельными учреждениями (от 5 до 90%). Проблема MRSA-инфекций наиболее актуальна в отделениях реанимации и интенсивной терапии, травматологии, ожоговой травмы, гнойной хирургии (рис. 1) [9, 40].

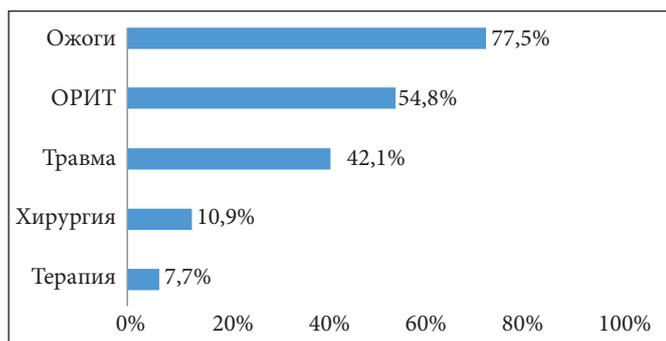


Рис. 1. Доля MRSA в зависимости от отделения [9]

Различные возбудители могут вызывать оИКМТ, включая аэробные грамположительные и грамотрицательные бактерии [19].

В мировом масштабе *Staphylococcus aureus* является доминирующим возбудителем, выявлявшимся в 37,5% случаев оИКМТ в Европе и 33,5% в Латинской Америке между 1998 и 2004 годами [21].

MRSA становится всё более важной причиной инфекций. Инфекции, вызванные MRSA, связаны с повышенным риском неэффективности лечения.

Отсутствие эффекта первоначального лечения при оИКМТ сопряжено с:

- 3-кратным увеличением смертности;
- дополнительными 5,4 днями госпитализации;
- дополнительной стоимостью 5 285 долларов США (2003 г.) на одного пациента [10].

В 2010 г. совещательный комитет по антиинфекционным препаратам (Anti-Infective Drugs Advisory Committee) Администрации США по продуктам питания и лекарственным средствам (FDA — Food and Drug Administration) единогласно одобрил применение нового внутривенного антибиотика цефалоспоринового ряда — цефтаролина фосамила для лечения внебольничной бактериальной пневмонии (ВП) и осложнённых инфекций кожи и мягких тканей (оИКМТ).

Цефтаролин, активный метаболит цефтаролина фосамила — β -лактамный антибиотик, относится к группе цефалоспоринов и обладает высокой активностью в отношении аэробных и анаэробных грамположительных микроорганизмов, включая многие резистентные штаммы, включая пенициллин-резистентные и полирезистентные штаммы *S. pneumoniae* и MRSA, а также аэробных грамотрицательных патогенов — возбудителей инфекций кожи, мягких тканей и дыхательной системы. Цефтаролин не активен против энтеробактерий, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра действия (ESBL), или *Pseudomonas aeruginosa*.

В 2012 г. компания «AstraZeneca» объявила о регистрации в Российской Федерации (РФ) цефтаролина (Зинфоро™) для лечения взрослых пациентов с оИКМТ и ВП.

Клинические исследования цефтаролина продемонстрировали высокую клиническую эффективность в лечении оИКМТ и ВП. Новый препарат компании «АстраЗенека» также продемонстрировал эффективность в группах уязвимых пациентов, например, пожилых людей, или пациентов, страдающих сопутствующими заболеваниями (такими как сахарный диабет, или заболевания периферических сосудов при оИКМТ, или хроническая обструктивная болезнь лёгких, или бронхиальная астма при ВП). Это поможет преодолеть ряд существующих трудностей в лечении, с которыми сталкиваются врачи у данной популяции больных, требующей эффективного и хорошо переносимого лечения.

Появление новых высокоэффективных методов лечения инфекционных заболеваний — важный вклад в удовлетворение медицинских потребностей. Снижение заболеваемости и смертности населения от инфекционных заболеваний является одним из приоритетов Государственной программы РФ «Развитие здравоохранения».

Медицинская помощь на территории РФ оказывается за счёт бюджетных ассигнований всех бюджетов

бюджетной системы РФ, в том числе средств бюджетов государственных фондов обязательного медицинского страхования (ОМС). За счёт средств ОМС финансируется базовая программа ОМС как составная часть Программы, которая включает первичную медико-санитарную, специализированную, за исключением высокотехнологичной, медицинскую помощь, предусматривающую также обеспечение необходимыми лекарственными средствами в соответствии с законодательством РФ, в том числе, при болезнях кожи и подкожной клетчатки [37]. Однако сегодня, в рамках системы ОМС, с целью планирования специализированной медицинской помощи больным с оИКМТ, обеспечения их лекарственными препаратами, важное значение приобретает изучение не только эффективности и безопасности лекарственных средств, но и проведение сравнительного фармакоэкономического анализа. Результаты данного фармакоэкономического исследования необходимы для оценки последствий внедрения цефтаролина в широкую клиническую практику с точки зрения эффективности затрат и «влияния на бюджет», чему и посвящён данный анализ.

Цель исследования

Оценка эффективности затрат и «влияния на бюджет» препарата Зинфоро™ (цефтаролина фосамил) в сравнении с другими внутривенными антибиотиками с выраженной анти-MRSA активностью при лечении осложнённых инфекций кожи и мягких тканей.

Методология исследования

Использована общепринятая методика фармакоэкономического анализа, отражённая в отраслевых стандартах «Клинико-экономические исследования» (Общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002) [35]. При проведении клинико-экономической оценки использовали: моделирование, анализ прямых медицинских затрат, анализ эффективности затрат, анализ фармакоэкономической целесообразности, анализ не прямых немедицинских затрат, анализ «влияния на бюджет», анализ чувствительности.

Был проведён поиск публикаций в период с 2000 по 2014 гг. на предмет выявления статей, посвящённых рандомизированным контролируемым клиническим исследованиям (РККИ), мета-анализам и фармакоэкономическому моделированию препаратов для лечения оИКМТ. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевым словам были: «clinical trials», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «complicated skin and soft tissue infections», «soft tissue infections» и другие.

В анализ вошли публикации, в которых описывались РККИ, сетевые мета-анализы и математические модели течения оИКМТ. В анализ не вошли иссле-

дования, целью которых была только сравнительная экономическая оценка методов терапии оИКМТ.

Целевая популяция: пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом «осложнённые инфекции кожи и мягких тканей».

Количество анализируемых пациентов: в каждой моделируемой альтернативной группе изучается по 1000 больных с оИКМТ.

Перспектива анализа: общественная перспектива.

Целевая аудитория: хирурги, анестезиологи-реаниматологи, травматологи, комбустиологи, клинические фармакологи, терапевты, лица, принимающие решения в здравоохранении на федеральном и региональном уровне.

Временной горизонт исследования охватывает период назначения альтернативных схем терапии, с учётом возможной потребности перехода на терапию 2-й линии в случае неудачи стартовой, но не превышает 1 месяца.

Препараты сравнения. На основании диапазонов длительности курса терапии, приведённых в инструкциях по применению препаратов сравнения [32] и Кокрановском обзоре [18], была рассчитана средняя дозировка и средняя продолжительность лечения:

- цефтаролина фосамил (Зинфоро™) флакон 600 мг x 2 раза/сут (в среднем 9 дней);
- даптомицин (Кубицин®) флакон 500 мг x 1 раз/сут (в среднем 10 дней);
- тигециклин (Тигацил®) флакон 50 мг, нагрузочная доза 100 мг, далее по 50 мг x 2 раза/сут (в среднем 9 дней);
- ванкомицин (Ванкомицин-Тева) флакон 1000 мг x 2 раза/сут (в среднем 11 дней);
- линезолид (Зивокс®) флакон 600 мг x 2 раза/сут (в среднем 12 дней).

В качестве препаратов «покрытия» грамотрицательной инфекции для препаратов ванкомицин, линезолид и даптомицин мы взяли в расчёт левофлоксацин и цефоперазон/сульбактам с долей применения каждого из них в 50%:

- левофлоксацин (Лефлоракт, ОАО «Синтез», Россия) раствор для инфузий 5 мг/мл, 100 мл — флаконы, 500 мг/сут внутривенно в течение 10 сут [14, 27];
- цефоперазон/сульбактам (Сульзонцеф, ОАО «Синтез», Россия) порошок для приготовления внутривенного раствора 1 г + 1 г; 2000 мг x 2 раза/сут в течение 10 сут [15, 27].

Источники данных об эффективности:

- рандомизированные контролируемые клинические исследования, изучавшие эффективность перечисленных терапевтических альтернатив при оИКМТ;
- данные сетевых мета-анализов.

Критерии клинической эффективности. В качестве критерия эффективности была использована вероятность достижения клинического ответа на

7-14 день после прохождения курса терапии. Была учтена ИТТ-популяция (intention-to-treat — по намерению к лечению, т.е. общая когорта пациентов, включённых в начальный протокол клинического исследования).

Источники данных о безопасности: данные о вероятности отказа от терапии из-за развития НЯ, вероятность развития НЯ были взяты из РККИ и сетевых мета-анализов.

Критерии безопасности:

- вероятность прекращения лечения из-за развития НЯ;
- вероятность развития НЯ;
- вероятность смертельного исхода из-за неэффективности терапии 1-ой и 2-ой линии.

Параметры использования ресурсов здравоохранения. Частота оказания медицинской помощи при госпитализации:

- длительность госпитализации (койко-дни);
- медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния;
- медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением;
- лекарственные препараты для медицинского применения (исключая антибактериальные средства);
- терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) концентрации препаратов в крови;
- лечение НЯ;
- аутопсия при развитии смертельного исхода.

Прямые медицинские затраты. Учитывались прямые медицинские затраты, складывающиеся из следующих компонентов:

- стоимость койко-дней в стационаре;
- затраты на медицинские мероприятия для диагностики оИКМТ;

- затраты на медицинские услуги для лечения оИКМТ и контроля за лечением;
- курсовая стоимость препаратов сравнения;
- стоимость антибактериальных средств 2-ой линии в случае неудачи 1-ой линии терапии;
- стоимость проведения ТЛМ;
- стоимость коррекции НЯ;
- стоимость проведения аутопсии.

Непрямые немедицинские затраты. Учитывались непрямые затраты, связанные с преждевременной смертностью и недополученным валовым внутренним продуктом (ВВП).

Источник данных о ценах на сравниваемые препараты: аукционные цены тендеров по РФ январь-апрель 2015 г. на сравниваемые препараты (по данным IMS Russia «Аудит государственных и муниципальных закупок лекарственных средств в РФ. Контракты») [16].

Обзор клинико-экономической модели. Для проведения расчётов была создана математическая модель, представляющая собой электронные таблицы MS Excel (2010 г.) с расчётами параметров, включённых в модель. Каждая из моделируемых когорт состояла из 1000 пациентов, получавших терапию антибиотиками.

Предполагалось, что пациенты с верифицированным диагнозом «осложнённая инфекция кожи и мягких тканей» начинали получать терапию одним из препаратов сравнения.

В ходе курса терапии учитывалась вероятность достижения клинического излечения после прохождения курса терапии, вероятность отказа от терапии из-за развившихся НЯ, вероятность развития клинически значимых НЯ, вероятность смертельного исхода.

Схематическое представление модели исследования в виде «древа принятия решений» показано на рис. 2.

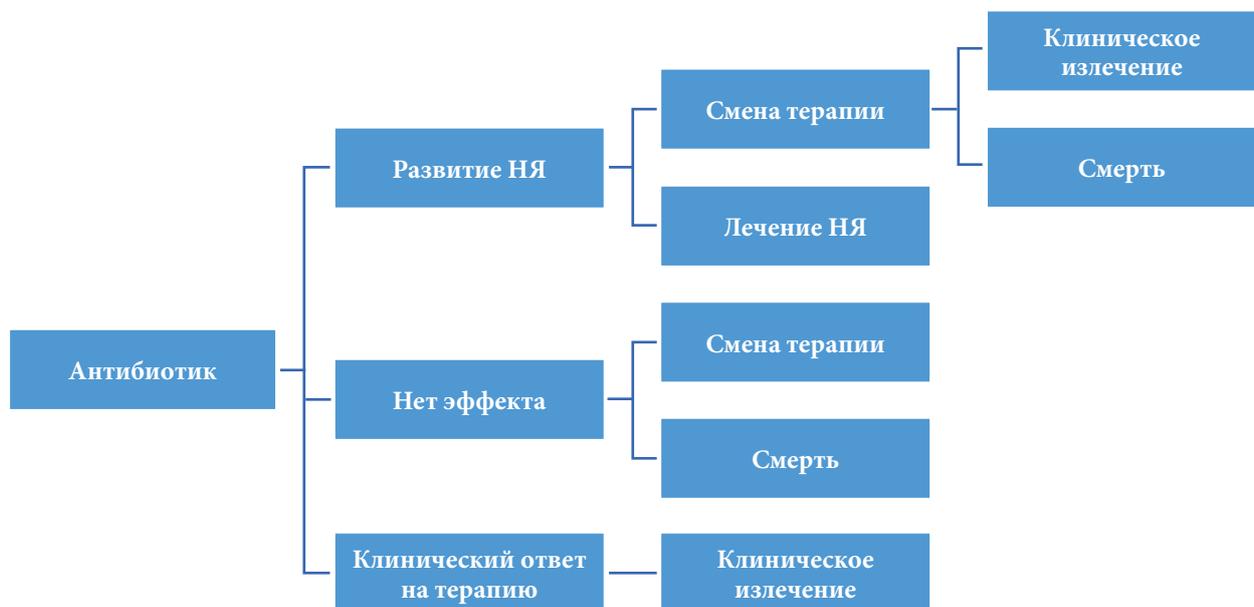


Рис. 2. Схема «древа принятия решений»

Модель оценивает экономическую эффективность цефтаролина и основана на сетевом мета-анализе *Medic G. et al.*, 2012 г. [20], который был дополнен данными из РККИ, чтобы точно отразить все исходы оИКМТ у пациентов, получавших препараты сравнения.

Анализ эффективности затрат. Модель учитывает анализ эффективности затрат (Cost-Effectiveness Analysis / CEA) конкретного препарата и состоит из двух линий терапии, предоставляя краткосрочные экономические оценки и влияние на здоровье пациентов с оИКМТ.

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 с оИКМТ;

Ef — эффективность (*efficacy* — действительность), выраженная в вероятности достижения пациентами клинического излечения на 7-14 день после прохождения курса антибиотикотерапии.

Анализ фармакоэкономической целесообразности. В анализ 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 2014 г. wtP составлял: 71 406 399 199 383 руб. (ВВП) ÷ 146 267 288 человек (численность населения) = 488 191 руб./чел./год × 3 = 1 464 574 руб./год [25, 34, 41]. Применительно к данному фармакоэкономическому анализу wtP отражает ту сумму, которую российское общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения сравниваемых антибиотиков, т.е. является экономически приемлемым в рамках системы лекарственного возмещения в РФ.

Анализ непрямых немедицинских затрат. Анализ проведён на период дожития и учитывает недополученный ВВП в связи с преждевременной смертностью.

Анализ общих затрат складывается из прямых медицинских затрат на терапию оИКМТ и непрямых немедицинских затрат.

Анализ «влияния на бюджет» (*Budget Impact Analysis* — BIA) показывает сэкономленные материальные средства при замене одного препарата на другой и влияние, оказываемое на бюджет страны.

Дисконтирование. Дисконтирование стоимости медицинских услуг и лекарственных препаратов не проводилось, т.к. горизонт моделирования не превышает 12 мес.

Анализ чувствительности. Для проверки устойчивости полученных результатов в модели был проведён однофакторный анализ чувствительности. В качестве чувствительного параметра была выбрана длительность назначения антибактериальных препаратов, и оценено её влияние на показатели CER и BIA.

Прочее. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2015 года, произведены в MS Excel, 2010 г., доступны и «прозрачны» для анализа. Окончательные данные выражены в рублях в показателях CER и экономии затрат.

Результаты исследования

Анализ прямых медицинских затрат

При анализе прямых медицинских затрат был использован Стандарт специализированной медицинской помощи при абсцессе, фурункуле, карбункуле кожи [36]. В качестве цен на медицинские услуги были использованы тарифы Московского городского ФОМС за 2015 г. [39], а на некоторые лабораторные и инструментальные методы исследования — тарифы компании «Инвитро» (г. Москва) [38].

В качестве цен на лекарственные препараты, входящие в Стандарт были взяты их стоимости из Государственного реестра предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включённые в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 23.06.2015 г.) [33], включая НДС (10%) и среднюю оптовую надбавку (10%).

В анализ прямых медицинских затрат были включены:

- стоимость койко-дня в стационаре;
- медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния:
 - приём (осмотр, консультация) врача-специалиста;
 - лабораторные методы исследования;
 - инструментальные методы исследования;
- медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением:
 - приём (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста;
 - лабораторные методы исследования;
 - инструментальные методы исследования;
 - хирургические, эндоскопические, эндовазкулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения.

- лекарственные препараты для медицинского применения, зарегистрированные на территории РФ, за исключением антибиотиков и химиотерапевтических средств, которые вошли во 2-ю линию терапии.

Общие результаты расчёта стоимости прямых медицинских затрат по Стандарту приведён в табл. 1.

Стоимость препаратов сравнения. В данном анализе в качестве цен на лекарственные препараты сравнения использованы аукционные цены тендеров по РФ за январь-апрель 2015 г. (по данным IMS Russia «Аудит государственных и муниципальных закупок лекарственных средств в РФ. Контракты») (табл. 2) [16]. Условная установленная средняя суточная доза (DDD — *Defined Daily Dose*) бралась из данных Центра ВОЗ по сотрудничеству в методологии статистических исследований (The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) [27]. Средняя длительность терапии была взята из инструкций по применению препаратов сравнения и Кокрановского обзора [18].

Для «перекрытия» часто встречающейся при оИКМТ грамотрицательной инфекции в расчётах также учитывалась их стоимость (табл. 3). Данные антибиотики применялись для препаратов даптомицин, ванкомицин и линезолид.

Стоимость терапии второй линии. Так как частота использования различных схем лечения в реальной российской практике нам не известна, то в соответствии с российским Стандартом по лечению инфекций кожи и мягких тканей в фармакоэкономическом анализе были использованы в качестве 2-ой линии терапии комбинация препаратов (табл. 4) [36]. Стоимость препаратов 2-й линии была рассчитана из Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включённые в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 23.06.2015) с учётом НДС (10%) и предельной оптовой надбавки (10%) [33]. Из расчёта стоимости 2-ой линии был исключён ванкомицин, т.к. он входит в сравниваемые терапевтические альтернативы; также были исключены левофлоксацин и цефоперазон/сульбактам, т.к. они были использованы в расчётах стоимости антибиотиков с «перекрытием» грамотрицательных инфекций (табл. 3).

Стоимость коррекции нежелательных явлений. Терапия клинических значимых нежелательных явлений (НЯ) была рассчитана с применением препаратов, входящих в Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включённые в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 23.06.2015 г.) с учётом НДС (10%) и предельной оптовой надбавки

(10%) (табл. 5) [33]. DDD бралась из данных Центра ВОЗ по сотрудничеству в методологии статистических исследований [27]. В качестве цен на лечение почечной недостаточности и сепсиса/септического шока были взяты тарифы Московского городского ФОМС за 2015 г. [39].

Потребление медицинских ресурсов. При учёте потребления медицинских ресурсов для построения «древа принятия решений» для каждого медицинского статуса: клинический ответ; прекращение терапии из-за развития НЯ; отсутствие клинического ответа; 2-я линия терапии и смерти была рассчитана стоимость лечения за курс (табл. 6).

Показатели клинической эффективности и безопасности. Вероятность достижения терапевтического ответа в ИТТ-популяции была взята из сетевого мета-анализа *Medic G., et al.*, 2012 г. (табл. 7) [20].

В качестве критериев безопасности была использована вероятность отказа от терапии из-за развития НЯ (табл. 8), взятая из сетевого мета-анализа *Medic G., et al.*, 2012 г. [20], вероятность смертельного исхода (табл. 9) [2] и вероятность развития различных НЯ (табл. 10), взятых из РККИ [1, 4, 6, 7, 11, 12, 17, 18, 23, 24, 26, 28, 29, 30].

Стоимость терапии нежелательных явлений у препаратов сравнения. Стоимость коррекции клинических значимых НЯ у препаратов сравнения была рассчитана путём умножения ранее полученных цен (табл. 5) на вероятности развития НЯ (табл. 10). Результаты показаны в табл. 11.

Анализ эффективности затрат

На основании данных о стоимости прямых медицинских затрат в 1-ой и 2-ой линии терапии, курсовой стоимости препаратов сравнения, вероятности отказа от терапии из-за развития НЯ и вероятности терапевтического ответа, были рассчитаны показатели эффективности затрат (CER) в ИТТ-популяции больных (табл. 12).

Анализ фармакоэкономической целесообразности

Оценка фармакоэкономической целесообразности продемонстрировала, что показатели CER не превышают порогового значения «готовности общества платить» (wtP), равного 1 464 574 руб., ни у одного из препаратов сравнения (табл. 13).

Анализ не прямых немедицинских затрат

Для анализа не прямых немедицинских затрат были учтены: средний возраст больных и половой состав, которые были взяты из сетевого мета-анализа [2], средняя продолжительность жизни мужчин и женщин в РФ в 2014 г. [5], рассчитанный средний ВВП на душу населения в РФ за 2014 г. [34, 41], вероятность смертельных исходов при лечении оИКМТ [2]. Данные были экстраполированы на 1000 пациентов. Результаты анализа показаны в табл. 14.

Таблица 1

Прямые медицинские затраты (расчёт по Стандарту)

Вид затрат	Стоимость, руб.
Стоимость койко-дней в стационаре (12 дней)	5 020,44
<i>Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния</i>	
приём (осмотр, консультация) врача-специалиста	208,29
лабораторные методы исследования	3 205,41
инструментальные методы исследования	276,80
<i>Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением</i>	
приём (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста	1 180,88
лабораторные методы исследования	2 768,54
инструментальные методы исследования	26,61
хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения	1 799,07
Лекарственные препараты	10 656,81
ИТОГО:	25 561,22

Таблица 2

Стоимость препаратов сравнения в первой линии терапии

Препарат	Стоимость флакона, руб.	Цена за 1 мг, руб.	DDD ВОЗ, мг/сут	Цена в сут., руб.	Средний курс терапии, дней	Цена за курс терапии, руб.
Цефтаролин (Зинфоро™), флакон 600 мг	2 351,72	3,92	1 200	4 703,44	9	42 330,96
Даптомицин (Кубицин®), флакон 500 мг	5 295,67	10,59	500	5 295,67	10	52 956,70
Тигециклин (Тигаил®), флакон 50 мг №10	3 209,17	64,18	100	6 418,35	9	57 765,11
Ванкомицин (Ванкомицин-Тева), флакон 1000 мг	496,74	0,50	2 000	993,48	11	10 928,28
Линезолид (Зивокс®), флакон 600 мг	1 404,10	2,34	1 200	2 808,20	12	33 698,40

Таблица 3

Стоимость антибиотиков с «перекрытием» грамотрицательной инфекции

Препарат	Стоимость флакона, руб.	Цена за 1 мг, руб.	DDD ВОЗ, мг/сут	Цена в сут., руб.	Средний курс терапии, дней	Цена за курс терапии, руб.
Левофлоксацин (Лефлобакт), флакон 500 мг	423,50	0,85	500	423,50	10	4 235,00
Цефоперазон/сульбактам (Сульзонцеф), флакон 1 г + 1 г	392,04	0,39	4 000	1 568,16	10	15 681,60
В среднем:						9 958,30

Таблица 4

Стоимость антибактериальных средств 2-ой линии в случае неудачи 1-ой линии терапии

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ССД*	СКД**	Стоимость с НДС (10%) и торговой оптовой надбавкой (10%), руб., мг	Сумма, руб.
Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз		0,4				
	Амоксициллин + Клавулановая кислота		4800	33600	0,02	300,66
Цефалоспорины 3-го поколения		0,7				
	Цефоперазон + Сульбактам		4000	28000	не брали в расчёт	0,00
	Цефотаксим		0,5	6	0,02	0,09
Карбапенемы		0,3				
	Имипенем + Циластатин		2000	14000	2,85	11 975,02
	Меропенем		3000	21000	1,87	11 768,08
Другие аминогликозиды		0,4				
	Амикацин		1000	10000	0,07	278,78
Фторхинолоны		0,2				
	Левифлоксацин		500	3500	не брали в расчёт	0,00
Антибиотики гликопептидной структуры		0,1				
	Ванкомицин		2000	14000	не брали в расчёт	0,00
Производные триазола		0,2				
	Флуконазол		400	400	1,79	143,05
Комбинированные противотуберкулезные препараты		0,02				
	Ломефлоксацин + Пиразинамид + Протионамид + Этамбутол		400	2800	0,16	9,01
Другие противомикробные препараты		0,02				
	Ципрофлоксацин		500	3500	0,09	6,34
Итого средняя стоимость 2-й линии терапии, руб.						24 481,04

Примечания: * — средняя суточная доза; ** — средняя курсовая доза.

Стоимость коррекции клинически значимых нежелательных явлений

Нежелательное явление	Международное непатентованное наименование	Стоимость уп., руб.	DDD мг/сут	Курс, дни	Стоимость курса, руб.
<i>Желудочно-кишечный тракт</i>					
Диарея	лоперамид	14,37	10	3	10,78
Тошнота	метоклопрамид	106,46	30	3	19,16
Запор	бисакодил	17,94	10	7	8,37
Рвота	метоклопрамид	90,17	30	3	324,61
Диспепсия	омепразол	160,16	40	7	74,74
<i>Дерматологические</i>					
Зуд	хлоропирамин	113,61	25	7	39,76
<i>Метаболические расстройства</i>					
Повышение уровня АСТ	фосфолипиды	470,00	6	10	940,00
Повышение уровня АЛТ	фосфолипиды	470,00	6	10	940,00
<i>Сердечно-сосудистая система</i>					
Флебиты	гепарин натрия + [аллантоин + декспантенол]	163,00			163,00
Повышение АД	эналаприл	264,55	10	7	61,73
<i>Мочеполовая система</i>					
Почечная недостаточность				60	173,36
<i>Гематологические</i>					
Анемия	дарбэпоэтин альфа	80 300,46	4,5	3	240 901,39
Тромбоцитопения	эптаког альфа [активированный]	34 760,88	1	1	34 760,88
<i>Нервная система</i>					
Головокружение	винпоцетин	37,55	15	7	39,42
Головная боль	парацетамол	2,48	3000	3	4,46
Бессонница	зопиклон	235,74	8	7	82,51
Периферическая нейропатия	прегабалин	597,72	300	7	597,72
<i>Костно-мышечная система</i>					
Мышечная боль	ибупрофен	344,85	1200	7	362,09
Боли в спине	ибупрофен	344,85	1200	7	362,09
<i>Инфекционные заболевания</i>					
Сепсис/септический шок					109 294,26
Вагинальный кандидоз	флуконазол	391,44	150	1	391,44
<i>Другие</i>					
Синдром «красного человека»	хлоропирамин	113,61	25	7	39,76

Таблица 6

Потребление медицинских ресурсов

Медицинский статус	Наименование медицинских затрат	Стоимость за курс, руб.
Клинический ответ	Койко-день в стационаре	5 020,44
	Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния	3 690,49
	Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением	5 775,11
	Терапевтический лекарственный мониторинг	2 500,00
	Сопутствующая терапия	10 656,81
Прекращение терапии из-за развития НЯ	Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением	5 775,11
	2-я линия терапии	33 482,28
	Койко-день в стационаре	5 020,44
Отсутствие клинического ответа	Койко-день в стационаре	5 020,44
	Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением	5 775,11
	2-я линия терапии	33 482,28
	Сопутствующая терапия	10 656,81
2-я линия терапии	2-я линия терапии	24 481,04
Смерть	Аутопсия (вскрытие) 1-й категории сложности	3 962,52

Таблица 7

Вероятность терапевтического ответа в ИТТ-популяции

Препарат	Вероятность
Цефтаролин	0,8119
Даптомицин	0,8130
Тигециклин	0,7989
Ванкомицин	0,8035
Линезолид	0,8494

Таблица 8

Вероятность отказа от терапии из-за развития нежелательных явлений

Препарат	Вероятность
Цефтаролин	0,0290
Даптомицин	0,0280
Тигециклин	0,0420
Ванкомицин	0,0450
Линезолид	0,0380

Таблица 9

Вероятность развития смертельного исхода при терапии оИКМТ

Препарат	Количество чел. в РККИ	Количество смертей, чел.	Вероятность	Смертность на 1000 человек
Цефтаролин	759	3	0,0040	4
Даптомицин	534	8	0,0149	15
Тигециклин	683	12	0,0176	18
Ванкомицин	3064	110	0,0359	36
Линезолид	1803	147	0,0815	82

Вероятность развития нежелательных явлений

Нежелательное явление	Цефтаролин	Даптомицин	Тигециклин	Ванкомицин	Линезолид
<i>Желудочно-кишечный тракт</i>					
Диарея	0,0491	0,0520	0,0495		0,0650
Тошнота	0,0593	0,0580	0,3470		0,0643
Запор		0,0620	0,0247		0,0441
Рвота		0,0320	0,1713		0,0295
Диспепсия		0,0090			
<i>Дерматологические</i>					
Зуд	0,0501	0,0710	0,0618	0,0210	0,0142
<i>Метаболические расстройства</i>					
Повышение уровня щелочной фосфатазы		0,0280			
Повышение уровня АСТ или АЛТ	0,1940	0,0300	0,0293	0,0670	
<i>Сердечно-сосудистая система</i>					
Флебиты			0,0159		
Повышение АД		0,0110	0,0247		
<i>Мочеполовая система</i>					
Почечная недостаточность		0,0220			0,0110
<i>Гематологические</i>					
Анемия		0,0210	0,0177	0,0207	0,0283
Тромбоцитопения		0,0040			0,0293
<i>Нервная система</i>					
Головокружение		0,0200	0,0353		
Головная боль		0,0540	0,0866	0,0118	0,0151
Бессонница	0,0527	0,0450	0,0247		
Периферическая нейропатия					0,0055
<i>Костно-мышечная система</i>					
Мышечная боль		0,0150			
Боли в спине/артралгия		0,0090			
<i>Инфекционные заболевания</i>					
Абсцесс			0,0200		
Сепсис/септический шок				0,0200	
<i>Другие</i>					
Синдром «красного человека»				0,0288	

Таблица 11

Стоимость коррекции нежелательных явлений из расчета на 1000 пациентов

Нежелательное явление (НЯ)	Стоимость НЯ, руб.				
	Цефтаролин	Даптомицин	Тигециклин	Ванкомицин	Линезолид
<i>Желудочно-кишечный тракт</i>					
Диарея	529,71	560,62	533,34	-	700,92
Тошнота	1 136,09	1 111,40	6 649,20	-	1 232,95
Запор	-	519,19	207,13	-	369,10
Рвота	-	10 387,49	55 606,54	-	9 572,92
Диспепсия	-	672,65	-	-	-
ВСЕГО:	1 665,80	13 251,35	62 996,21	-	11 875,89
<i>Дерматологические</i>					
Зуд	1 990,74	2 823,13	2 458,81	834,91	563,51
ВСЕГО:	1 990,74	2 823,13	2 458,81	834,91	563,51
<i>Метаболические расстройства</i>					
Повышение уровня АСТ или АЛТ	182 388,06	28 200,00	27 525,62	62 980,00	-
ВСЕГО:	182 388,06	28 200,00	27 525,62	62 980,00	-
<i>Сердечно-сосудистая система</i>					
Флебиты	-	-	2 591,87	-	-
Повышение АД	-	679,02	1 526,87	-	-
ВСЕГО:	-	679,02	4 118,75	-	-
<i>Мочеполовая система</i>					
Почечная недостаточность	-	1 323 813,92	-	-	663 067,33
ВСЕГО:	-	1 323 813,92	-	-	663 067,33
<i>Гематологические</i>					
Анемия	-	5 058 929,24	4 986 812,27	4 986 812,27	6 810 824,71
Тромбоцитопения	-	139 043,52	-	-	1 019 167,16
ВСЕГО:	-	5 197 972,76	4 986 812,27	4 986 812,27	7 829 991,87
<i>Нервная система</i>					
Головокружение	-	788,47	1 393,06	-	-
Головная боль	235,30	241,10	386,54	52,62	67,23
Бессонница	0,05	3 712,97	2 040,90	-	-
Периферическая нейропатия	-	-	-	-	3 293,20
ВСЕГО:	235,36	4 742,55	3 820,49	52,62	3 360,43
<i>Костно-мышечная система</i>					
Мышечная боль	-	5 431,39	-	-	-
Боли в спине	-	3 258,83	-	-	-
ВСЕГО:	-	8 690,22	-	-	-
<i>Инфекционные заболевания</i>					
Сепсис/септический шок	-	-	-	-	10 839 100,17
Вагинальный кандидоз	-	10 177,31	8 990,56	-	4 373,58
ВСЕГО:	-	10 177,31	8 990,56	-	10 843 473,74
<i>Другие</i>					
Синдром «красного человека»	-	-	-	1 146,30	-
ВСЕГО:	-	-	-	1 146,30	-
ИТОГО:	186 280	6 590 350	5 096 723	5 051 826	19 352 333

Таблица 12

Результаты анализа эффективности затрат на одного больного

Результаты	Цефтаролин	Даптомицин	Тигециклин	Ванкомицин	Линезолид
Стоимость 1-ой линии терапии, руб.	67 660	94 648	88 005	53 581	90 652
Стоимость 2-ой линии терапии, руб.	9 043	8 996	9 800	10 388	9 619
Стоимость на 1 больного, руб.	76 704	103 644	97 804	63 969	100 271
Вероятность терапевтического ответа	0,8119	0,8130	0,7989	0,8035	0,8494
CER на 1 больного, руб.	94 474	127 484	122 424	79 613	118 049

Таблица 13

Оценка фармакоэкономической целесообразности (в расчёте на 1 пациента)

Показатели	Цефтаролин	Даптомицин	Тигециклин	Ванкомицин	Линезолид
wtP, руб.	1 464 574				
CER, руб.	94 474	127 484	122 424	79 613	118 049
wtP/CER	16	11	12	18	12

Таблица 14

Анализ не прямых немедицинских затрат

Показатели	Цефтаролин	Даптомицин	Тигециклин	Ванкомицин	Линезолид
Средний возраст больных, лет	45,53	51,50	49,40	51,11	58,06
Мужчины, %	61,13	55,00	62,28	60,83	60,06
Женщины, %	38,87	45,00	37,73	39,17	39,94
Вероятность смерти (все случаи)	0,0040	0,0149	0,0176	0,0359	0,0815
Средняя продолжительность жизни мужчин в РФ (2014 г.), лет	59,10				
Средняя продолжительность жизни женщин в РФ (2014 г.), лет	66,05				
Средний ВВП на душу населения, руб.	488 191				
Недополученный ВВП (мужчины), руб.	16 003 708	30 571 372	51 812 665	85 206 519	24 861 664
Недополученный ВВП (женщины), руб.	15 386 983	47 886 617	53 875 827	102 567 437	127 018 322
Итого недополученный ВВП на популяцию больных, руб.	31 390 693	78 457 990	105 688 493	187 773 956	151 879 987
Недополученный ВВП на 1 пациента, руб.	31 391	78 458	105 688	187 774	151 880

Таблица 15

Общие затраты

Показатели	Цефтаролин	Даптомицин	Тигециклин	Ванкомицин	Линезолид
Прямые медицинские затраты на 1 больного, руб.	76 704	103 727	97 804	63 969	100 271
Непрямые немедицинские затраты на 1 больного (потеря ВВП), руб.	31 391	78 458	105 688	187 774	151 880
ИТОГО на 1 пациента, руб.	108 094	182 102	203 493	251 743	252 151

Таблица 16

Анализ «влияния на бюджет» в расчёте на 1 пациента

Показатели	Цефтаролин	Даптомицин	Тигециклин	Ванкомицин	Линезолид
Экономия затрат, руб.	-	74 008	95 399	143 649	144 056

Общие затраты: прямые и не прямые

Общие затраты складываются из прямых медицинских затрат и непрямых немедицинских затрат показаны в табл. 15. Наименьшие общие затраты у цефтаролина.

Анализ «влияния на бюджет»

Был проведён анализ «влияния на бюджет» (BIA), который показал сколько можно сэкономить общих затрат при переходе с препаратов сравнения на цефтаролин (табл. 16).

Анализ чувствительности

В качестве параметра для проведения однофакторного анализа чувствительности была выбрана длительность назначения антибактериальных препаратов, и её влияние на показатели CER и BIA. Минимальная длительность терапии была принята за 9 дней, максимальная — 12 дней. Расчёт произведён на 1-го пациента. Результаты анализа чувствительности показаны в табл. 17-18.

Как видно из проведённого анализа чувствительности (табл. 17) даже при увеличении длительности терапии с 9 до 12 дней показатель CER наименьший у ванкомицина.

Таблица 17

Анализ чувствительности: изменение длительности терапии препаратами сравнения и показатель эффективности затрат

Препараты	Длительности терапии, дни			
	12	11	10	9
	CER, руб.			
Цефтаролин	112 078	106 285	100 492	94 474
Даптомицин	140 511	133 998	127 484	120 970
Тигециклин	146 560	138 526	130 492	122 424
Ванкомицин	80 910	79 613	78 437	77 201
Линезолид	118 049	114 743	111 437	108 131

Как видно из проведённого анализа чувствительности (табл. 18), даже при увеличении длительности терапии с 9 до 12 дней цефтаролин имеет наименьшие показатели по показателю BIA.

Таблица 18

Анализ чувствительности: изменение длительности терапии препаратами сравнения и показатели «влияния на бюджет»

Препараты	Длительности терапии, дни			
	12	11	10	9
	BIA, руб.			
Цефтаролин	122 387	117 684	112 980	108 094
Даптомицин	176 807	187 398	182 102	176 807
Тигециклин	222 776	216 357	209 939	203 493
Ванкомицин	252 785	251 743	250 798	249 805
Линезолид	252 151	249 342	246 534	243 726

Основные выводы

- Курсовая стоимость** препаратов сравнения *наименьшая у комбинации антибиотиков на основе ванкомицина* — 20 887 руб., далее следуют: цефтаролин — 42 331 руб., комбинация антибиотиков на основе линезолида — 43 657 руб., тигециклин — 57 765 руб., комбинация антибиотиков на основе даптомицина — 62 915 руб.
- Эффективность**, выраженная в достижении терапевтического ответа в ИТТ-популяции *наивысшая у линезолида* — 84,94%, далее следуют: даптомицин — 81,30%, цефтаролин — 81,19%, ванкомицин — 80,35%, тигециклин — 79,89%.
- Отказ от терапии из-за развившихся НЯ наименьший у даптомицина — 2,8%, далее следуют: цефтаролин — 2,9%, линезолид — 3,8%, тигециклин — 4,2%, ванкомицин — 4,5%.**
- Смертность больных оИКМТ наибольшая у линезолида — 8,2%, далее следуют: ванкомицин — 3,6%, тигециклин — 1,8%, даптомицин — 1,5%, цефтаролин — 0,4%.**
- Прямые медицинские затраты** на 1-го пациента *наименьшие у ванкомицина* — 63 969 руб., далее следуют: цефтаролин — 76 704 руб., тигециклин — 97 804 руб., линезолид — 100 271 руб., даптомицин — 103 644 руб.
- Непрямые немедицинские затраты**, связанные с преждевременной смертностью, *наименьшие у цефтаролина* — 31 391 руб., далее следуют: даптомицин — 78 458 руб., тигециклин — 105 688 руб., линезолид — 151 880 руб., ванкомицин — 187 774 руб.
- Анализ «влияния на бюджет» (сумма прямых и непрямых затрат)** показал, что затраты *наименьшие у цефтаролина* — 108 094 руб., далее следуют: даптомицин — 182 102 руб. (экономия бюджета на цефтаролине vs даптомицин = 74 008 руб.), тигециклин — 203 493 руб. (экономия бюджета на цефтаролине vs тигециклин = 95 399 руб.), ванкомицин — 251 743 руб. (экономия бюджета на цефтаролине vs ванкомицин = 143 649 руб.), линезолид — 252 151 руб. (экономия бюджета на цефтаролине vs линезолид = 144 056 руб.).
- Анализ чувствительности** подтвердил полученные результаты: при увеличении длительности терапии до 12 дней у цефтаролина и уменьшении дней терапии до 9 дней у остальных препаратов сравнения *наименьшие показатели CER сохранились у ванкомицина, BIA у цефтаролина*.
- Оценка фармакоэкономической целесообразности** показала, что ни одна из сравниваемых стратегий лечения оИКМТ не превышала установленный порог «готовности общества платить», т.е. все препараты подлежат государственному возмещению затрат в рамках системы обязательного медицинского страхования.

Заключение

Фармакоэкономический анализ показал, что при применении препарата цефтаролина фосамил (Зинфоро®, компании «АстраЗенека») у больных оИКМТ, в сравнении с другими внутривенными антибиотиками (даптомицин, тигециклин, ванкомицин и линезолид), можно добиться существенной экономии бюджетных средств (от 74 008 руб. до 144 056 руб. на 1 пациента), так и значительного улучшения клинических исходов (выживаемости).

Таким образом, препарат Зинфоро® служит опти-

мальной альтернативой даптомицину, тигециклину, ванкомицину и линезолиду. Активное внедрение Зинфоро® в качестве препарата для лечения оИКМТ сможет способствовать как оптимизации расходов бюджета на различных уровнях.

Конфликт интересов

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

Литература

1. Arbeit R.D., Maki D., Tally F.P., Campanaro E., Eisenstein B.I. and the Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The Safety and Efficacy of Daptomycin for the Treatment of Complicated Skin and Skin-Structure Infections. // *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38:1673—81.
2. Borrill John. Zinforo™ (ceftaroline fosamil) versus other empiric initial IV antibiotics for Complicated Skin and Soft Tissue Infections and Community-acquired Pneumonia — A Network Meta-Analysis. Mapi Values, September 12, 2012.
3. Bowler P.G., Duerden B.I., Armstrong D.G. Wound microbiology and associated approaches to wound management. // *Clin Microbiol Rev.* 2001; 14(2): 244-269.
4. Breedt J., Teras J., Gardovskis J., Maritz F.J., Vaasna T., Ross D.P., Gioud-Paquet M., Dartois N., Ellis-Grosse E.J., Loh E. for the Tigecycline 305 cSSSI Study Group. Safety and Efficacy of Tigecycline in Treatment of Skin and Skin Structure Infections: Results of a Double-Blind Phase 3 Comparison Study with Vancomycin-Aztreonam. // *Antimicrobial agents and chemotherapy*, nov. 2005, p. 4658—4666.
5. BS-LIFE.RU [Электронный ресурс]. <http://bs-life.ru/makroekonomika/prodolzitelnost-zizni2013.html>.
6. Corey G.R., Wilcox M.H., Talbot G.H., Thye D., Friedland D., Baculik T. on behalf of the CANVAS 1 investigators. CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. // *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 Suppl 4: iv41—51.
7. Corrado M.L. Integrated safety summary of CANVAS 1 and 2 trials: Phase III, randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. // *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 Suppl 4: iv67—71.
8. Cosgrove S.E., Sakoulas G., Perencevich E.N. et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: A meta-analysis. // *Clin Infect Dis.* 2003; 36: 53-59.
9. Dekhnich A. et al. // *CMAK*, 2011, vol.13, №4, p.294-304.
10. Edelsberg J., Berger A., Weber D.J., et al. // *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:160—69.
11. Ellis-Grosse E.J., Babinchak T., Dartois N., Rose G., Loh E. for the Tigecycline 300 and 305 cSSSI Study Groups. The Efficacy and Safety of Tigecycline in the Treatment of Skin and Skin-Structure Infections: Results of 2 Double-Blind Phase 3 Comparison Studies with Vancomycin-Aztreonam. // *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41:S341—53.
12. Florescu I., Beuran M., Dimov R., Razbadauskas A., Bochan M., Fichev G., Dukart G., Babinchak T., Cooper C.A., Ellis-Grosse E.J., Dartois N., Gandjini H. on behalf of the 307 Study Group. Efficacy and safety of tigecycline compared with vancomycin or linezolid for treatment of serious infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant enterococci: a Phase 3, multicentre, double-blind, randomized study. // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2008) 62, Suppl. 1, i17—i28.
13. Garau J. et al. // *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 3):24.
14. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2681.htm.
15. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3559.htm#sposob-primeniya-i-dozy.
16. IMS Russia «Аудит государственных и муниципальных закупок лекарственных средств в РФ. Контракты», 2015 г. [Электронный ресурс]. <http://www.ims.ru>.
17. Itani K.M.F., Dryden M.S., Bhattacharyya H., Kunkel M.J., Baruch A.M., Weigelt J.A. Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. // *The American Journal of Surgery* (2010) 199, 804—816.
18. Linezolid versus vancomycin for skin and soft tissue infections (Review). The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. 2013.
19. May A.K., Stafford R.E., Bulger E.M., et al. Therapeutic Agents Committee of the Surgical Infection Society. Surgical infection guidelines for the treatment of complicated skin and soft tissue infections. // *Surg Infect* 2009;10:469—499.
20. Medic G., Karabis A., Borrill J., Worrall J., Bergman G. Efficacy of Ceftaroline Fosamil and Other Intravenous Antibiotics in the Treatment of Complicated Skin and Soft Tissue Infections (cSSTI): A Network Meta-Analysis (NMA). Presented at the ISPOR 15th Annual European Congress, 3—7 November 2012, Berlin, Germany.
21. Moet G.J. et al. // *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;57:7—1.
22. Pulgar S., Mehra M., Quintana A. et al. The epidemiology of hospitalised cases of skin and soft tissue infection in Europe. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2008, Barcelona, Spain, Abstr. P821.
23. Rege S. et al. Safety of daptomycin in patients completing more than 14 days of therapy: results from the Cubicin® Outcomes Registry and Experience. // *International Journal of Antimicrobial Agents* 41 (2013) 421—425.
24. Sacchidanand S., Penn R.L., Embil J.M., Campos M.E., Curcio D., Ellis-Grosse E., Loh E., Rose G. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3, randomized, double-blind trial. // *International Journal of Infectious Diseases* (2005) 9, 251—261.
25. 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.

26. Talbot G.H., Thye D., Das A., Ge Y. Phase 2 Study of Ceftaroline versus Standard Therapy in Treatment of Complicated Skin and Skin Structure Infections. // Antimicrobial agents and chemotherapy, Oct. 2007, p. 3612—3616.
27. The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [Электронный ресурс]. http://www.whocc.no/atc_ddd_index.
28. Weigelt J., Itani K., Stevens D., Lau W., Dryden M., Knirsch C. and the Linezolid CSSTI Study Group. Linezolid versus Vancomycin in Treatment of Complicated Skin and Soft Tissue Infections. // Antimicrobial agents and chemotherapy, vol. 49, 2005, p. 2260—2266.
29. Wilcox M.H., Corey G. R., Talbot G.H., Thye D., Friedland D., Baculik T. on behalf of the CANVAS 2 investigators. CANVAS 2: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. // J Antimicrob Chemother 2010; 65 Suppl 4: iv53—65.
30. Wilcox M.H., Tack K.J., Bouza E., Herr D.L., Ruf B.R., Ijzerman M.M., Croos-Dabrera R.V., Kunke M.J., Knirsch C. Complicated Skin and Skin-Structure Infections and Catheter-Related Bloodstream Infections: Noninferiority of Linezolid in a Phase 3 Study. // Clinical Infectious Diseases 2009; 48:203—12.
31. Белобородов В.Б. Современные принципы применения левофлоксацина в лечении инфекций кожи и мягких тканей. // Consilium medicum. 2009; №1: 38-42.
32. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. <http://grls.rosminzdrav.ru/>.
33. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включённые в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 23.06.2015 г.). [Электронный ресурс]. <http://grls.rosminzdrav.ru/>.
34. О производстве и использовании валового внутреннего продукта (ВВП) за 2014 год. Федеральная служба государственной статистики, 2015 г. [Электронный ресурс]. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/accounts/#.
35. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. http://www.healtheconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104.
36. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. №838н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при абсцессе, фурункуле, карбункуле кожи». Зарегистрировано в Минюсте РФ 11 марта 2013 г. [Электронный ресурс]. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/9008-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-9-noyabrya-2012-g-838n-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoj-pomoschi-pri-abstsesse-furunkule-karbunkule-kozhi>.
37. Программа государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2014 год.
38. Тарифы компании «Инвитро» (г. Москва). [Электронный ресурс]. <https://www.invitro.ru/analizes/for-doctors/>.
39. Тарифы Московского городского ФОМС за 2015 г. [Электронный ресурс]. <http://www.mgfoms.ru/>.
40. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Под редакцией академика РАН и РАМН В.С. Савельева. Российское общество хирургов. Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям. Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Ассоциация флебологов России. 2009 г. - 89с.
41. Численность и состав населения в 2014 г. Федеральная служба государственной статистики, 2014 г. [Электронный ресурс]. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/# (дата обращения: 23.05.2015).

Фармакоэкономический анализ применения этравирина в сравнении с ралтегравиром в комплексной терапии ВИЧ-инфекции у взрослых пациентов, ранее получавших лечение антиретровирусными препаратами

Ашихмин Я.И., Белоусов Д.Ю.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Резюме. *Цель:* Провести сравнительный фармакоэкономический анализ препаратов этравирина и ралтегравир в комплексной терапии ВИЧ-инфекции. *Методология:* В ходе работы были проведены анализ эффективности затрат и анализ «влияния на бюджет» схем терапии ВИЧ-инфекции, основанных на этравирине и ралтегравире, у взрослых пациентов, ранее получавших лечение антиретровирусными препаратами. *Результаты:* В расчёте на 1-го пациента показатель эффективности затрат, необходимых для достижения показателя РНК ВИЧ < 50 копий при 2-летнем горизонте анализа составляет для этравирина 2 958 646 руб., ралтегравира — 3 859 041 руб. Применение этравирина вместо ралтегравира в комплексной схеме терапии ВИЧ-инфекции позволяет добиться экономии бюджетных средств в размере 513 225 рублей на 1-го пациента, проходившего лечение в течение 2-х лет. *Выводы:* По клинико-экономической эффективности этравирин значительно превосходит ралтегравир в лечении ВИЧ-инфекции у взрослых пациентов.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, анализ эффективности затрат, анализ влияния на бюджет, ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, этравирин, ралтегравир

Pharmacoeconomic analysis of the etravirine compared to raltegravir in treatment HIV-infected adult patients, previously treated with antiretroviral drugs

Ashikhmin Y.I., Belousov D.U.

LLC «Center of pharmacoeconomics research», Moscow

Abstract. *Objective:* To perform comprehensive pharmacoeconomical assessment of use etravirine and raltegravir in HIV-infected patients. *Methodology:* Cost-effectiveness and budget impact analyses of etravirine or raltegravir on the top of optimized background therapy in adult treatment-experienced HIV-infected patients were conducted. *Results:* Cost to achieve an undetectable viral load (<50 copies/ml) were 2 958 646 rubles for etravirine-based treatment regimen and 3 859 041 rubles for raltegravir-based therapy per one HIV-infected patient treated within two years. Use of etravirine instead of raltegravir associated with budget savings in the amount of 513 225 rubles per one HIV-infected patient treated during two years. *Conclusions:* Etravirine shown to outperform raltegravir in terms of cost-effectiveness and budget savings in management of adult treatment-experienced HIV-infected patients.

Key words: pharmacoeconomics, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis, HIV-infection, antiretroviral therapy, etravirine, raltegravir

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

Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция), и синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД) служат одной из наиболее значимых проблем мирового и российского здравоохранения.

Согласно данным Федерального научно-методологического центра по профилактике и борьбе со СПИДом кумулятивное число ВИЧ-инфицированных россиян, зарегистрированных в Российской Федерации (РФ) на конец 2014 г. составило 907 607 человек [18].

Помимо замедления темпов распространения ВИЧ-инфекции, одной из ключевых задач российского здравоохранения служит обеспечение пациентов с ВИЧ-инфекцией эффективными антиретровирусными препаратами, закупка которых происходит централизованно.

Среди современных антиретровирусных препаратов, вышедших на рынок за последние годы, наибольший интерес с точек зрения высокой эффективности и хорошей переносимости представляют ралтегравир (Исентресс®, компании Merck Sharp & Dohme B.V.) и этравирин (Интеленс®, Johnson & Johnson). Проведённые клинические исследования этих препаратов [3, 4, 11, 18, 19] показали их высокую клиническую эффективность и безопасность в терапии резистентной ВИЧ-инфекции у взрослых пациентов.

Равная эффективность лекарственных препаратов при различной цене дополнительно подчёркивает важность проведения фармакоэкономического анализа, который может помочь при выборе препарата, оптимального для использования в рамках системы здравоохранения в условиях финансовой экономики, чему и посвящена данная статья.

Цель исследования

Целью исследования было проведение сравнительного фармакоэкономического анализа препаратов этравирин (Интеленс®) и ралтегравир (Исентресс®) в комплексной терапии ВИЧ-инфекции у взрослых пациентов, ранее получавших лечение антиретровирусными препаратами в условиях системы здравоохранения РФ.

Методология исследования

Фармакоэкономический анализ был проведён согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования» (Общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002) [16]. Применяли следующую методологическую схему: обозначение цели и задач исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержек); определение критериев безопасности; выбор исходов; про-

ведение анализа эффективности затрат; анализа чувствительности; проведение анализа «влияния на бюджет»; формирование выводов.

Был проведён поиск научных публикаций за период с 2000 по 2014 гг., посвящённых рандомизированным контролируемым клиническим исследованиям, сетевым мета-анализам и систематическим обзорам (с уровнем доказательности AI) по применению антиретровирусных препаратов у больных ВИЧ-1. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевым словам были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «HIV» и другие.

Целевой популяцией являются российские ВИЧ-инфицированные пациенты, обладающие следующими характеристиками:

- возраст от 18 до 60 лет;
- применение антиретровирусной терапии (АРТ) в анамнезе;
- наличие резистентности ВИЧ к различным режимам АРТ, включая резистентностью к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ).

Количество анализируемых пациентов: в каждой моделируемой альтернативной группе изучается по 1000 больных с ВИЧ-инфекцией.

Перспектива анализа. Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции Министерства здравоохранения РФ и рассматривает лишь прямые медицинские затраты, которые несёт российская система здравоохранения в рамках системы обязательного страхования.

Целевая аудитория: инфекционисты, эпидемиологи, клинические фармакологи, лица, принимающие решения в здравоохранении на федеральном и региональном уровне.

Временной горизонт фармакоэкономического анализа составил 2 года, исходя из предположения, что в течение этого периода времени пациенты получат максимальную пользу от лечения, или препарат будет отменён из-за неэффективности или развития нежелательных явлений (НЯ); при этом был принят промежуточный анализ результатов, полученных по окончании 1-го года терапии.

Препараты сравнения. В рамках данного фармакоэкономического анализа препаратами сравнения являются антиретровирусные лекарственные средства этравирин (Интеленс®) и ралтегравир (Исентресс®). Назначение данных средств взрослым пациентам, рефрактерным к ранее применяемым антиретровирусным препаратам, считается оптимальным выбором.

В ходе анализа сравнивались следующие схемы лечения:

- этравирин (Интеленс®), таблетки 200 мг x 2 раза в день;
- ралтегравир (Исентресс®), таблетки 400 мг x 2 раза в день.

При проведении анализа эффективности затрат было сделано допущение, что моделируемые пациенты получают «фоновую» оптимизированную терапию, включающую дарунавир (Презиста®), ритонавир (Норвир®), абакавир (Абакавир-АВС®), ламивудин (Амивирен®).

Необходимо подчеркнуть, что в исследованиях DUET и BENCHMARK участвовали очень тяжёлые пациенты, их клинический профиль не соответствует профилю подавляющего большинства российских пациентов, «переключаемых» на 2-ую линию терапии. Чтобы приблизить сравниваемые режимы к российской клинической практике [15] при проведении анализа «влияния на бюджет» было сделано допущение, что моделируемые пациенты получают «фоновую» терапию, включающую два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ): ламивудин (Амивирен®), абакавир (Абакавир-АВС®). Эффективность терапии ралтегравиром на фоне двух НИОТ была показана в работах [8, 9]. Этравирин также изучался на фоне применения двух НИОТ [7].

Схема терапии и дозировки препаратов были взяты в соответствии с инструкциями по их применению [13] и Клиническими рекомендациями [15, 17].

Источники данных об эффективности. Ввиду того, что прямые сравнительные исследования ралтегравира и этравирина не проводились, в качестве основного источника данных о сравнительной эффективности (под эффективностью мы понимали действенность [*efficacy*]) использовались результаты исследований BENCHMRK I и BENCHMRK II (обобщённый анализ эффективности ралтегравира) [3, 4, 10, 11] и исследований DUET I и DUET II (обобщённый анализ эффективности этравирина) [3, 6].

Критерии клинической эффективности. В качестве основного критерия клинической эффективности лечения при проведении АРТ было принято снижение уровня вирусной нагрузки у пациентов до значения РНК ВИЧ <50 копий /мл.

Источники данных о безопасности: данные о вероятности развития нежелательных явлений были взяты из рандомизированных контролируемых клинических исследований.

Критерии безопасности:

- вероятность развития НЯ;
- вероятность развития различных онкологических и инфекционных заболеваний.

Параметры использования ресурсов здравоохранения:

- медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния;
- медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением используемые на этапе диагностики и подбора терапии, а также на этапе ремиссии у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Обзор клинико-экономической модели. Для проведения расчётов была создана математическая модель, представляющая собой электронные таблицы MS Excel с расчётами параметров, включённых в модель. Исследование было реализовано с использованием метода «древа принятия решений». Каждая из моделируемых когорт состояла из 1000 пациентов, получавших терапию препаратами сравнения: этравирином или ралтегравиром в рамках АРТ 2-ой линии. Предполагалось, что пациенты с верифицированным диагнозом «резистентная ВИЧ-инфекция», начинают долгосрочную терапию одним из изучаемых антиретровирусным лекарственным препаратом. В ходе курса терапии для каждого из сравниваемых препаратов регистрируется набор параметров клинической эффективности и использования ресурсов здравоохранения.

Схематическое представление модели исследования в виде «древа принятия решений» представлено на рис. 1.

Стоимость препаратов сравнения и «фоновой» терапии. При определении стоимости лечения этравирином, ралтегравиром, а также препаратами «фоновой» терапии использовались максимальные розничные цены, рассчитанные согласно цен, взятых из Государственного реестра предельных отпускных цен [13], с учетом НДС (10%) и средней оптовой надбавки (10%).

Анализ прямых медицинских затрат. При оценке прямых медицинских затрат на лечение моделируемой когорты пациентов с ВИЧ-инфекцией, помимо стоимости закупки лекарственных препаратов, также учитывались затраты на проведение лабораторных исследований (использованы цены независимой лаборатории «Инвитро») [14]; наблюдение за состоянием пациентов; коррекция нежелательных явлений (НЯ); расходы на лечение ВИЧ-инфекции и её осложнений, согласно генеральному тарифному соглашению ФОМС г. Санкт-Петербурга [12].

Анализ эффективности затрат. Модель учитывает анализ эффективности затрат (Cost-Effectiveness Analysis / CEA) конкретного препарата, предоставляя краткосрочные экономические оценки и влияние на здоровье пациентов с ВИЧ-1.

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 с ВИЧ-1;

Ef — эффективность (*efficacy* — действенность), выраженная в вероятности достижения пациентами показателя РНК ВИЧ <50 копий/мл.



Рис. 1. Схематическое представление модели исследования дополнительной антиретровирусной терапии при резистентной ВИЧ-инфекции с использованием препаратов второй линии («дерево принятия решений»)

Анализ «влияния на бюджет» (*Budget Impact Analysis — BIA*) показывает сэкономленные материальные средства при замене одного антиретровирусного препарата на другой и влияние, оказываемое на бюджет системы здравоохранения.

Дисконтирование. Дисконтирование стоимости медицинских услуг и лекарственных препаратов проводилось по дисконтной ставке 3,5% в год.

Анализ чувствительности. Для проверки устойчивости полученных результатов в модели был проведён однофакторный анализ чувствительности. В качестве чувствительного параметра была выбрана цена антиретровирусных препаратов, и оценено её влияние на показатели CER и экономии затрат.

Прочее. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2015 года, произведены в MS Excel, 2010 г., доступны и «прозрачны» для анализа. Окончательные данные выражены в рублях в показателях CER и экономии затрат.

Результаты исследования

Показатели клинической эффективности. Результаты исследований BENCHMRK I, BENCHMRK II и DUET I, DUET II, которые использовались при проведении данного анализа, приведены в табл. 1.

Точка эффективности на 48 неделе использовалась в дальнейшем при проведении промежуточного анализа (1 год), точка эффективности 96 недель использовалась при проведении 2-летнего моделирования (табл. 2).

В модели были учтены основные НЯ, возникшие на фоне терапии ралтегравиром и этравиринем в исследованиях BENCHMRK и DUET. Вероятность их развития показана в табл. 3.

Также при моделировании исходов на 2 года были учтены вероятности развития онкологических и инфекционных заболеваний, которые были взяты из исследований BENCHMRK и DUET (табл. 4).

Таблица 1

Доля пациентов, достигших точки эффективности — снижение уровня вирусной нагрузки до значения РНК ВИЧ <50 копий/мл, в исследованиях BENCHMRK I и BENCHMRK II [4, 10]; DUET I и DUET II [3, 6]

Препарат	Число пациентов, принявших участие в исследовании	Доля пациентов, с уровнем вирусной нагрузки РНК ВИЧ > 50 копий/мл,%	
		к 48 неделе терапии	к 96 неделе терапии
Этравирин — DUET I и DUET II	598	60%	57%
Ралтегравир — BENCHMRK I и BENCHMRK II	462	62%	57%

Таблица 2

Число пациентов с РНК ВИЧ > 50 копий/мл в моделируемых когортах в конце 1 и 2 года наблюдения

Моделируемые когорты	Число пациентов в моделируемой когорте	Число пациентов с РНК ВИЧ > 50 копий/мл	
		1 год	2 год
Когорта 1 (этравирин)	1 000	600	570
Когорта 2 (ралтегравир)	1 000	620	570

Таблица 3

Вероятность развития нежелательных явлений на фоне применения препаратов сравнения в клинических исследованиях [3, 4, 6, 10]

Нежелательные явления	Ралтегравир	Этравирин
Диарея	0,043	0,190
Тошнота	0,024	0,150
Головная боль	0,026	0,120
Реакции в месте введения	0,015	0,120
Гиперхолестеринемия (общий холестерин >300 мг/дл)	0,080	0,090
Повышение АЛТ >5 N	0,043	0,040
Снижение нейтрофилов <750 клеток в мм ³	0,041	Н.Д.
Повышение амилазы >2 N	0,043	0,100
Фатальные случаи	0,022	0,032
Сыпь	Н.Д.	0,210
Назофарингит	Н.Д.	0,140
Герпес-вирусная инфекция	Н.Д.	0,100

Примечание: Н.Д. — нет данных.

Таблица 4

Вероятность развития различных онкологических и инфекционных заболеваний в исследуемых когортах [3, 4, 6, 10]

Заболевания	Ралтегравир	Этравирин
Не-ходжкинские лимфомы	0,043	0,022
Саркома Капоши	0,022	0,065
Рак прямой кишки и анального канала	0,065	Н.Д.
Гепатоцеллюлярная карцинома	0,022	Н.Д.
Плоскоклеточный рак кожи	0,043	Н.Д.
Плоскоклеточный рак гортани	0,022	Н.Д.
Болезнь Ходжкина	Н.Д.	0,043
Кандидоз пищевода	Н.Д.	0,043
Инфекция <i>Mycobacterium avium</i>	Н.Д.	0,043
Пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Н.Д.	0,043
Цитомегаловирусный ретинит	Н.Д.	0,022

Примечание: Н.Д. — нет данных.

Таблица 5

Затраты на лекарственную терапию препаратами этравирин и ралтегравир из расчёта лечения одного пациента в течение 1 года и 2 лет, соответственно

Препарат	Упаковка	Режим дозирования	Стоимость уп., руб.	Стоимость уп. с учётом НДС (10%) и ср. оптовой надбавки (10%), руб.	Затраты на лечение 1 пациента в течение 1 года, руб.	Затраты на лечение 1 пациента в течение 2 лет, руб.
Этравирин (Интеленс®)	табл. №60, 200 мг	1 таблетка 2 раза в день	17 486,8	21 159,1	257 435,4	514 870,9
Ралтегравир (Исентресс®)	табл. №60, 400 мг	1 таблетка 2 раза в день	34 805,5	42 114,6	512 394,8	1 024 789,6

Таблица 6

Затраты на лекарственную терапию ВИЧ-инфекции моделируемой популяции пациентов числом 1000 человек, с использованием препаратов этравирин и ралтегравир в течение 1 года и 2 лет

Препарат	Затраты на лечение в течение 1 года, руб.	Затраты на лечение в течение 2 лет, руб.
Этравирин (Интеленс®)	257 435 430	514 870 859
Ралтегравир (Исентресс®)	512 394 822	1 024 789 644

Таблица 7

Затраты на закупку препаратов, используемых в рамках фоновой терапии, в расчёте на одного пациента (лечение в течение одного и двух лет; анализ «влияния на бюджет»)

Препарат	Упаковка	Режим дозирования	Стоимость уп., руб.	Стоимость уп. с НДС (10%) и ср. оптовой надбавки (10%), руб.	Затраты на лечение 1 пациента в течение 1 года, руб.	Затраты на лечение 1 пациента в течение 2-х лет, руб.
Ламивудин (Амивирен®)	табл. №60, 150 мг	1 таблетка 2 раза в день	520	629,2	7 655,3	15 310,5
Абакавир (Абакавир-АВС®)	табл. №60, 300 мг	1 таблетка 2 раза в день	4 202	4 576,2	55 677,3	111 354,7

Таблица 8

Затраты на закупку препаратов, используемых в рамках «фоновой» терапии, в расчёте на 1000 моделируемых пациентов (лечение в течение одного и двух лет; анализ «влияния на бюджет»)

Препарат	Затраты на лечение в течение 1 года, руб.	Затраты на лечение в течение 2 лет, руб.
Ламивудин (Амивирен®)	7 655 267	15 310 533
Абакавир (Абакавир-АВС®)	55 677 343	111 354 687
Итоговые затраты, руб.	63 332 610	126 665 220

Таблица 9

Затраты на закупку препаратов, используемых в рамках «фоновой» терапии, в расчёте на одного пациента (лечение в течение одного и двух лет; анализ эффективности затрат)

Препарат	Упаковка	Режим дозирования	Стоимость уп., руб.	Стоимость уп. с НДС (10%) и ср. оптовой надбавки (10%), руб.	Затраты на лечение 1 пациента в течение 1 года, руб.	Затраты на лечение 1 пациента в течение 2 лет, руб.
Дарунавир (Презиста®)	табл. №60, 600 мг	1 таблетка 2 раза в день	25 237	30 536,8	371 530,7	743 061,4
Ритонавир (Норвир®)	табл. №84, 100 мг	1 таблетка 2 раза в день	5 171	6 256,9	54 375,5	108 751,1
Абакавир (Абакавир-АВС®)	табл. №60, 300 мг	1 таблетка 2 раза в день	4 202	4 576,2	55 677,3	111 354,7
Ламивудин (Амивирен®)	табл. №60, 150 мг	1 таблетка 2 раза в день	520	629,2	7 655,3	15 310,5

Таблица 10

Затраты на закупку препаратов, используемых в рамках «фоновой» терапии, в расчёте на 1000 моделируемых пациентов (лечение в течение одного и двух лет; анализ эффективности затрат)

Препарат	Затраты на лечение в течение 1 года, руб.	Затраты на лечение в течение 2 лет, руб.
Дарунавир (Презиста®)	371 530 702	743 061 403
Ритонавир (Норвир®)	54 375 527	108 751 055
Абакавир (Абакавир-АВС®)	55 677 343	111 354 687
Ламивудин (Амивирен®)	7 655 267	15 310 533
Итоговые затраты, руб.	489 238 839	978 477 678

Стоимость препаратов сравнения и «фоновой» терапии. Расчёт стоимости курса лечения сравниваемых препаратов показаны в табл. 5 и 6, затраты на «фоновую» терапию — в табл. 7-10.

Как видно из табл. 6, затраты на закупку этравирина для лечения одного пациента в течение 2-х лет составляют 514 871 руб., в то время как для обеспечения лечения ралтегравиром в течение 2-х лет необходимо 1 024 790 руб. Таким образом, 2-летний курс лечения ралтегравиром оказывается на 99% (или практически в два раза) дороже двухлетнего курса лечения этравирином.

На основании этих данных были рассчитаны затраты, необходимые для обеспечения препаратами сравнения моделируемой когорты пациентов в 1000 человек (табл. 6).

Как видно из табл. 6, в моделируемой когорте пациентов, затраты на лекарственную терапию ралтегравиром оказываются на 509,9 млн руб. выше, чем затраты на этравирин при лечении пациентов в течение 2-х лет.

При проведении анализа «влияния на бюджет» было принято, что в обеих моделируемых популяциях применяется одинаковая схема «фоновой» терапии, затраты на закупку медикаментов для неё показаны ниже, в табл. 7 и 8.

Как видно из табл. 8, затраты лекарственные препараты для «фоновой» терапии для обеспечения лечения каждой из моделируемых когорт пациентов, составили 63,3 млн руб. на 1 год и 126,7 млн руб. на 2 года.

Затраты на закупку медикаментов для «фоновой» терапии, которая использовалась при проведении анализа эффективности затрат, показаны ниже, в табл. 9 и 10.

Прямые медицинские затраты. В ходе анализа были определены медицинские затраты, связанные с ведением пациентов с ВИЧ-инфекцией в течение 1-го года и 2-х лет, включая затраты на подбор терапии, согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых [15, 17]. Было принято, что в обеих

Таблица 11

Прямые медицинские затраты, связанные с ведением пациентов с ВИЧ-инфекцией (без учёта затрат на закупку препаратов для АРТ) в расчёте на одного пациента

Исследование	Частота проведения исследований		Стоимость одного теста, руб.	Затраты на исследования, проведённые в течение	
	1-й год	2-й год		1-й год, руб.	2-х лет, руб.
Консультация инфекциониста	4	4	522	2 089	4 178
Оценка CD4+	4	4	3 050	12 200	24 400
Вирусная нагрузка ВИЧ	6	4	11 800	70 800	118 000
Тест на резистентность	1	1	8 900	8 900	17 800
Тест на HLA-B*5701	1		1 040	1 040	1 040
Серология HbSAg	1		339	339	339
Серология anti-HCV	1		480	480	480
Серология CMV: Антитела класса IgG к цитомегаловирусу	1		520	520	520
Серология CMV: Антитела класса IgM к цитомегаловирусу	1		670	670	670
Серология токсоплазмоз: Антитела класса IgM к <i>Toxoplasma gondii</i>	1		690	690	690
Серология токсоплазмоз: Антитела класса IgG к <i>Toxoplasma gondii</i>	1		520	520	520
Клинический анализ крови	2	2	670	1 340	2 680
Общий анализ мочи	2	2	320	640	1 280
Биохимический анализ крови (развёрнутый)	2	2	4 079	8 158	16 316
Итого:				108 386	188 913

Допущение: в 1-ый год в связи с назначением нового режима АРТ потребуется 2 дополнительных теста на вирусную нагрузку. Затраты на один развёрнутый биохимический анализ крови, используемый в расчётах ниже, составили 4 079 руб.

когортах затраты на ведение пациентов с ВИЧ-инфекцией и подбором терапии будут одинаковыми.

Необходимые тесты, их периодичность и затраты приведены в табл. 11.

Таким образом, прямые медицинские затраты на ведение одного пациента с ВИЧ-инфекцией, без учёта стоимости закупки препаратов для АРТ, в течение 1-го года составляют 108 386 руб., 2-х лет — 188 913 руб. При ведении популяции из 1000 человек, прямые расходы составят 109,4 млн. руб. и 188,9 млн. руб., соответственно, в течение 1-го года и первых 2-х лет.

Было сделано допущение, что пациенты с пневмониями, вызванными *Mycobacterium avium* и *Pneumocystis jiroveci*, будут госпитализированы в стационар и пролечены в соответствии с медико-экономическими стандартами (МЭС) «Пневмония тяжёлого течения» (затраты составляют — 44 642 руб.). Моделируемые пациенты с развитием герпесвирусной инфекции также проходили лечение в соответствии с МЭС стационарного лечения герпесвирусной инфекции (15 253 руб.), больные с кандидозом пищевода проходили лечение по МЭС по стационарному лечению кандидоза (28 066 руб.).

Было сделано допущение, что моделируемые пациенты с развитием агранулоцитоза, как и лица со снижением нейтрофилов менее 750 в мкл¹, будут проходить стационарное лечение по поводу агранулоцитоза (119 825 руб. согласно тарифам ТФОМС г. Санкт-Петербурга).

При учёте затрат на лечение злокачественных новообразований и осложнений ВИЧ-инфекции также использовались соответствующие тарифы ТФОМС г. Санкт-Петербурга.

Было показано, что при ведении популяции из 1000 ВИЧ-инфицированных человек, прямые расходы составят 108,4 млн.руб. и 188,9 млн. руб., соответственно, в течение 1-го года и первых 2-х лет.

Прямые затраты на лечение осложнений, онкологических заболеваний и коррекцию побочных эффектов на фоне применения ралтегравира показаны в табл. 12.

Как видно из табл. 12, прямые медицинские затраты на коррекцию НЯ на фоне терапии моделируемой популяции ралтегравиром составляют 7 472 887 руб.

Прямые затраты на лечение осложнений, онкологических заболеваний и коррекцию НЯ на фоне применения этравирин показаны в табл. 13.

Согласно полученным данным, при использовании препарата этравирин вместо ралтегравира в моделируемой популяции можно добиться снижения первичных затрат на коррекцию НЯ на 3 306 645 руб. в течение 2-х лет.

Анализ эффективности затрат. Структура затрат и суммарные затраты на ведение моделируемых когорт пациентов показаны в табл. 14.

С использованием обозначенных выше данных был проведён расчёт показателя эффективности затрат (СЕР) по уровню достижения РНК ВИЧ >50 копий/мл в обеих моделируемых когортах (табл. 15).

В итоге, в расчёте на 1 пациента СЕР по показателю «затраты, необходимые для достижения показателя РНК ВИЧ <50 копий/мл» составляет для этравирин 1 425 101 руб. (первый год) и 2 958 646 руб. (два года), для ралтегравира — 1 790 355 руб. и 3 859 041 руб., соответственно.

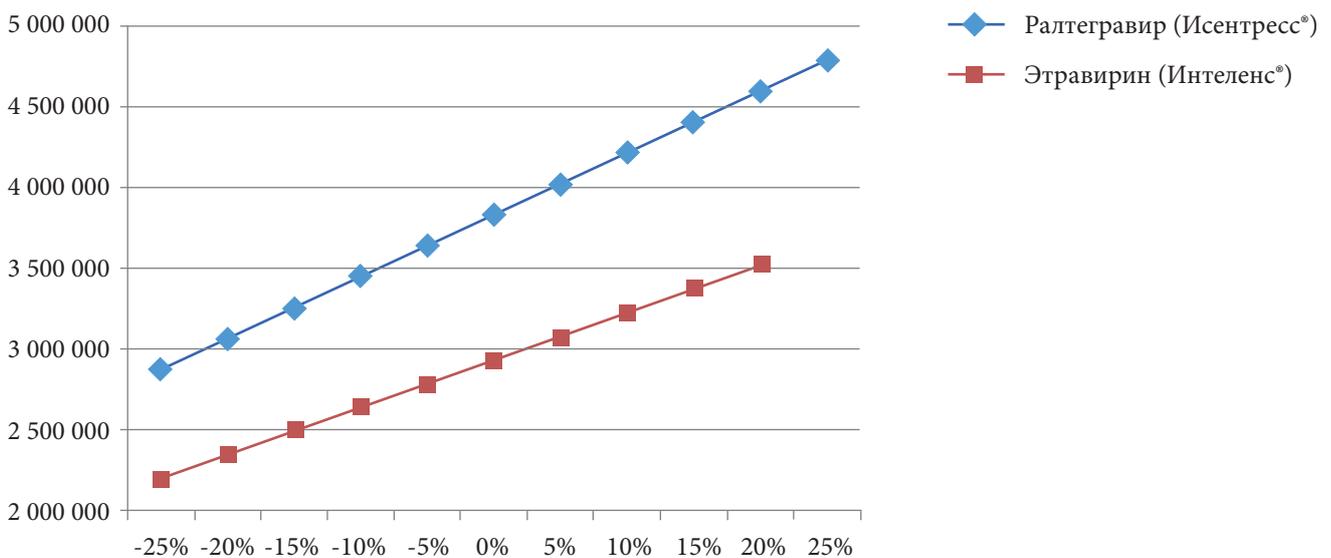


Рис. 2. Графическое представление результатов анализа чувствительности СЕР сравниваемых режимов терапии (отложены на оси ординат) к изменению из цены с шагом в 5%.

Таблица 12

Вероятность развития, а также затраты на коррекцию нежелательных явлений на фоне терапии ралтегравиром (число пациентов в когорте 1000 чел., горизонт моделирования составляет 2 года)

Нежелательные явления	Вероятность развития НЯ	Количество случаев возникновения НЯ	Затраты на коррекцию НЯ, руб.
Диарея	0,0430	43	22 459
Тошнота	0,0240	24	12 535
Головная боль	0,0260	26	13 580
Реакции в месте введения	0,0150	15	7 835
Гиперхолестеринемия >300 мг/дл	0,0800	80	169 624
Повышение АЛТ >5 N	0,0430	43	174 593
Снижение нейтрофилов <750 клеток в мм ³ (агранулоцитоз)	0,0410	41	4 912 928
Повышение амилазы >2 N	0,0430	43	212820
Не-ходжкинские лимфомы	0,0043	5	549 000
Саркома Капоши	0,0022	3	117 266
Рак прямой кишки и анального канала	0,0065	7	727 510
Гепатоцеллюлярная карцинома	0,0022	3	329 400
Плоскоклеточный рак кожи	0,0043	5	30 230
Плоскоклеточный рак гортани	0,0022	3	154 881
Итого:			7 472 887

Таблица 13

Вероятность развития, а также затраты на коррекцию нежелательных явлений на фоне терапии этравиринем (число пациентов в когорте 1000 чел., горизонт моделирования составляет 2 года)

Нежелательные явления	Вероятность развития НЯ	Количество случаев возникновения НЯ	Затраты на коррекцию НЯ, руб.
Диарея	0,1900	190	99 237
Тошнота	0,1500	150	78 345
Головная боль	0,1200	120	62 676
Реакции в месте введения	0,1200	120	62 676
Гиперхолестеринемия >300 мг/дл	0,0900	90	190 827
Повышение АЛТ >5 N	0,0400	40	162 412
Повышение амилазы >2 N	0,1000	100	494 930
Фатальные случаи	0,0320	32	-
Сыпь	0,2100	210	109 683
Назофарингит	0,1400	140	146 244
Герпес-вирусная инфекция	0,1000	100	1 525 300
Не-ходжкинские лимфомы	0,0022	2	219 600
Саркома Капоши	0,0065	6	234 533
Болезнь Ходжкина	0,0043	4	270 340
Кандидоз пищевода	0,0043	4	112 262
Инфекция <i>Mycobacterium avium</i>	0,0043	4	178 570
Пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jiroveci</i>	0,0043	4	178 570
Цитомегаловирусный ретинит	0,0022	2	4 478
Итого:			4 166 243

Примечание. Было сделано допущение, что фатальные случаи не будут сопряжены с дополнительными расходами.

Таблица 14

Структура затрат и суммарные затраты на ведение моделируемых когорт пациентов
(затраты приведены на 1000 человек)

Затраты	Этравирин		Ралтегравир	
	Горизонт планирования			
	1 год	2 года	1 год	2 года
Затраты на лекарственную терапию препаратами сравнения, руб.	257 435 430	514 870 859	512 394 822	1 024 789 644
Затраты на «фоновую» терапию, руб.	489 238 839	978 477 678	489 238 839	978 477 678
Затраты на ведение пациентов с ВИЧ согласно рекомендациям, руб.	108 386 200	188 913 400	108 386 200	188 913 400
Затраты на коррекцию НЯ, руб.	-	4 166 243	-	7 472 887
Суммарные прямые затраты, руб.	855 060 469	1 686 428 180	1 110 019 861	2 199 653 609

Таблица 15

Анализ эффективности затрат в сравниваемых моделируемых когортах, состоящих из 1000 пациентов с горизонтом моделирования 1 год и 2 года

Показатель	Этравирин		Ралтегравир	
	Горизонт моделирования			
	1 год	2 года	1 год	2 года
Суммарные прямые затраты, руб.	855 060 469	1 686 428 180	1 110 019 861	2 199 653 609
Эффективность, выраженная в числе пациентов достигших уровня РНК <50 копий/мл	600	570	620	570
CER, руб.	1 425 101	2 958 646	1 790 355	3 859 041
	доминирует			

Примечание: при проведении промежуточного анализа с горизонтом моделирования равным 1 году, не учтены затраты на лечение осложнений ввиду отсутствия подробных данных и их относительно небольшой частоты развития.

В том случае, если в расчёт принимаются только затраты на закупку препаратов сравнения, CER моделируемых когорт (1000 пациентов) для этравирин-на 429 059 руб. (первый год) и 903 282 руб. (два года), для ралтегравира — 826 443 руб. и 1 797 877 руб., соответственно (в расчёте на 1-го пациента).

Таким образом, проведённый анализ показал, что препарат этравирин (Интеленс®) значительно превосходит ралтегравир (Исентресс®) по показателю эффективности затрат, необходимые для достижения целевого показателя эффективности — снижение вирусной нагрузки до уровня РНК ВИЧ <50 копий/мл у ралтегравира, оказываются на 26% выше в первый год и на 30% выше при расширении горизонта планирования до двух лет.

Анализ чувствительности. Анализ чувствительности показал достаточную стабильность полученных результатов проведённого фармакоэкономического анализа. Было показано, что этравирин (Интеленс®) является клинико-эконо-

мически выгодной альтернативой даже при допущении, когда его стоимость увеличена на 15% вместе с одновременным уменьшением стоимости ралтегравира (Исентресс®) на 15%.

Результаты анализа чувствительности представлены графически на рис. 2.

В группе этравирин суммарные затраты на ведение моделируемой когорты пациентов составили 429,154 млн. руб. в первый год (без учёта затрат на коррекцию НЯ) и 834,615 млн. руб. за два года (с учётом затрат на коррекцию НЯ). Затраты на одного пациента в первый год и за два года составили, соответственно, 429 154 руб. и 834 615 руб.

В группе ралтегравира суммарные затраты на ведение моделируемой когорты пациентов составили 684,113 млн руб. в первый год (без учёта затрат на коррекцию НЯ) и 1 347,841 млн. руб. за два года (с учётом затрат на коррекцию НЯ). Затраты на одного пациента в первый год и за два года составили соответственно 684 113 руб. и 1 347 841 руб.

Таким образом, при применении этравирина вместо ралтегравира даёт экономию бюджетных затрат в размере 254,959 млн руб. в течение первого года лечения (или 254 959 руб. на 1-го пролеченного пациента) и 513,225 млн руб. (513 225 руб. на 1-го пролеченного пациента) за два года терапии.

Анализ затрат показывает, что при применении двух сравниваемых режимов терапии преобладают затраты на закупку медикаментов для лечения ВИЧ-инфекции. При этом затраты на этравирин при использовании его в схеме терапии 2-ой линии составляют 60% в общей структуре затрат, а при использовании ралтегравира — 75%.

Обсуждение

Препараты для лечения ВИЧ-инфекции второй линии АРТ этравирин и ралтегравир показали высокую эффективность в сериях исследований DUET I, II и BENCHMRK I, II, сегодня они являются одними из наиболее перспективных средств лечения ВИЧ-инфекции.

Клинико-экономическая эффективность АРТ в настоящее время играет одну из основных ролей при выборе препаратов для централизованной закупки с целью обеспечения качественного лечения ВИЧ-инфекции. Это обстоятельство обуславливало необходимость проведения настоящего фармакоэкономического исследования.

И этравирин, и ралтегравир изучались на фоне применения усиленной ритонавиром терапии ингибитором протеазы в сочетании с НИОТ, что и обусловило выбор вышеозначенной «фоновой» терапии в моделируемых популяциях. Следует подчеркнуть, что в данные исследования включались пациенты с мультирезистентностью ВИЧ, развившейся в процессе смены нескольких линий АРТ.

Включённые в исследования DUET I, II и BENCHMRK I, II, пациенты были сопоставимы по клиническому профилю, единственным существенным различием была частота использования в составе «фоновой» терапии дарунавира/ритонавира. Тогда как в исследованиях DUET все пациенты получали фоновые дарунавира/ритонавира, то в исследованиях BENCHMRK эти препараты получали менее половины пациентов. Корректность использования в данном клинико-экономическом анализе данных по эффективности, полученных из исследований DUET и BENCHMRK обусловлена тем, что ралтегравир и этравирин в целом

демонстрируют сходную эффективность в иных клинических исследованиях при различных режимах «фоновой» терапии.

Ограничения исследования

Представленное сравнительное фармакоэкономическое исследование имеет ряд ограничений. Наиболее важным является отсутствие прямого сравнения данных терапии этравиром и ралтегравиром. Непрямое сравнение терапии корректирует различия между исследованиями, но не может заменить прямое сравнение данных.

При выборе АРВ 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 АРВ пациент принимал ранее.

Основные выводы

Проведённое фармакоэкономическое исследование показало, что этравирин (Интеленс®), применяемый для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых пациентов, ранее получавших лечение антиретровирусными препаратами, обладает значительно более высокой клинико-экономической эффективностью, чем ралтегравир (Исентресс®), — при равной клинической эффективности.

Применение этравирина позволяет добиться значительной экономии бюджетных средств — 254 959 руб. на одного пациента прошедшего лечение в течение 1 года и 513 225 руб. на одного пациента в течение 2-х лет, в сравнении с ралтегравиром. Немаловажно, что снижение нагрузки на бюджет достигается как ввиду экономии средств на закупке этравирина, так и благодаря уменьшению затрат на коррекцию НЯ.

Таким образом, замещение ралтегравира на этравирин, в допустимых клинических случаях, позволяет оптимизировать расходы на лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Приоритетная закупка препарата этравирина (Интеленс®) в ходе аукционов и тендеров как на федеральном, так и на региональном уровне может способствовать оптимизации расходов бюджета системы здравоохранения, а также повышению качества медицинской помощи при такой социально-значимой патологии, как ВИЧ-инфекция.

Литература

1. *Cahn P, et al.* Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority (SAILING study). // *Lancet* 2013; 382: 700—08.
2. *Elion R.* A Randomized Phase 3 Study Comparing Once-Daily Elvitegravir With Twice-Daily Raltegravir in Treatment-Experienced Subjects With HIV-1 infection: 96-Week Results. // *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63:494—497.
3. *Eron J, et al.* Clinical endpoints reduced through etravirine use in treatment-experienced, HIV-1-infected patients: pooled 96-week results from the Phase III DUET trials. Presented at the 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Cape Town, South Africa, 19—22 July 2009.
4. *Eron J, et al.* Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. // *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 587—96.
5. *Jamison D.T., Jamison J.S.* Discounting. 4. 2003. Bethesda, Fogarty International Center, National Institute of Health. Disease Control Priority Project Working Paper.
6. *Katlama C, et al.* Short communication Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. // *Antiviral Therapy* 2010, vol. 15, no. 7, pp. 1045—1052.
7. *López-Cortés L, et al.* Clinical and Virological Efficacy of Etravirine Plus Two Active Nucleos(t)ide Analogs in an Heterogeneous HIV-Infected Population. // *PLOS one* (2014): e97262.
8. *Martinez E, et al.* Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. // *Aids* 24.11 (2010): 1697-1707.
9. *Nguyen A, et al.* A randomized cross-over study to compare raltegravir and efavirenz (SWITCH-ER study). // *Aids* 25.12 (2011): 1481-1487.
10. *Steigbigel R, et al.* Long-Term Efficacy and Safety of Raltegravir Combined with Optimized Background Therapy in Treatment Experienced Patients with Drug Resistant HIV Infection: Week 96 Results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III Trials. // *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:605—12.
11. *Steigbigel R, et al.* Raltegravir with Optimized Background Therapy for Resistant HIV-1 Infection. // *N Engl J Med* 2008; 359:339-354.
12. Генеральное тарифное соглашение ФОМС Санкт-Петербурга, 2015 год. http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338 (по состоянию на 24.05.2015).
13. Государственный реестр лекарственных средств, по состоянию на 24.05.2015 г. <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
14. Интернет-сайт независимой лаборатории «Инвитро», по состоянию на 24.05.2015 г. <http://invitro.ru>.
15. *Мазус А.И., Каминский Г.Д., Зимица В.Н. и соавт.* Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых. М., 2013, 68 стр.
16. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104.
17. Рекомендации ЕАКС, версия 7.01, ноябрь 2013 г.
18. Сайт Федерального научно-методологического центра по профилактике и борьбе со СПИДом. <http://www.hivrussia.org/files/spravkaHIV2014.pdf>.

Анализ минимизации затрат при использовании «Салфеток антисептических спиртовых «М.К. АСЕПТИКА»

Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Резюме. Был проведён анализ минимизации затрат (СМА) при использовании в условиях стационара медицинского изделия «Салфетки антисептические спиртовые «М.К. АСЕПТИКА» в сравнении с «рутинной» практикой изготовления и применения марлевых салфеток (или ватных шариков) и 70% этилового или 70% изопропилового спирта. СМА показал, что при расчёте изготовления «ручным» способом марлевых салфеток, смоченных 70% этиловым спиртом, себестоимость изготовления составит 3,62 руб./шт., что в 2,5 раза выше закупочной стоимости изготовленных изделий в промышленных масштабах. При расчёте изготовления «ручным» способом ватных шариков, смоченных 70% этиловым спиртом, себестоимость изготовления составит 2,79 руб./шт., что в 1,9 раз выше закупочной стоимости изготовленных изделий в промышленных масштабах. Доминирующей технологией являются «Салфетки асептические спиртовые «М.К. АСЕПТИКА».

Ключевые слова: кожный антисептик, спиртовые салфетки, оценка технологий здравоохранения, анализ затрат, анализ минимизации затрат

Cost minimization analysis of using «Ethanol wipes «MK Aseptic»»

Belousov D.U., Afanasieva E.V.

LLC «Centre of pharmaco-economic research», Moscow

Abstract. It was conducted cost-minimization analysis (CMA) for use in a hospital medical product «Ethanol wipes «MK Aseptic»» in comparison with «routine» practice of making and using gauze (or cotton balls) and 70% ethanol or 70% isopropyl alcohol. CMA has shown that when calculating manufacturing «manual» method gauze moistened with 70% ethanol, the manufacturing cost will be 3.62 rub. /pcs., which is 2.5 once higher than the purchase price of products manufactured on an industrial scale. In calculating the production of «manual» method of cotton balls moistened with 70% ethanol, the cost of manufacturing was 2.79 rub. /pcs., which is 1.9 once higher than the purchase price of products manufactured on an industrial scale. The dominant technology was the «Ethanol wipes «MK Aseptic»».

Key words: skin antiseptic, ethanol wipes, health technology assessment, cost analysis, cost-minimization analysis

Автор, ответственный за переписку:

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

Введение

«Салфетки антисептические спиртовые «М.К. АСЕПТИКА» представляют собой белые бумажные или из нетканого материала влажные салфетки одно-разового использования, упакованные в герметичные пакеты из многослойного комбинированного материала (бумага, алюминиевая фольга, полиэтилен), пропитанные 70% этиловым спиртом.

Средство «Салфетки антисептические спиртовые «М.К. АСЕПТИКА» предназначено для применения

персоналом лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) в качестве кожного антисептика.

Необходимость соблюдения санитарно-эпидемиологического режима в ЛПУ с соблюдением правил асептики и антисептики с целью предупреждения развития внутрибольничных инфекций вследствие попадания в организм больного патогенных микроорганизмов требует применения различных антисептических средств.

Сотрудники медицинских организаций в своей практической работе широко используют стериль-

ные антисептические салфетки на основе различных видов нетканого материала, пропитанные 70% раствором этилового спирта. Спиртосодержащие салфетки применяются для обеззараживания и обезжиривания кожи операционного и инъекционного полей перед выполнением инвазивных вмешательств, процедур, манипуляций, инъекций, лечебных и диагностических пункций и других процедур, а также для быстрой дезинфекции небольших по площади поверхностей. В зависимости от цели применения размеры спиртосодержащих салфеток и виды упаковок могут быть самыми разными.

Сложности, возникающие в связи с необходимостью соблюдения правил учёта движения и хранения этилового спирта, должны привести к бурному росту приобретения медицинскими организациями спиртосодержащих салфеток.

Правовые нормы в большинстве стран предусматривают преимущественную покупку товаров национального производства, если оно финансируется государством. Рынок государственных закупок во многих развитых государствах является площадкой протекционистской политики, реализуемой в нашей стране в соответствии с приказом Минэкономразвития России от 25.03.2014 №155 «Об условиях допуска товаров, происходящих из иностранных государств, для целей размещения заказов на поставки товаров для государственных и муниципальных нужд». Вступившее в силу 5 февраля 2015 г. Постановление Правительства РФ №102 «Об установлении ограничения допуска отдельных видов медицинских изделий, происходящих из иностранных государств, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд» включило в себя также такие медицинские изделия, как «Салфетки антисептические спиртовые» (ОКПД — 24.42.24.120 и 24.42.24.130).

Применяемый в медицинских организациях фармакопейный этиловый спирт является зарегистрированным в установленном порядке лекарственным средством и на него в полной мере распространяются правила хранения, определённые действующим законодательством в сфере обращения лекарственных средств. В медицинских организациях учёт движения этилового спирта следует вести в соответствии с приказом Минздрава России от 17.06.2013 г. №378н «Об утверждении Правил регистрации операций, связанных с обращением лекарственных средств для медицинского применения, включённых в перечень лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учёту, в специальных журналах учёта операций, связанных с обращением лекарственных средств для медицинского применения, и Правил ведения и хранения специальных журналов учёта операций, связанных с обращением лекарственных средств для медицинского применения».

Сегодня, наряду с наличием на рынке готовых спиртосодержащих салфеток так же применяется «рутинное» изготовление в ЛПУ марлевых салфеток и ватных шариков, смоченных 70% этиловым или 70% изопропиловым спиртом. Их изготовлением в ЛПУ обычно занимаются процедурные медицинские сёстры, однако, в их должностных инструкциях не сказано об обязанности производить стерильные марлевые салфетки или ватные шарики [1].

Цель исследования

Целью данной работы является сравнительный анализ минимизации затрат при использовании в условиях стационарного ЛПУ медицинского изделия «Салфетки антисептические спиртовые «М.К. АСЕПТИКА» с «рутинной» практикой изготовления и применения марлевых салфеток (или ватных шариков) и 70% этилового или 70% изопропилового спирта, приобретаемых медицинскими организациями в условиях действия Федерального закона от 05.04.2013 г. № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд».

Методология исследования

Задачи исследования:

- создание модели исследования;
- расчёт стоимости изготовления марлевых салфеток и ватных шариков, их стерилизации и расход спирта в стационарных условиях;
- анализ потребления медицинских ресурсов;
- анализ прямых немедицинских затрат;
- проведение анализа минимизации затрат.

Целевой аудиторией являются главные врачи больниц, поликлиник и МЧС, начмеды, главные (старшие) медицинские сёстры, заведующие больничными аптеками, заведующие отделениями, начальники тендерных отделов, управленческое звено лечебных учреждений, служащие государственных регуляторных органов (Министерства здравоохранения РФ и Росздравнадзора), лица, принимающие решения в здравоохранении на федеральном и региональном уровне.

Перспектива анализа. Анализ придерживается российской системы здравоохранения в условиях обязательного медицинского страхования (ОМС).

Временной горизонт анализа. Горизонт исследования охватывает период 1 месяц деятельности ЛПУ.

Величина ЛПУ: в анализ включены ≥500-кочные стационары, т.к. в их составе должна быть больничная аптека и центральное стерилизационное отделение (ЦСО).

Применение антисептических средств в условиях данного анализа:

- обработка кожных покровов инъекционного поля.

Сравниваемые альтернативные медицинские технологии. Сравнение будет проводиться между:

1. «Салфетки спиртовые «М.К. Асептика», пропитанные 70% этиловым спиртом, размером 60 мм x 100 мм;
2. готовые салфетки антисептические, пропитанные 70% изопропиловым спиртом, размером 60 мм x 100 мм;
3. «рутинной» практикой изготовления марлевых салфеток и расход 70% этилового спирта, размером 100 мм x 100 мм;
4. «рутинной» практикой изготовления ватных шариков и расход 70% этилового спирта.

Источники данных о безопасности. В анализе в качестве источника данных использованы параметры острой токсичности, согласно классификации ГОСТ 12.1.007-76.

Параметры использования ресурсов здравоохранения:

1. стоимость расходных материалов: ваты, марли, крафт-пакетов, индикаторов стерильности, фильтров для стерилизационных биксов и 70% этилового спирта;
2. амортизационная стоимость стерилизационного оборудования (автоклава и сухожарового шкафа);
3. амортизационная стоимость медицинских изделий:
 - a. коробки стерилизационной (биксов),
 - b. корнцангов;
4. средняя заработная плата:
 - a. руководства ЛПУ,
 - b. бухгалтера ЛПУ,
 - c. провизора (фармацевта) больничной аптеке,
 - d. главной медицинской сестры,
 - e. старшей медицинской сестры отделения,
 - f. процедурной медицинской сестры,
 - g. стерилизационной медицинской сестры в ЦСО;
5. временные затраты на:
 - a. тендерную закупку,

- b. ведение бухгалтерской документации (контрактов, счетов-фактур, приходных накладных),
- c. ведение журналов учёта прихода и расхода (спирта, расходных материалов, сдачи биксов в ЦСО, работы стерилизаторов и прочего).

Источники цен, стоимости материалов и изделий, заработных плат:

- оптовые цены на закупку асептических средств, расходных материалов и медицинских изделий;
- амортизационная стоимость стерилизационного оборудования, медицинских изделий и прочего;
- минимальная заработная плата руководящего, медицинского и фармацевтического персонала ЛПУ по г. Москве.

Применяемые методы оценки медицинских технологий:

- анализ безопасности;
- анализ стоимости расходных материалов;
- анализ стоимости медицинских изделий и их амортизации;
- анализ прямых немедицинских затрат;
- анализ минимизации затрат.

Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2015 г., произведены в MS Excel, доступны и «прозрачны» для анализа. Окончательные данные выражены в общей экономии затрат.

Обзор клинко-экономической модели показан на рис. 1-8, в которых отображён общий процесс закупки спирта, производства марлевых салфеток и ватных шариков, смачиваемых 70% этиловым спиртом, закупки готовых спиртовых салфеток в ЛПУ. Было сделано предположение, что экономия затрат будет происходить за счёт:

- уменьшения человеко-часов при использовании готовых спиртовых салфеток, за счёт исключения трудозатрат на подготовку ватных шариков и марлевых салфеток к стерилизации, хранения и учёта спирта;
- снижения циклов стерилизации при использовании готовых спиртовых салфеток;
- сокращения расхода этилового спирта.

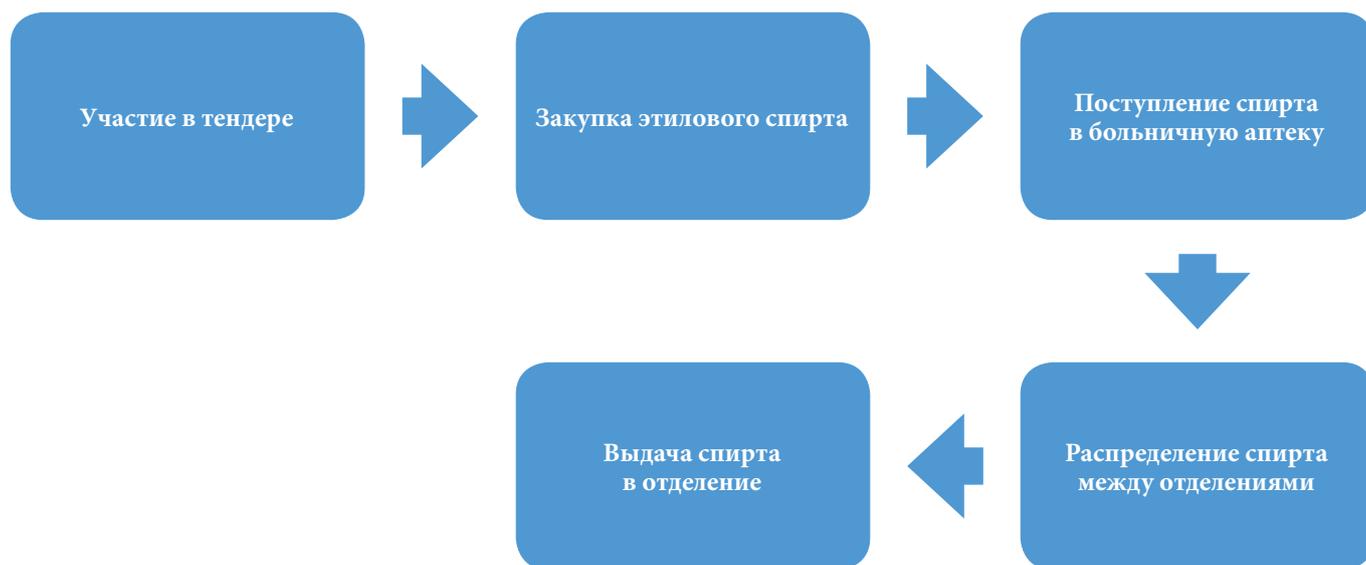


Рис. 1. Модель, отображающая общий процесс закупки и распределения 70% этилового спирта в лечебно-профилактическом учреждении

Процессы	Ответственный персонал	Документооборот
Участие в тендере	Гл. врач, начмед, начальник тендерного отдела, зав. отделением, гл. медсестра и др.	Тендерная заявка
Закупка этилового спирта	Бухгалтерия	Контракт, счёт, товарные накладные
Поступление спирта в больничную аптеку	Провизор, фармацевт больничной аптеки	Приходные накладные, сертификаты качества
Распределение спирта между отделениями	Старшая медицинская сестра отделения	Журнал прихода и расхода спирта
Выдача спирта в отделение	Старшая медицинская сестра отделения	Журнал прихода и расхода спирта
Списание спирта в отделении	Процедурная медицинская сестра	Журнал учёта процедур

Рис. 2. Модель, отображающая участвующий ответственный персонал ЛПУ за процессы закупки и распределение этилового спирта, а также документооборот

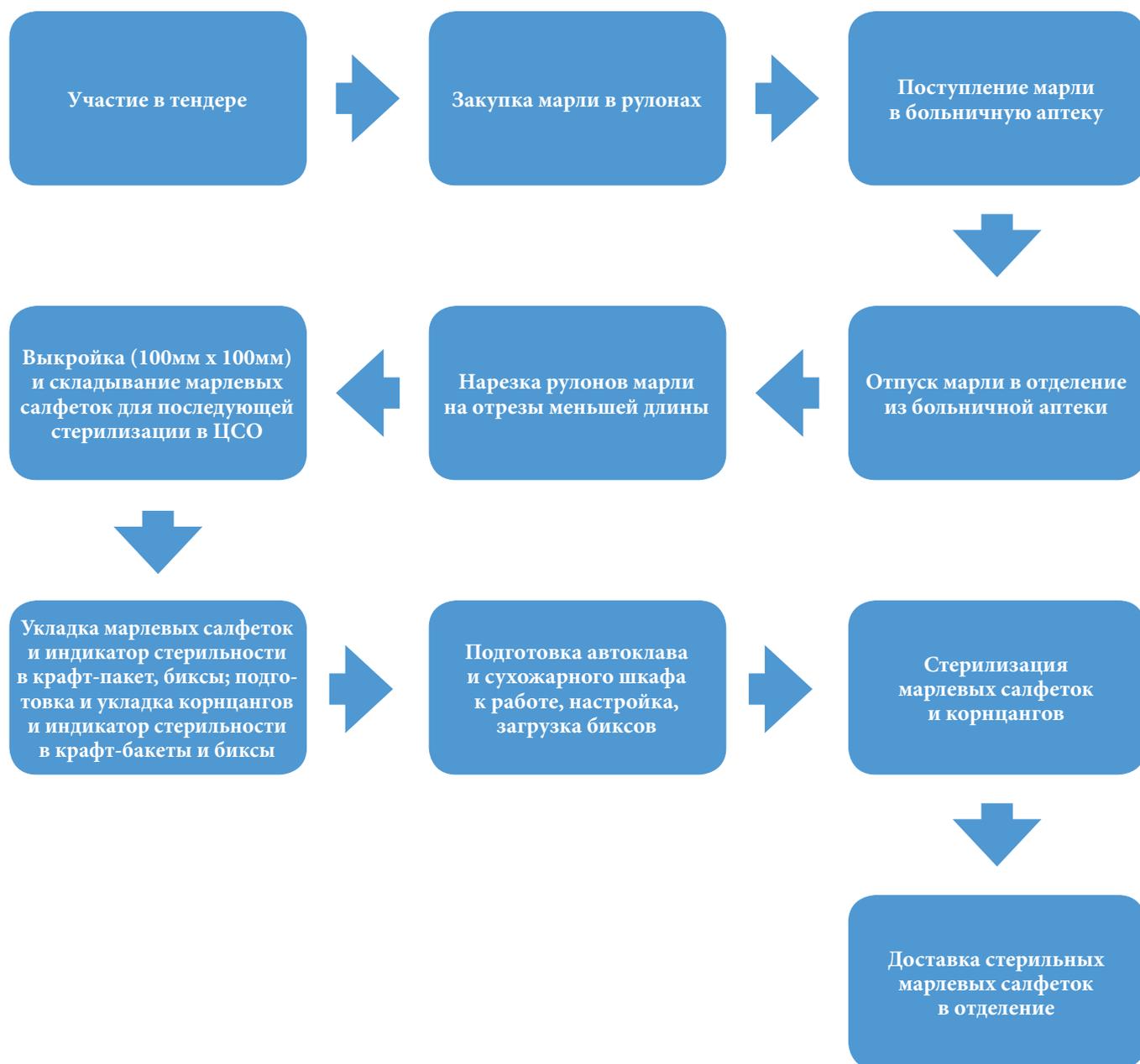


Рис. 3. Модель, отображающая общий процесс изготовления марлевых салфеток

Процессы	Ответственный персонал	Документооборот
Участие в тендере	Гл. врач, начмед, начальник тендерного отдела, зав. отделением, гл. медсестра и др.	Тендерная заявка
Закупка марли в рулонах	Бухгалтерия	Контракт, счёт, товарные накладные
Поступление марли в больничную аптеку	Провизор, фармацевт больничной аптеки	Приходные накладные, сертификаты качества
Отпуск марли в отделение из больничной аптеки	Провизор, фармацевт больничной аптеки Старшая медицинская сестра	Журнал учёта
Нарезка рулонов марли на отрезки меньшей длины	Старшая медицинская сестра	Журнал учёта
Выкройка (100 мм x 100 мм) и складывание марлевых салфеток для последующей стерилизации в ЦСО	Процедурные медицинские сестры	Журнал сдачи биксов в ЦСО
Укладка марлевых салфеток и индикатор стерильности в крафт-пакет, биксы; подготовка и укладка корнцангов и индикатор стерильности в крафт-пакеты и биксы	Стерилизационные медицинские сестры	Журнал работы стерилизаторов воздушного, парового (автоклава)
Подготовка автоклава и сухожарного шкафа к работе, настройка, загрузка биксов		
Стерилизация марлевых салфеток и корнцангов		
Доставка стерильных марлевых салфеток в отделение	Процедурные медицинские сестры	Журнал сдачи биксов

Рис. 4. Модель, отображающая участвующий ответственный персонал ЛПУ за процессы закупки и распределение марлевых салфеток, а также документооборот



Рис. 5. Модель, отображающая общий процесс изготовления ватных шариков в ЛПУ

Процессы	Ответственный персонал	Документооборот
Участие в тендере	Гл. врач, начмед, начальник тендерного отдела, зав. отделением, гл. медсестра и др.	Тендерная заявка
Закупка ваты медицинской хирургической гигроскопической нестерильной	Бухгалтерия	Контракт, счёт, товарные накладные
Поступление ваты в больничную аптеку	Провизор, фармацевт больничной аптеки	Приходные накладные, сертификаты качества
Отпуск ваты в отделение из больничной аптеки	Провизор, фармацевт больничной аптеки Старшая медицинская сестра	Журнал учёта
Отпуск ваты в отделение	Старшая медицинская сестра	Журнал учёта
Изготовление ватных шариков для последующей стерилизации в ЦСО	Процедурные медицинские сестры	Журнал сдачи биксов в ЦСО
Укладка ватных шариков и индикатор стерильности в крафт-пакет, биксы; подготовка и укладка корнцангов и индикатор стерильности в крафт-пакеты и биксы	Стерилизационные медицинские сестры	Журнал работы стерилизаторов воздушного, парового (автоклава)
Подготовка автоклава и сухожарного шкафа к работе, настройка, загрузка биксов		
Стерилизация ватных шариков и корнцангов		
Доставка стерильных ватных шариков в отделение	Процедурные медицинские сестры	Журнал сдачи биксов

Рис. 6. Модель, отображающая участвующий ответственный персонал ЛПУ за процессы закупки и распределение ватных шариков, а также документооборот

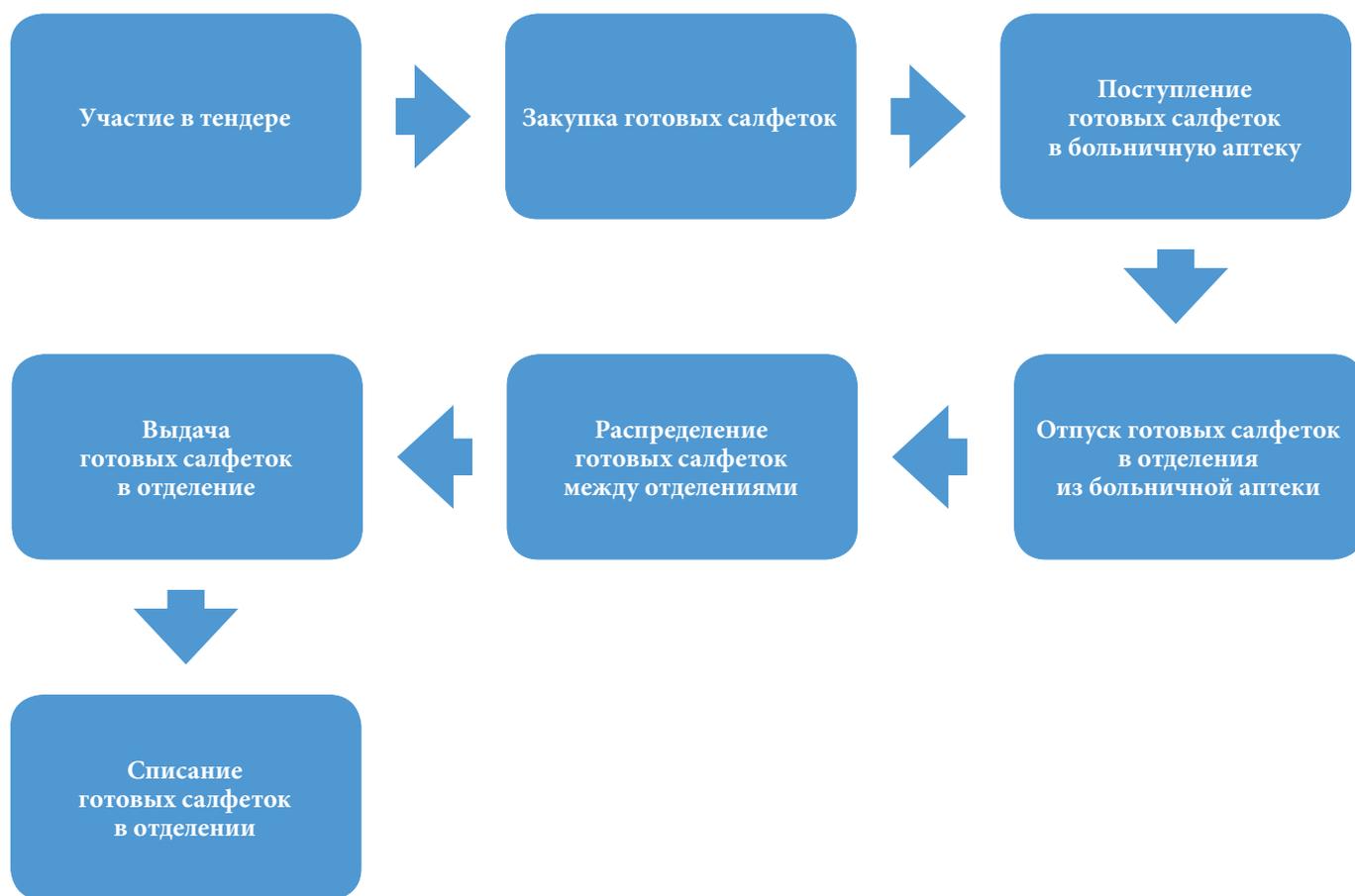


Рис. 7. Модель, отображающая общий процесс закупки готовых спиртовых салфеток в ЛПУ

Результат исследования

Анализ безопасности

Согласно действующему приказу Минздрава СССР №245 от 30.08.1991 г. (Приложение №3), для обработки кожных покровов перед инъекциями отпускается 70% этиловый спирт.

У асептических средств на основе этилового спирта есть ряд преимуществ относительно подобных препаратов на основе изопропилового и пропилового спиртов, которых на данный момент на рынке представлено большое количество.

Этиловый спирт — это уникальный малотоксичный и эффективный природный антисептик. У него минимальное время обработки и, что важно для антисептика, у микроорганизмов не возникает к этанолу резистентности, он действует на все устойчивые виды вирусов и микроорганизмов. Этиловый спирт обладает антимикробной активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий (включая микобактерии туберкулёза, возбудителей внутрибольничных инфекций), с фунгицидной активностью в отношении патогенных грибов (в том

числе возбудителей кандидозов и трихофитии). Не вызывает аллергии.

Применяется этанол при концентрации 70%, при которой максимально проявляются его антисептические свойства.

Этиловый спирт по параметрам острой токсичности, согласно классификации ГОСТ 12.1.007-76, при введении в желудок и при нанесении на кожу относится к 4 классу мало опасных веществ, при парентеральном введении — к 5 классу практически нетоксичных веществ по классификации К.К. Сидорова. Местно-раздражающие, кожно-резорбтивные и сенсибилизирующие свойства при повторном воздействии не выражены. Нанесение средства на скарифицированную кожу не осложняет заживление искусственно нанесённых ран. Средство вызывает умеренное раздражение слизистых оболочек глаз при внесении в конъюнктивальный мешок. По ингаляционной опасности в насыщающих концентрациях паров в режимах применения относится к 4 классу малоопасных веществ.

Предельная допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны этилового спирта — 1000 мг/м³ (пары 4 класс опасности).

Процессы	Ответственный персонал	Документооборот
Участие в тендере	Гл. врач, начмед, начальник тендерного отдела, зав. отделением, гл. медсестра и др.	Тендерная заявка
Закупка готовых салфеток	Бухгалтерия	Контракт, счёт, товарные накладные
Поступление готовых салфеток в больничную аптеку	Заведующий больничной аптекой	Приходные накладные, сертификаты качества
Отпуск готовых салфеток в отделения из больничной аптеки	Провизор, фармацевт больничной аптеки	Журнал учёта
Распределение готовых салфеток между отделениями	Главная медицинская сестра	Журнал учёта
Выдача готовых салфеток в отделение	Старшая медицинская сестра отделения	Журнал учёта
Списание готовых салфеток в отделении	Процедурные медицинские сестры	Журнал учёта инъекций

Рис. 8. Модель, отображающая участвующий ответственный персонал ЛПУ за процессы закупки и распределение ватных шариков, а также документооборот

Препараты на основе этилового спирта бережно воздействуют на кожу, предназначены как для хирургической и гигиенической обработки рук медицинского персонала, так и для обработки инъекционного и операционного полей пациентов.

Некоторые производители кожных антисептиков в основном используют 2-пропанол или 1-пропанол, однако эти спирты:

- неактивны или малоактивны в отношении устойчивых форм вирусов;
- имеют неприятный, непереносимый многими людьми запах;
- негативно воздействуют на кожу;
- токсичны при вдыхании, а в ряде случаев может появляться резь в глазах, слезотечение, светобоязнь, возможно повреждение сетчатки глаза и зрительного нерва.

Изопропанол в 100 раз токсичнее этанола по предельно-допустимой концентрации в воздухе.

Пропиловые спирты к 3 классу опасности, поэтому пользоваться ими можно только в помещениях с системами вентиляции воздуха, которые отсутствуют во многих ЛПУ.

Таким образом, в сравнительный анализ мы включили более безопасные антисептические средства на основе этилового спирта.

Анализ стоимости готовых спиртовых салфеток

При расчёте стоимости готовых спиртовых марлевых салфеток, применяемых для обработки кожных покровов инъекционного поля были использованы оптовые стоимости поставщиков медикаментов, цены взяты по результатам мониторинга закупок в рамках 44-ФЗ на портале <http://zakupki.gov.ru> на 22 июля 2015 г. (табл. 1).

Таблица 1

Стоимость готовых спиртовых салфеток для инъекций

Пропитка	Размер	Стоимость за 1 шт., руб. (с НДС)
70% этиловый спирт	60 мм x 100 мм	0,76
70% изопропиловый спирт	60 мм x 100 мм	1,18

Таким образом, в сравнительный анализ мы включили более дешёвые антисептические средства на основе этилового спирта.

Анализ стоимости расходных материалов и спирта

При расчёте стоимости изготовления марлевых салфеток и ватных шариков, смоченных 70% этиловым спиртом, применяемых для обработки кожных покровов инъекционного поля были использованы тендерные стоимости поставщиков в ЛПУ [8] (табл. 2).

Таблица 2

Стоимость расходных материалов

Расходные материалы	Цена, руб. (с НДС)
Вата медицинская нестерильная *	0,14 руб./грамм
Марля медицинская отрез (при плотности по ГОСТу — 36,0 г/м ²), 90 см ширина, 1000 м длина **	9 221,20 руб./рулон
Крафт-пакеты бумажные для стерилизации с индикатором (150 мм x 250 мм) ***	3,49 руб./шт.

Примечания:

* — вата медицинская гигроскопическая хирургическая нестерильная соответствует медицинским требованиям и рекомендована для широкого применения в медицинской практике в качестве перевязочных средств: ватно-марлевых повязок, ватных шариков и используется в медицинской практике для различных целей;

** — марля медицинская согласно ГОСТу 9412-93 фасуется строго в рулоны по 1000 метров (ширина 90 см), затем упаковывается в двойной слой бумаги и зашивается в полипропиленовый или крафт-мешок;

*** — допущение: в один крафт-пакет входит 20 ватных шариков или марлевых салфеток.

Отдельно стоит рассмотреть потребление этилового спирта для приготовления одной марлевой салфетки или ватного шарика для обработки кожных покровов инъекционного поля в больничных учреждениях.

Для расчёта норматива потребления этилового спирта мы использовали действующий приказ Минздрава СССР №245 от 30.08.1991 г. «О нормативах потребления этилового спирта для учреждений здравоохранения, образования и социального обеспечения» в условиях больничных учреждений хирургического и терапевтического профиля (Приложение №1). Этиловый спирт отпускается из аптек ЛПУ без учёта колебаний концентрации. Для обработки кожи перед инъекциями отпускается 70% этиловый спирт.

Обзор цен тендерных закупок в разных регионах России на 70% этиловый спирт показан в табл. 3 [8]. Формула для пересчёта спирта в граммы следующая: 100 мл = 88,5 грамм.

Таблица 3

Оптовые цены на 70% этиловый спирт

Форма выпуска	Цена уп. (с НДС), руб.	Цена за мл, руб.
Спирт 70% этиловый фармакопейный, 10 л	715,00	0,07
	1 544,00	0,15
	776,00	0,08
	928,25	0,09
	1 031,35	0,10
В среднем:		0,10

Согласно приказу Минздрава СССР №245 от 30.08.1991 г. (Приложение №3) определены ориентировочные нормы расхода этилового спирта на медицинские процедуры:

- внутривенные инъекции и взятие крови из вены — 3,0 грамма;
- внутримышечные и подкожные инъекции — 1,5 грамма.

Анализ стоимости медицинских изделий и их амортизации

При расчёте стоимости изготовления марлевых салфеток и ватных шариков, смоченных 70% этиловым спиртом, применяемых для обработки кожных покровов инъекционного поля были использованы оптовые стоимости производителей и поставщиков медицинских изделий [2-6, 9] (табл. 4), а также рассчитана их амортизационная стоимость (табл. 5).

Таблица 4

Стоимость медицинских изделий

Медицинские изделия	Упаковка	Цена за шт., руб. (с НДС)
Стерилизатор паровой (автоклав) ГК-25-2 ТЗМОИ	1 шт.	76 100
Сухожаровый шкаф ED 53	1 шт.	130 860
Коробка стерилизационная (бикс) круглая с фильтром КСКФ-18 («Гродторгмаш») *	1 шт.	1 250
Фильтр к стерилизационной коробке КСКФ-18 (d=18 см.) («Гродторгмаш») **	2 шт.	18,34
Корнцанг прямой J-18-046	1 шт.	300

Примечания:

* — коробки стерилизационные круглые с фильтрами предназначены для стерилизации материалов и предметов медицинского назначения в паровых медицинских стерилизаторах и дальнейшей их транспортировки и хранения в течении 20 суток;

** — фильтры сохраняют свои фильтрующие свойства до 60 циклов стерилизации. Комплект состоит из двух фильтров. Одна упаковка содержит 5 комплектов фильтров для коробок одного типоразмера [6].

Таблица 5

Амортизация медицинских изделий

Медицинские изделия	Цена за шт., руб. (с НДС)	Срок гарантии	Амортизация, руб./сут.
Стерилизатор паровой (автоклав) ГК-25-2 ТЗМОИ	76 100	10 лет	20,85
Сухожаровый шкаф ED 53	130 860	10 лет	35,85
Коробка стерилизационная (бикс) круглая с фильтром КСКФ-18 («Гродторгмаш»)	1 250	1 год	3,42
Фильтр к стерилизационной коробке КСКФ-18 (d=18 см) («Гродторгмаш»)	18,34	60 циклов	0,31
Корнцанг прямой J-18-046	300	3 года	0,27

Для расчёта амортизационной стоимости медицинских изделий мы рассчитали стоимость парового стерилизатора, коробки стерилизационной (бикса), сухожарового стерилизационного шкафа, корнцанга.

Амортизационная стоимость парового стерилизатора. Паровой стерилизатор (автоклавом) представляет собой одно из старейших дезинфекционных приспособлений, которое обладает высокой эффективностью при сравнительной простоте применения.

Для расчётов мы воспользовались современным стерилизатором паровым ГК-25-2 ТЗМОИ [4]. При 10-летнем сроке службы парового стерилизатора амортизационная стоимость без учёта затрат на электроэнергию и потребление воды составит **20,85 рублей в сутки**:

$$76\ 100\ \text{руб.} \div 10\ \text{лет} \div 365\ \text{дней} = 20,85\ \text{руб./сутки.}$$

Амортизационная стоимость сухожарового стерилизационного шкафа. Данные шкафы предназначены для стерилизации таких медицинских изделий, как корнцанги, лотки, пинцеты, банки. В расчёте мы использовали сухожаровый шкаф ED 53 [8], стоимостью 130 860 руб. При 10-летнем сроке службы сухожарового шкафа амортизационная стоимость без учёта затрат на электроэнергию составит **35,85 рублей в сутки**:

$$130\ 860\ \text{руб.} \div 10\ \text{лет} \div 365\ \text{дней} = 35,85\ \text{руб./сутки.}$$

Амортизационная стоимость коробки стерилизационной (биксов). Коробки предназначены для стерилизации в паровых стерилизаторах, хранения и доставки к месту использования перевязочного материала, операционного белья, термостойких шприцов, хирургического и других предметов медицинского назначения. Коробки обеспечивают сохранность стерильности материалов не менее 3-х суток. Изготавливаются из нержавеющей стали.

В расчёт мы взяли коробку стерилизационную (бикс) круглая с фильтром КСКФ-18 («Гродторгмаш») [2]. Гарантийный срок службы — 12 мес.

При 1-летнем гарантийном сроке службы коробки для стерилизации (бикса) амортизационная стоимость составит **3,42 рублей в сутки**:

$$1\ 250\ \text{руб.} \div 365\ \text{дней} = 3,42\ \text{руб./сутки.}$$

Амортизационная стоимость фильтров к стерилизационной коробке. В расчёте мы использовали фильтр к стерилизационной коробке КСКФ-18 (d=18 см.) («Гродторгмаш») [9]. Средний срок службы фильтра — 60 циклов (допущение: дней). Стоимость — 18,34 рубля. Таким образом, амортизационная стоимость составит 0,31 руб. в сутки:

$$18,34\ \text{руб.} \div 60\ \text{циклов} = 0,31\ \text{руб./сутки.}$$

Амортизационная стоимость корнцангов. В расчёте мы использовали корнцанг прямой J-18-046 [5]. Средний срок его службы не менее трёх лет. Стоимость — 300 рублей. Таким образом, амортизационная стоимость составит 0,27 руб. в сутки:

$$300\ \text{руб.} \div 3\ \text{года} \div 365\ \text{дней} = 0,27\ \text{руб./сутки.}$$

Обобщённая стоимость амортизации показана в табл. 5.

Анализ минимальных заработных плат

При анализе минимальной заработной платы управляющего, административного, среднего и младшего фармацевтического и медицинского персонала, участвующего в закупках и изготовления марлевых салфеток или ватных шариков, смоченных 70% этиловым спиртом, а также готовых спиртовых салфеток, мы воспользовались разработанной моделью, участвующих в процессе специалистов (рис. 2, 4, 6, 8).

Минимальная заработная плата бралась из обзора зарплат за I квартал 2015 г. аналитического обзора кадрового агентства «КАУС-Медицина» [7]. Данный обзор отражает уровень предложений работодателей с одной стороны, и зарплатные ожидания соискателей на данный момент, с другой стороны (табл. 6).

Таблица 6
Обзор минимальных заработных плат
за I квартал 2015 г.

Должности	Минимальная з/плата в мес., руб.
Главный врач	90 000
Главная медсестра	45 000
Заведующий отделением	65 000
Бухгалтер	30 000
Заведующий больничной аптекой	42 000
Провизор, фармацевт больничной аптеки	35 000
Старшая медицинская сестра	45 000
Процедурная медицинская сестра	30 000
Стерилизационная медицинская сестра	23 000

Минимальный уровень заработных плат в таком диапазоне довольно часто можно встретить среди предложений работодателей. Однако подавляющее большинство соискателей ориентировано на более высокий уровень оплаты. Подобные вакансии, как правило, остаются незакрытыми, поскольку не находят своих соискателей. Именно поэтому данный уровень является ниже рыночного.

В статье 91 Трудового кодекса РФ сказано, что общее количество рабочих часов в неделю не должно превышать 40 [10]. Мы учитывали среднюю заработную плату персонала ЛПУ, а также то, что в месяце 20 рабочих дней (по 5 рабочих дней в неделю) с 7-часовым рабочим графиком (т.е. 140 рабочих часов в месяц).

Временные затраты персонала ЛПУ были рассчитаны исходя из заработной платы (табл. 6), а также оценочного времени на документооборот, закупку готовых спиртовых салфеток (табл. 7); изготовления стерильных марлевых салфеток (табл. 8) и ватных шариков (табл. 9), пропитанных 70% этиловым спиртом, из расчёта 900 штук.

Анализ прямых немедицинских затрат

Готовые спиртовые салфетки. В стоимость закупки в ЛПУ 900 штук «Салфеток антисептических спиртовых «М.К. АСЕПТИКА» входят: стоимость самих салфеток (табл. 1), а также затраты на заработную плату участвующего ответственного персонала ЛПУ, ответственного за процессы закупки и распределение (рис. 7, 8; табл. 7).

Анализ прямых затрат на закупку готовых спиртовых салфеток показал, что на приобретение 900 штук готовых спиртовых салфеток требуется 1 316,76 руб. или 1,46 руб./шт. (табл. 10).

Таблица 7
Временные затраты и заработная плата ответственного персонала на закупку в ЛПУ
готовых спиртовых салфеток (расчёт на 900 шт.)

Должности	Процесс	Время, мин.	Стоимость, руб.
Главный врач	Тендерная заявка	10	107
Главная медсестра		10	54
Заведующий отделением		10	77
Бухгалтер	Закупка готовых салфеток	30	107
Заведующий больничной аптекой	Поступление готовых салфеток в больничную аптеку	20	100
Провизор, фармацевт больничной аптеки	Отпуск готовых салфеток в отделения из больничной аптеки	10	42
Главная медицинская сестра	Распределение готовых салфеток между отделениями	10	54
Старшая медицинская сестра отделения	Выдача готовых салфеток в отделение	10	54
Процедурные медицинские сестры	Списание готовых салфеток в отделении	10	36
Всего на 900 шт. готовых спиртовых салфеток			629,76
ИТОГО на 1 марлевую салфетку			0,70

Таблица 8

**Временные затраты и заработная плата ответственного персонала ЛПУ
на закупку марли и изготовление марлевых салфеток (расчёт на 900 шт.)**

Должности	Процесс	Время, мин.	Стоимость, руб.
Главный врач	Тендерная заявка	10	107
Главная медсестра		10	54
Заведующий отделением		10	77
Бухгалтер	Закупка марли в рулонах	30	107
Заведующий больничной аптекой	Поступление марли в больничную аптеку	20	100
	Отпуск марли в отделение из больничной аптеки	10	54
Старшая медицинская сестра отделения	Приём марли в отделении из больничной аптеки	10	54
	Нарезка рулонов марли на отрезки меньшей длины	60	321
Процедурная медицинская сестра	Выкройка (100 мм x 100 мм) и складывание марлевых салфеток для последующей стерилизации в ЦСО	165 *	589
Стерилизационная медицинская сестра	Укладка марлевых салфеток и индикатор стерильности в крафт-пакет, биксы; подготовка и укладка корнцангов и индикатор стерильности в крафт-пакеты и биксы	137	375
	Подготовка автоклава и сухожарного шкафа к работе, настройка, загрузка биксов		
	Стерилизация марлевых салфеток и корнцангов		
Процедурные медицинские сестры	Доставка стерильных марлевых салфеток в отделение	10	36
Всего на 900 шт. марлевых салфеток			1 870,36
ИТОГО на 1 марлевою салфетку			2,08

Примечание: * — на изготовление 1-ой марлевой салфетки затрачивается около 11-х секунд. В статье 91 Трудового кодекса РФ сказано, что общее количество рабочих часов в неделю не должно превышать 40 [10].

Таблица 9

**Временные затраты и заработная плата ответственного персонала ЛПУ
на закупку ваты и изготовление ватных шариков (расчёт на 900 шт.)**

Должности	Процесс	Время, мин.	Стоимость, руб.
Главный врач	Тендерная заявка	10	107
Главная медсестра		10	54
Заведующий отделением		10	77
Бухгалтер	Закупка ваты в кипах	30	107
Заведующий больничной аптекой	Поступление ваты в больничную аптеку	20	100
	Отпуск ваты в отделение из больничной аптеки	10	50
Старшая медицинская сестра отделения	Приём ваты в отделении из больничной аптеки	10	54
	Отпуск ваты в отделение	10	54
Процедурная медицинская сестра	Изготовление ватных шариков для последующей стерилизации в ЦСО	60 *	214
Стерилизационная медицинская сестра	Укладка ватных шариков и индикатор стерильности в крафт-пакет, биксы; подготовка и укладка корнцангов и индикатор стерильности в крафт-пакеты и биксы	60	164
	Подготовка автоклава и сухожарного шкафа к работе, настройка, загрузка биксов		
	Стерилизация ватных шариков и корнцангов		
Процедурные медицинские сестры	Доставка стерильных ватных шариков в отделение	10	36
Всего на 900 шт. ватных шариков			1 016,67
ИТОГО на 1 ватный шарик			1,13

Примечание: * — на изготовление 1 ватного шарика затрачивает около 4-х секунд. В статье 91 Трудового кодекса РФ сказано, что общее количество рабочих часов в неделю не должно превышать 40 [10].

Затраты на закупку готовых спиртовых салфеток (900 шт.)

Таблица 10

Затраты	Итого, руб.
Стоимость «Салфеток антисептических спиртовых «М.К. АСЕПТИКА»	687,00
Заработная плата персонала ЛПУ	629,76
ВСЕГО:	1 316,76
За 1 салфетку:	1,46

Марлевые салфетки, смоченные 70% этиловым спиртом. И хотя в обязанности процедурной медицинской сестры не входит функция производства марлевых салфеток, зачастую, даже в крупных клиниках они их изготавливают. Временные затраты на изготовление одной марлевой салфетки у младшего медицинского персонала составляют 11 секунд.

В стоимость изготовления в ЛПУ марлевых салфеток входят следующие затраты: расходные материалы, амортизация медицинских изделий, заработная плата, учёт расхода и закупка 70% этилового спирта (рис. 1-4; табл. 2-5, 8).

Анализ прямых затрат на изготовление марлевых салфеток, смоченных 70% этиловым спиртом, показал, что по требуется 3 260,81 руб. на 900 шт. или 3,62 руб./шт. (табл. 11).

Ватные шарики, смоченные 70% этиловым спиртом. И хотя в обязанности процедурной медицинской сестры не входит функция производства стерильных ватных шариков, зачастую, даже в крупных клиниках они их изготавливают. Временные затраты на изготовление одного ватного шарика у младшего медицинского персонала составляют 4 секунды, и требуется 0,5 грамм ваты.

В стоимость изготовления в ЛПУ ватных шариков входят следующие затраты: расходные материалы, амортизация медицинских изделий, заработная плата, учёт расхода и закупка 70% этилового спирта (рис. 1, 2, 5, 6; табл. 2-5, 9).

Анализ прямых затрат на изготовление ватных шариков, смоченных 70% этиловым спиртом, показал, что требуется 2 511,96 руб. на 900 шт. или 2,79 руб./шт. (табл. 12).

Анализ минимизации затрат

При проведении анализа минимизации затрат «Салфетки антисептические спиртовые «М.К. АСЕПТИКА» в сравнении с изготовлением «ручным» способом марлевых салфеток и ватных шариков, смоченных 70% этиловым спиртом доминирующей технологией является «Салфетки асептические спиртовые «М.К. АСЕПТИКА» (табл. 13).

Таблица 11

Учёт затрат на изготовление марлевых салфеток, смоченных 70% этиловым спиртом (900 шт.)

Виды затрат	Сумма, руб.	Примечания
Расходные материалы		
Марля медицинская отрез (при плотности по ГОСТу — 36,0 г/м ²), 90 см ширина	92,21	на 900 шт.
Крафт-пакеты бумажные для стерилизации с индикатором (150 мм x 250 мм)	156,96	45 шт. по 20 салфеток в пакете
Индикаторы стерильности	24,30	с учётом 45 биксов; расчёт на сутки
Амортизация медицинских изделий		
Стерилизатор паровой (автоклав) ГК-25-2 ТЗМОИ	20,85	расчёт в сутки
Сухожаровый шкаф ED 53	35,85	расчёт в сутки
Коробка стерилизационная (бикс) круглая с фильтром КСКФ-18 («Гродторгмаш»)	154,11	45 биксов; расчёт в сутки на 1 крафт-пакет, внутри по 20 салфеток
Фильтр к стерилизационной коробке КСКФ-18 (d=18 см.) («Гродторгмаш»)	13,75	45 фильтров
Корнцанг прямой J-18-046	24,66	2 корнцанга в одном биксе; всего 45 биксов
Заработная плата		
Заработная плата	1 870,36	на изготовление 900 марлевых салфеток
Учёт расхода 70% этилового спирта		
Затраты на персонал, учёт	665,48	на 900 шт.
Стоимость 70% этилового спирта	202,28	на 900 шт.
ВСЕГО:	3 260,81	на 900 шт.
За 1 марлевую салфетку, смоченную 70% этиловым спиртом	3,62	

Таблица 12

Учёт затрат на изготовление ватных шариков, смоченных 70% этиловым спиртом (900 шт.)

Виды затрат	Сумма, руб.	Примечания
Расходные материалы		
Вата медицинская нестерильная	62,20	1 шарик = 0,5 гр.
Индикаторы стерильности	24,30	с учётом 45 биксов; расчёт на сутки
Крафт-пакеты бумажные для стерилизации с индикатором (150 мм x 250 мм)	156,96	45 шт. по 20 шариков в пакете
Амортизация медицинских изделий		
Стерилизатор паровой (автоклав) ГК-25-2 ТЗМОИ	20,85	расчёт в сутки
Сухожаровый шкаф ED 53	35,85	расчёт в сутки
Коробка стерилизационная (бикс) круглая с фильтром КСКФ-18 («Гродторгмаш») *	154,11	45 биксов; расчёт в сутки на 1 крафт-пакет, внутри по 20 салфеток
Фильтр к стерилизационной ко робке КСКФ-18 (d=18 см.) («Гродторгмаш») **	13,75	45 фильтров
Корнцанг прямой J-18-046	24,66	2 корнцанга в одном биксе; всего 45 биксов
Заработная плата		
Заработная плата	1 016,67	на изготовление 900 ватных шариков
Учёт расхода 70% этилового спирта		
Затраты на персонал, учёт	665,48	на 900 шт.
Стоимость 70% этилового спирта	337,14	на 900 шт.
ВСЕГО:	2 511,96	на 900 шт.
За 1 ватный шарик, смоченный 70% этиловым спиртом	2,79	

Таблица 13

Анализ минимизации затрат

Сравниваемые технологии	Цена за 1 шт., руб.	Разница, руб.
ООО «М.К. Асептика», Россия (60 мм x 100 мм)	1,46	-
За 1 марлевую салфетку (100 мм x 100 мм), смоченную 70% этиловым спиртом	3,62	2,16
За 1 ватный шарик, смоченный 70% этиловым спиртом	2,79	1,33

Структура затрат

На рис. 9-10 показана структура затрат на готовые спиртовые салфетки и на изготовление спиртовых салфеток и шариков.

Основные выводы

Анализ минимизации затрат показал:

- при расчёте изготовления «ручным» способом марлевых салфеток, смоченных 70% этиловым спиртом, себестоимость изготовления составит 3,62 руб./шт., что в 2,5 раз выше закупоч-

ной стоимости изготовленных изделий в промышленных масштабах;

- при расчёте изготовления «ручным» способом ватных шариков, смоченных 70% этиловым спиртом, себестоимость изготовления составит 2,79 руб./шт., что в 1,9 раз выше закупочной стоимости изготовленных изделий в промышленных масштабах;
- доминирующей технологией являются «Салфетки асептические спиртовые «М.К. АСЕПТИКА».

Ограничения анализа

В сумму прямых немедицинских затрат не включена стоимость потреблённой электроэнергии и водоснабжения автоклава в ЛПУ, что увеличит затраты на изготовление марлевых салфеток и ватных шариков, смоченных 70% этиловым спиртом.

Конфликт интересов

Данная сравнительная оценка технологий здравоохранения была профинансирована ООО «М.К. Асептика», однако это не оказало влияние на полученные результаты.

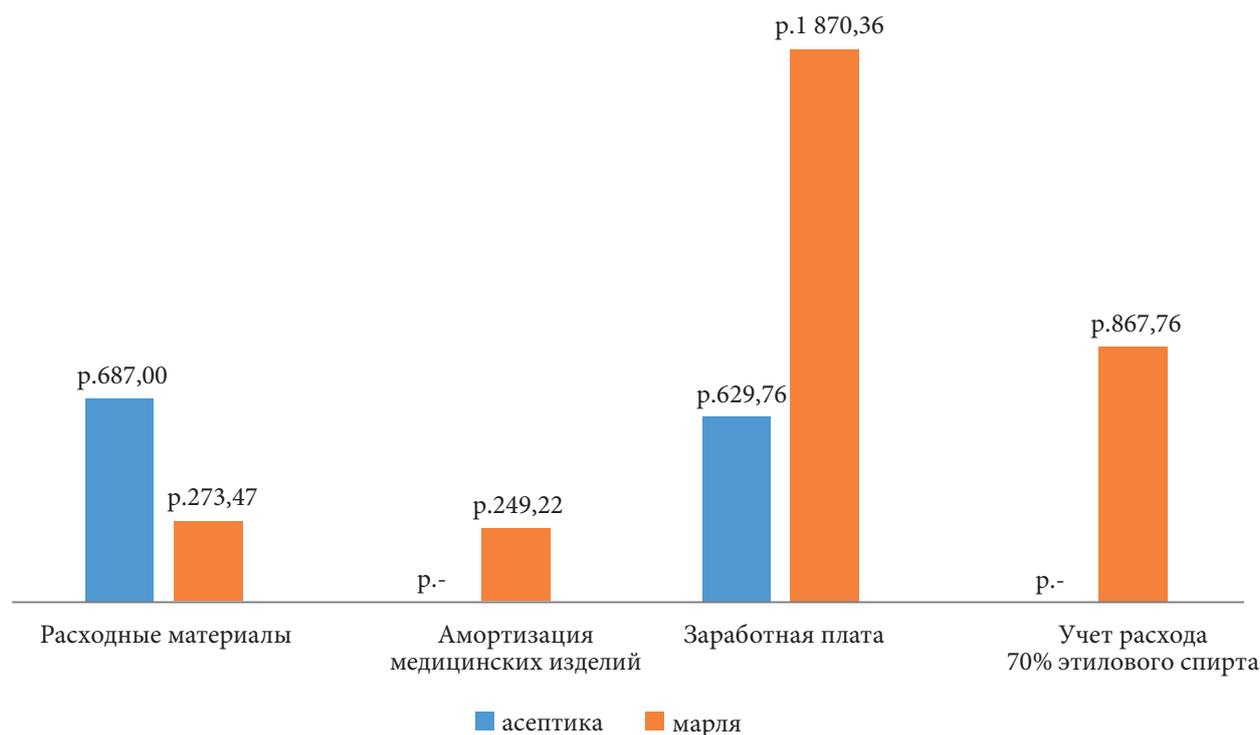


Рис. 9. Структура затрат на изготовление или закупку изделий (салфетки «Асептика» против марлевых салфеток, смоченных 70% этиловым спиртом)

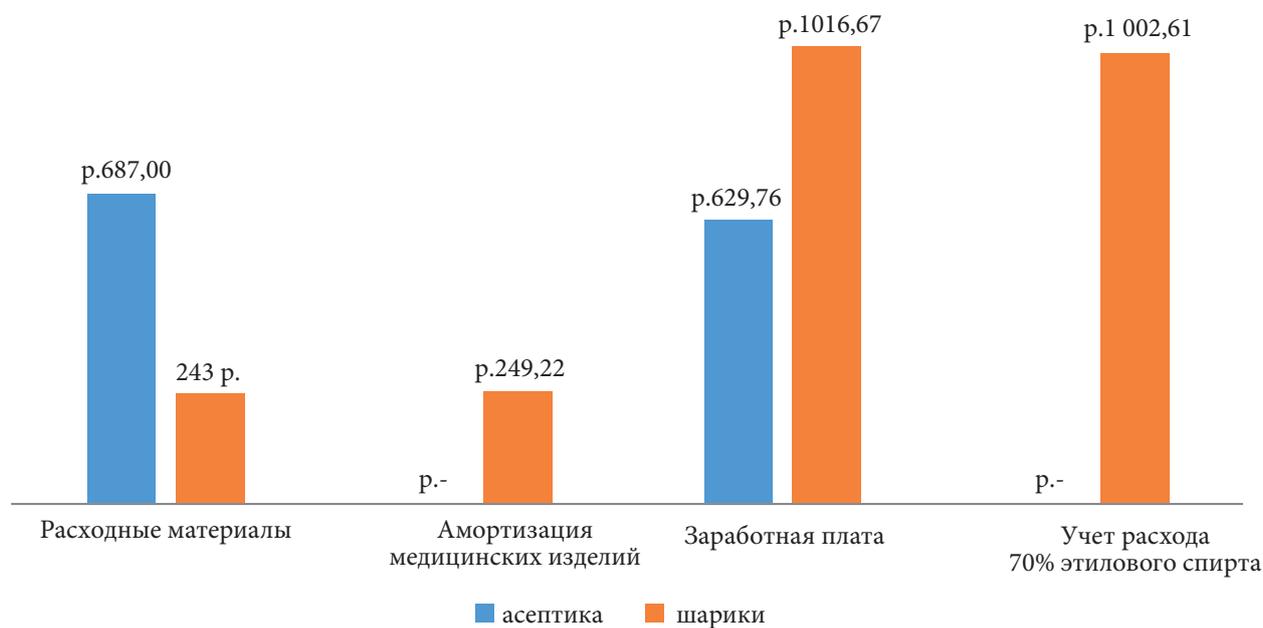


Рис. 10. Структура затрат на изготовление или закупку изделий (салфетки «Асептика» против ватных шариков, смоченных 70% этиловым спиртом)

Литература

1. <http://hr-portal.ru/pages/Di/582.php>.
2. <http://medams.ru/>.
3. <http://novosibirsk.tiu.ru/p17789716-suhozharovyj-shkaf;all.html>.
4. <http://steri.ru/>.
5. <http://tsmedservice.ru/index.php/instrpak/2886?=%3E>.
6. <http://www.grodtorgmash.com/kskf.htm>.
7. <http://www.kaus-group.ru/knowledge/salaries/salary-medicine/>.
8. <http://zakupki.gov.ru>.
9. <http://zakupki.gov.ru/epz/order/notice/ea44/view/common-info.html?regNumber=0167200003414002631>.
10. Трудовой кодекс Российской Федерации (ТК РФ) от 30.12.2001 N 197-ФЗ (принят ГД ФС РФ 21.12.2001) (действующая редакция от 31.12.2014). <http://www.consultant.ru/popular/tkrf/>.

Имидж медика: случайный стиль поведения или необходимый элемент самосовершенствования

Васкес Абанто Х.Э.¹, Васкес Абанто А.Э.²

¹ — *Врач отделения НМП Оболонского района (Центр первичной медико-санитарной помощи №2), к.м.н., г. Киев, Украина*

² — *Врач-интерн кардиологического отделения Киевской городской клинической больницы №8 (КГКБ №8), г. Киев, Украина*

Резюме. Уровень медицинской деятельности нередко определяется привлекательным имиджем, а уровень профессионализма медика — его соответствующим самосовершенствованием, непременным атрибутом врачебного имиджа. Общество диктует медицине и её непосредственным представителям свои требования, однако лечебно-оздоровительный процесс — это взаимосвязанный процесс, который обусловлен усилиями обеих сторон. Стиль поведения медика имеет достаточно большое значение в формате современной медицинской коммуникации, порой решающий, с точки зрения психологической предрасположенности пациента к продуктивному общению.

Ключевые слова: медицина, этика, самообразование медика, имидж медика

Medical image: casual style of behavior or a necessary element of self

Vasquez Abanto J.E.¹, Vasquez Abanto A.E.²

¹ — *Physician in the Emergency Department of Obolon district*

(Center for primary medical and sanitary help no. 2), PhD, Kyiv, Ukraine

² — *Physician-Intern in the Cardiology Department of the Kyiv city clinical Hospital № 8 (KCCCH № 8), Kyiv, Ukraine*

Abstract. The level of medical activities are often determined by attractive image and level of medical professionalism — corresponding self-improvement, a fixture of the physician's image Society dictates medicine and its direct representatives of their demands, but the process of health and fitness — it is an interconnected process which is due to the efforts of both sides. Style physician behavior has a large value in the format of a modern medical communication, sometimes decisive, in terms of the psychological predisposition of the patient to a productive dialogue.

Key words: medicine, ethics, medical self-education, medical image

Автор, ответственный за переписку:

Васкес Абанто Х.Эстуардо — к.м.н., врач отделения НМП Оболонского района (Центр первичной медико-санитарной помощи №2); 04119, г. Киев, ул. Мельникова 83-Д, офис компании «Коралловый мир», а/я 107; e: mail: est-vasquez@i.ua; тел.: + 38 (066) 296-88-45

Введение

Имидж является важным компонентом, над которым медику (и диагностическому или лечебно-профилактическому учреждению) приходится работать постоянно. Самообразование и самосовершенствование медика 21 столетия должно включать непрерывное улучшение своего имиджа, как важный элемент современной медицинской деятельности.

Совершенствование своего имиджа сегодня является такой же естественной необходимостью для профессионала здравоохранения, как развитие сво-

ей медицинской объективности в пределах этики и закона. Самообразование и самосовершенствование медика, как особое направление медицины 21-го столетия, должно включать все эти вопросы в комплексе для того, чтобы действительно развиваться наряду с современным научно-техническим и социально-политическим миром и глобализированным обществом [4, с. 167-198].

Медицинская специальность, средняя или высшая, относится к разряду публичных профессий, которые прежде всего вынуждены рассчитывать на свой авторитет среди населения.

И всё же, что такое «имидж»?

Имидж и имиджирование

Имидж (от англ. image — «образ», «изображение», «отражение»; от лат. imago — имитировать) — образ, часто искусственный, а иногда и формируемый в общественном или индивидуальном сознании средствами массовой информации и эмоционально-психологического воздействия. Имидж создаётся манерой общения, поведением, пиаром, пропагандой (в последние годы больше рекламой) с целью формирования в массовом сознании определённого отношения к объекту. Имидж ориентирован на целевую аудиторию (в медицине на пациентов и общество) в целях наилучшего восприятия, завоевания авторитета, популяризации, рекламы и т.д. Он может сочетать как реальные свойства объекта, так и несуществующие, приписываемые.

Имидж создаётся в первую очередь самим человеком и его окружением.

Блез Паскаль, Blaise Pascal (1623-1662 гг., французский математик, механик, физик, литератор и философ) писал о том, что есть два способа воздействия на людей: «способ убеждать» и «способ понравиться», отмечая при этом, что наиболее эффективный — последний.

Довольно актуальным, к настоящим материалам, представляется утверждение Вяземского П.А. (1792-1878 гг., русский поэт, литературный критик, историк, переводчик, публицист и прочее...), который писал: *«Искусство нравиться есть тайна, которая, даруемая ли природой или похищаемая упорным усилием, в обоих случаях достойна уважения и зависти»* [1, 4].

Зигмунд Фрейд, Sigmund Freud (Sigismund Schlomo Freud, 1856-1939 гг.) — австрийский психолог, психиатр и невролог, издававший в 1930-х гг. журнал под названием «Имидж», трактовал это понятие таким образом:

«Имидж — это не столько реальный образ человека или предмета (Ego), сколько идеальный образ (Super Ego), естественно, отличающийся от реального. Это сознательное, рукотворное, придуманное с конкретной целью несоответствие и превратило имидж в короля манипуляций как в коммерческой, так и в политической рекламе.» [1, 2].

Чаще всего обретение имиджа является результатом выразительного проявления каких-то привлекательных качеств личности. Именно их надо постоянно совершенствовать и активно задействовать. В этом отношении одно из самых главных качеств — уверенность в себе, адекватная «Я — концепция» (Карл Рэнсом Роджерс (Carl Ransom Rogers, 1902-1987 гг., американский психолог, один из создателей и лидеров гуманистической психологии, наряду с Абрахамом Маслоу) [3, 4].

Карл Роджерс разработал гипотезу самоутверждения. Её смысл в том, что *«Самоутверждение — процесс*

снятия индивидом одной маски за другой, обретение своей подлинности, целостности. Обнаружение в результате незнакомых аспектов собственного “Я” — основа процесса становления личности.»

Эрвинг Гофман, иногда Ирвин Гофман (Erving Goffman, 1922-1982 гг., американский социолог канадского происхождения, представитель «второго поколения» Чикагской школы в социологии, 73-й президент Американской социологической ассоциации) сделал огромный вклад в вопросах имиджа. Самая известная его работа, «Представление себя другим в повседневной жизни», в своё время произвела настоящий переворот в методологии социологической науки и умах современников. Достаточно смелое заявление Гофмана о том, что все события человеческой жизни — это, по сути, спектакли, разыгрываемые с целью произвести нужное впечатление, практически продолжение идеи Шекспира в этом направлении, вызвали неоднозначные реакции: от восхищения прозорливостью, наблюдательностью автора, до обвинений в цинизме. Уильям Шекспир (William Shakespeare, 1564-1616 гг., — английский поэт, писатель и драматург) говорил: *«Весь мир театр и люди в нем актёры, и каждый не одну играет роль.»*

Целостное поведение, которое человек демонстрирует перед другими и которое оказывает влияние на других людей, Гофман обозначает термином «представление». «Представлением» являются все формы публичного поведения — приём гостей, свидания, расставания и т.п. Ту часть исполняемой роли, которая постоянно служит для определения ситуации участниками представления, Гофман называет «фасадом». Термин «личный фасад» служит для определения идентификации «актёра» (пол, возраст, особенности внешности, речи и т.п.) Под «социальным фасадом» понимаются социальные ожидания, связанные с социальной ролью. Оформление пространства для «представления», например, трибуна оратора или банкетный зал получило в концепции автора наименование «декораций» [3, 4].

Извлечённое выражение из рассуждений Гофмана: *«Имидж — это искусство управлять впечатлением»* — коротко и чётко характеризует это сложное явление. Гофман отводит важную роль управлению впечатлениями в социальном взаимодействии, поэтому его теорию иногда называют теорией управления впечатлениями. Он считает, что люди сами создают ситуации, чтобы выразить символические значения, с помощью которых они производят хорошее впечатление на других. Человек в своих действиях проявляет заинтересованность в том, чтобы регулировать поведение других, особенно их ответную реакцию. Он влияет на ситуацию не непосредственно, но создаёт впечатление, которое вызывает у других желание поступить в соответствии с его замыслами [1, 3].

С 1940-х гг. термин «имидж» стал использоваться в рекламе и деятельности по связям с общественностью. Имидж — фактор коммуникации (общения), который является посредником во взаимодействии между его носителем и воспринимающим лицом. Сознательное управление имиджем всегда рассчитано на реализацию некоторых целей отправителя — имиджформирующей информации. Имидж всегда креативен. Создатель имиджа, в т.ч. и собственного имиджа, пытается вызвать те реакции, в которых он заинтересован. Имидж является составной частью делового общения и одним из факторов делового успеха. Как правило, понятие имиджа касается конкретного человека, но может распространяться и на определённую организацию, профессию и т.д. [2, 3].

Исходя из актуальности понятия «имиджа», в современном мире пользуется высокой популярностью наука «имиджология» (наука о технологии личного обаяния и конструирования имиджа, имиджирования).

В каждом человеке имеется дарование нравится людям, но не все умеют им воспользоваться. Оно обусловлено глубинной потребностью жить с людьми, в обществе, и сотрудничать с ними. Умение правильно эксплуатировать этот дар естественным образом отражается в каждой профессиональной деятельности и способно создать нужную основу для восприятия окружением и обществом в целом. Такая одарённость помогает людям:

- *легче адаптироваться к новым условиям,*
- *сохранять уверенность в кругу незнакомых людей,*
- *проявлять свои лидерские качества, когда это необходимо,*
- *доброжелательно относиться к инакомыслию и спорам,*
- *конструктивнее общаться.*

Всё это способствует удачливости и в личной жизни и в карьере.

Медик на пути к созданию своего имиджа

Эффект личного обаяния и влияние, которое медик, в частности врач, оказывает на людей, является важным инструментом медицинской профессиональной деятельности. Пациент может доверять тому специалисту, в общении с которым он чувствует себя комфортно, предсказуемо, в чьём профессиональном и человеческом авторитете он уверен [3]. Авторы отмечали в других материалах — это уже 50% успеха в лечебно-профилактической работе по состоянию здоровья пациента [2, с. 114].

Пациентам недоступна информация, позволяющая объективно и в полной мере оценить уровень профессионализма медицинского специалиста, глубину его знаний и опыт. Однако, мнение о медике (особенно о враче) как о человеке, формируется в течение нескольких минут общения на основании внешних наблюдений и того впечатления, которое он производит на окружающих. По мнению некоторых специалистов, в момент общения окружающие воспринимают и расшифровывают не только осознаваемые и контролируемые человеком сигналы, но и неконтролируемые, которым доверяют больше [1, 4].

Реальность современной медицинской деятельности такова, что пациент (или его родственники) уже априори могут быть настроены положительно или отрицательно, в зависимости от множества причин (репутации центра и (репутации центра и качества медицинской помощи (КМП) в данном регионе, вида учреждения, отзывов о специалисте и другого) (рис. 1).

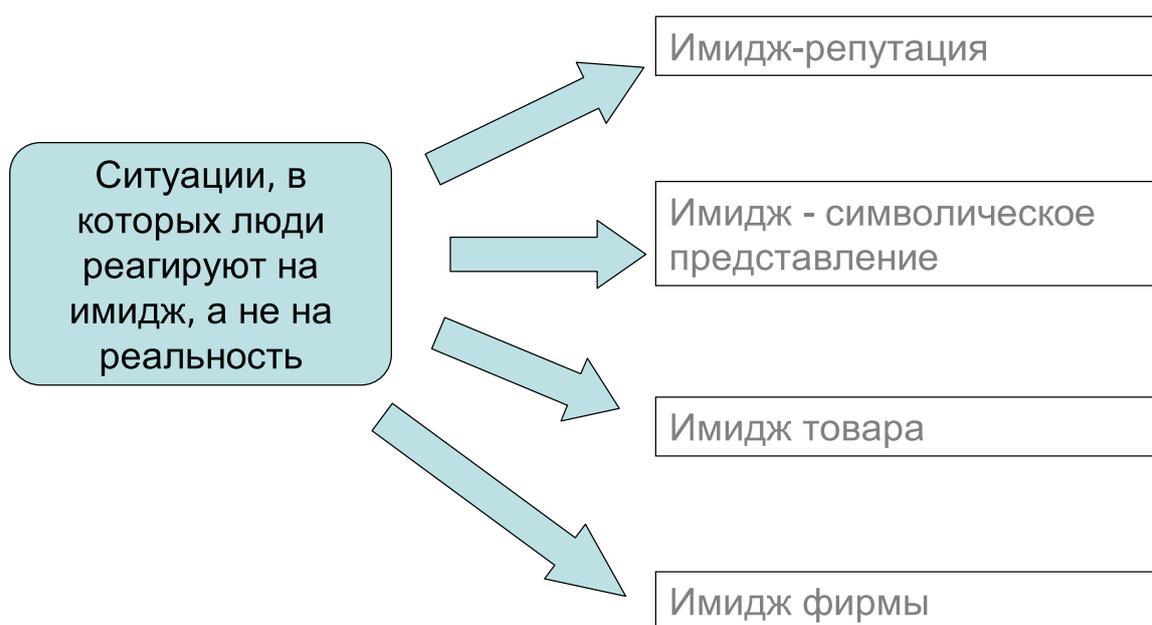


Рис. 1. Виды имиджа

Быть соответственно воспринятым обществом, нравиться людям, завоевать репутацию — непросто! Это длительный и кропотливый процесс. Во-первых, нужно создать определённое общественное мнение (о личности или учреждении) — такое, которое, согласуется с выбранной позицией. Ключ к успеху, как считают многие специалисты по PR (Public Relations, специалисты по связи с общественностью, пиару), — частое и регулярное представление объекта (своего предприятия или самого себя). Любой профессионал, или предприниматель, должен искать возможность и способ подать сведения о себе или своей фирме, показать себя с лучшей стороны, однако, «не обязательно преувеличением возможностей или ложью!».

Работа над имиджем и с имиджем входит в основы основ PR: «У каждого объекта, воспринимаемого человеком, есть “окраска”, имя, имидж. Объектов без имиджа не существует. Ибо его отсутствие — тоже имидж, но скорее всего, вызывающий настороженную реакцию у окружающих».

В рамках PR имидж также включает в себя понятие корпоративного имиджа, т.е. имиджа целой организации. В этой связи, можно встретить следующие определения [1, 4]:

- *Ваш имидж — это восприятие другими людьми вас. Это полная картинка вас, которую вы представляете людям. Он включает то, как вы выглядите, говорите, одеваетесь и действуете; ваш профессионализм, ваши отношения, позы; ваши “украшения” и ваше окружение и те, с кем вы поддерживаете компанию»;*

- *Ваш телефонный имидж является временным заместителем вашего визуального имиджа»;*
- *Ваш личный имидж является картинкой Вас. Вы не можете не иметь имиджа!»;*
- *Во все время меняющейся и быстро шагающей культуре у нас нет времени детально и глубоко узнать о каждом человеке, с которым мы пересекаемся во время рабочего дня. Создаваемый ими визуальный имидж является первым, что мы замечаем»;*
- *Имидж не основывается на абстрактных понятиях (как полагают некоторые специалисты, в частности журналисты), а на небольших, но убедительных фактах о личности (или компании, марке)».*

Имидж — это целенаправленно формируемый образ, призванный оказать эмоционально-психологическое воздействие на кого-либо с целью популяризации, рекламы. Имидж — это общее впечатление, которое создаётся у людей о том или ином человеке, фирме или компании. Имидж всегда социально обусловлен, оказывает активное воздействие на общественное мнение, кардинально влияет на результаты деловой активности [2, 4].

Составляющими имиджа (рис. 2), в т.ч. имиджа врача, являются внутренний и внешний компоненты [1].

Коррекция и управление внутренним компонентом имиджа требуют достаточно серьёзных подходов и более длительного периода времени и главным образом связана с индивидуальными качествами

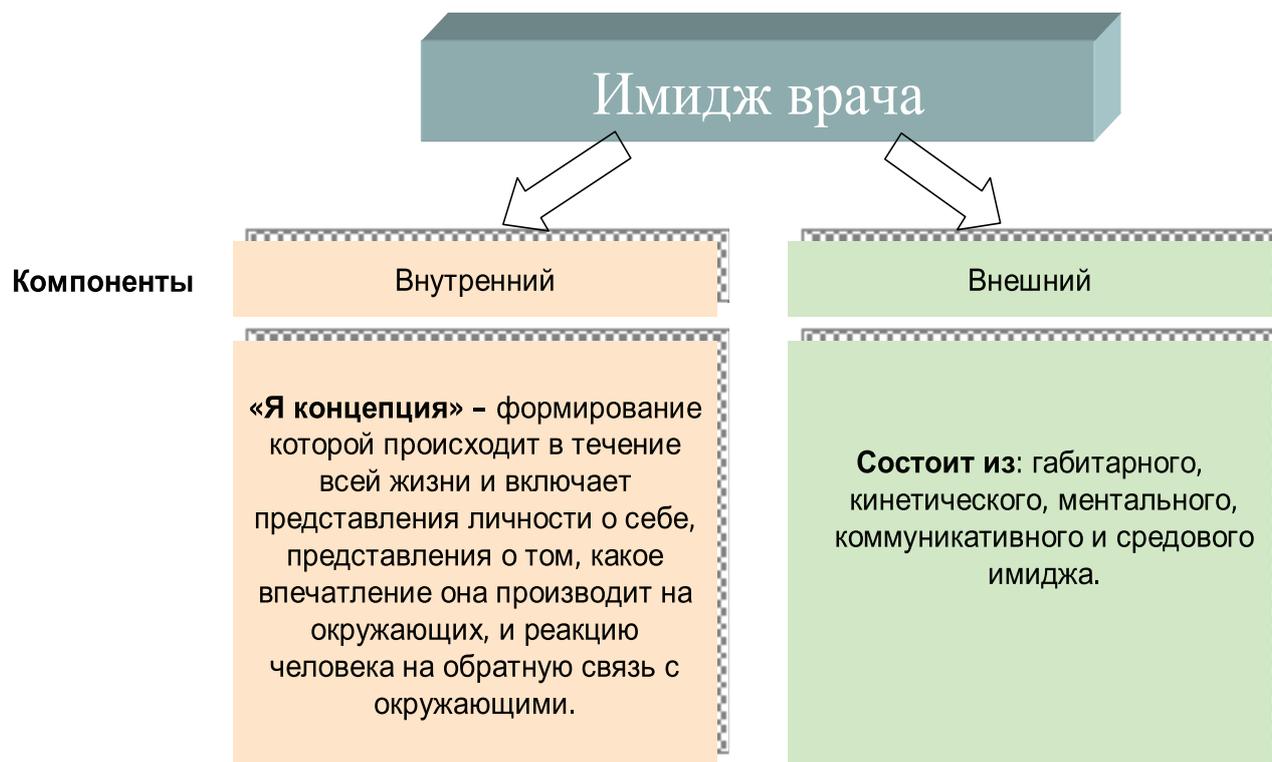


Рис. 2. Внутренний и внешний компоненты имиджа врача

медика, его способностью критически оценить своё «Я» и свою деятельность, «характер» и поведение, реальным и смелым желанием самосовершенствоваться [1, 3]. Внешний компонент имиджа значительным образом влияет на профессиональную успешность, в основном опирается на мнение и степень восприятия окружающего мира, на существующую критику со стороны (объективную или не очень). Составляющие внешнего компонента имиджа, это:

- *Габитарный имидж — внешний вид (форма; ухоженность, вкус и чистота одежды) и физическая конституция (доброжелательность, здоровый вид). Врач должен быть таковым, или, как минимум, производить такое впечатление, стремиться к этому.*
- *Кинетический имидж — это качество невербального проявления (невербальный компонент) процесса общения, которое, как считают специалисты, несёт более 90% информации. Невербальные проявления — это выразительные движения (мика и пантомимика), положение в пространстве (походка, осанка), жесты (поклон, поворот к собеседнику или от него и др.), использование системы специальных знаков.*
- *Ментальный имидж — это внутренний мир человека, этика и мораль профессионала здравоохранения, внешне проявляющийся при взаимодействии и общении с другими людьми. Человек ведёт себя определённым образом не потому, что он законопослушен и опасается наказания, а потому, что он не может поступить иначе в силу своих внутренних убеждений и накопленных моральных ценностей (принципиальность).*
- *Коммуникативный имидж — это умение общаться (деликатность и тактичность, внимательность и уважение к собеседнику, доброжелательность и терпеливость, адаптированный к собеседнику тон, гибкость и эмпатия, одновременно, — отсутствие слабости или слабохарактерности) и создавать позитивную атмосферу общения в рамках профессиональной деятельности. Уметь адаптировать своё поведение в зависимости от местности, культурных традиций, уровня культуры и образования, алкогольного и прочего состояния собеседника или пациента с целью установления наиболее оптимальных отношений с ним, является важным атрибутом индивидуального саморазвития медика как профессионала [2, С. 34].*
- *Средовой имидж (определяет степень комфорта в адаптации пациента и его близких при контакте с врачом) — профессиональная и личностная атрибутика, рабочее место, окружающие предметы, которые должны от-*

вечать санитарно-гигиеническим и эстетическим требованиям. Это особенно актуально в ситуации общения с пациентами детского возраста и пожилыми людьми.

Именно внешний вид (опрятно одет, приятный запах, чистота и даже определённый стиль) и манера поведения медика, врача (уверенность в своих действиях, чёткость и прозрачность своих рекомендаций, отсутствие элементов коррупции и вымогательства), может оказаться решающим в формировании готовности пациента (и общества) действовать по отношению к первому определённым положительным настроем и предрасположенностью. Внешний вид обуславливает и психологическую установку всех участников медицинских взаимоотношений (пациента, его родственников, самих медиков, руководителей диагностических и лечебно-профилактических учреждений) на эффективное стремление к контакту и решению задач (и преодолению препятствий) в процессе медицинской деятельности, вопреки ограничениям и недостаткам системы здравоохранения (независящих от этих участников) или наоборот, на противостояние во всех или наиболее важных аспектах медико-диагностического и лечебно-профилактического общения [2, 3].

В медицине, где общение с людьми является необходимостью, а положительное отношение со стороны пациентов и общества к себе для медика является незаменимым помощником для достижения наилучших результатов, в интересах самих пациентов, имиджирование сегодня вполне оправдано.

Имиджирование в медицине (процесс создания имиджа профессионала здравоохранения) основан на этом подлинном «Я» личности, осознании своей индивидуальности и профессионализма. Самообразование и самосовершенствование медика должно быть направлено сегодня, как никогда ранее, на непрерывное улучшение имиджа и адаптивное к соответствующему контингенту пациентов. Каждый день нужно работать над своими недостатками (а они есть у всех!) и время от времени пересмотреть своё отношение ко всему, в т.ч. и к самому себе, оформляя тем самым свой имидж в качестве ценной «визитной карточки» [4].

Формирование профессионального имиджа врача

Профессиональный имидж — это конкретизация делового имиджа, который представляет собой образ отдельного человека как сотрудника, впечатление о его деловых и профессиональных качествах. Профессиональный имидж — это полиметрическое явление с разнообразными функциями, главное назначение которого — достижение эффекта личностного притяжения. Строится профессиональный имидж на основании знаний образа идеального представи-

теля той или иной профессии в глазах реципиентов. Формирование профессионального имиджа — это умение создать положительный образ, который подчеркнёт лучшие качества специалиста как личностные, так и деловые [3, 4].

Профессиональный имидж врача — это образ, который полностью соответствует специфике профессии, это впечатление о специалисте, которое создаётся у его пациентов, коллег, руководителей и подчинённых. Общий образ врача состоит из личного и профессионального имиджа, имеющего размытые границы и чёткие требования, несоблюдение которых приводит к недоразумению и пренебрежительному отношению к специалисту [1, 3].

В медицине нужно говорить не только об имидже практикующего медика, непосредственно оказывающего медицинскую помощь населению, но и об имидже лидера (менеджера, руководителя) в системе здравоохранения [3, 4].

Медицина как искусство требует не только умелого использования и качественной подачи профессиональных медицинских знаний и навыков, но и чтобы это искусство положительно было воспринятым пациентом и обществом, чтобы настрой у них был доброжелательным, чтобы им хотелось получить эту профессиональную помощь, чтобы не было опасения или страха при визите к врачу или в медицинское учреждение, чтобы не возникала необходимость проверять или исправлять (ставив тем самым под сомнение) его назначения и рекомендации с помощью Интернета или прибегая к другим врачебным и не врачебным консультациям.

Вся клиническая медицина, от начала и до конца, от первого контакта с больным и до последнего, пронизана участием в ней субъективных личностных начал. Будучи сконцентрированными в человеке, будь то простой врач или профессор, медсестра или лаборант, субъективные качества личности в медицине всегда останутся приоритетными. Это можно продемонстрировать на множественных примерах из медицинской практики проведения консилиумов, коллективных обсуждений и решения многочисленных вопросов, касающихся обследования и лечения больных при различных заболеваниях [2, 3].

Пациент и общество диктуют медицине и её представителям свои требования, однако процесс медицинской деятельности — взаимосвязанный процесс, обусловленный усилиями основных действующих лиц (пациента и медика). Образ и манера поведения пациента имеют достаточно большое значение в формате современных медицинских взаимоотношений. К сожалению, некоторые пациенты разных возрастов и социальных групп позволяют себе грубость, фамильярность, необоснованные притязания на получение того или иного вида медицинской помощи, что затрудняет процесс адекватного сотрудничества в интересах самого же пациента. Другие,

заранее настроенные на конфликт люди, не способны положительно реагировать на какой-либо имидж на практике, а представленный имидж не в состоянии остановить неблагоприятное развитие событий

Сегодня негативное отношение к медикам со стороны населения в большинстве случаев обусловлено, в т.ч., и составляющими профессионального имиджа. Профессиональный имидж включает не только уровень профессиональной подготовки, но и внешний вид специалиста, манеру его этикетного поведения, общения с пациентами и коллегами, наличие эмпатии, тактичности, вежливости, умение соблюдать конфиденциальность. Врач, особенно первичного звена, одним из первых контактирует с пациентом и его семьёй, и от его межличностной адаптации, профессионального образа зависит отношение населения к медицине в целом и качество оказания медицинской помощи [1, 4].

Профессия врача требует определённых имиджевых характеристик, которые должны соответствовать требованиям социума и месту работы: высокого уровня профессиональной компетентности, умения контролировать свои эмоции, культуры речи (правила вербальной коммуникации), устного и письменного общения, соответствующего внешнего вида и манеры поведения. Ниже, этапы формирования профессионального имиджа врача (рис. 3).

Формирование имиджа врача — процедура, направленная на создание у людей (аудитории имиджа: пациентов, общества) определённого образа объекта, медика (прототипа имиджа, будь то профессионал здравоохранения или медицинская организация), с определённой оценкой этого образа в виде осознаваемой или неосознаваемой мысли об этом образе для достижения психологического притяжения аудитории (предрасположенности) к данному объекту [3, 4].

За всеми этими этапами медику приходится все время следить, применительно к себе, и постоянно работать над собой. Данное обстоятельство является составной частью процесса самообразования и самосовершенствования медика.

Итак, в процессе медицинской деятельности необходимо знание определённых правил вербального общения (коммуникации), принятых в социуме в целом и в профессиональной обстановке в частности. Универсальным средством коммуникации и знаковой системой для передачи информации является речь. Основной задачей речевого этикета в общении врача и пациента является установление контакта и поддержание официальных и взаимовежливых отношений. Среди профессиональных качеств, характеризующих вербальное поведение врача, наиболее значимые: владение литературным языком, общая эрудиция, кругозор, умение чётко формулировать свою мысль. Естественной и единственной уважительной формой обращения к пациенту, независимо

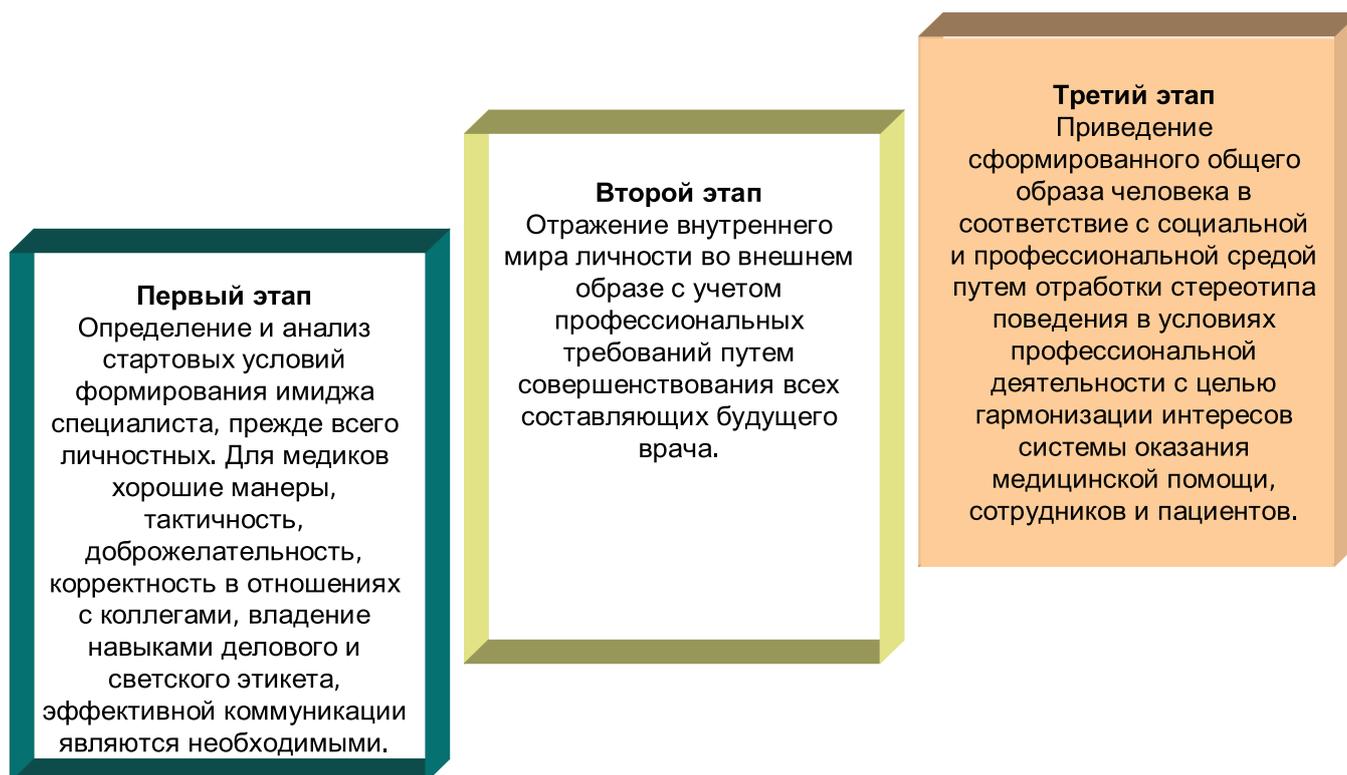


Рис. 3. Три этапа формирования имиджа врача

от пола, возраста, социального статуса является обращение на «Вы» [1, 2].

Этика и мораль профессионала здравоохранения в медицинской среде являются определяющими в отражении этикетных правил и соответствующего имиджа. Этикетное поведение медика связано со статусно-ролевыми характеристиками других участников медицинских взаимоотношений и с их социально значимыми биологическими признаками (мужчина — женщина, взрослый — ребёнок, старый — молодой, больной — здоровый, начальник — подчинённый, высокопоставленный чиновник — простой сотрудник). На период общения с пациентом личные интересы и потребности врача должны отойти на второй план, а предпочтение отдаётся интересам и потребностям собеседника. Необходимо помнить, что речь понятна слушателям, только если человек говорит со скоростью, не превышающей 2,5 слова в секунду, человек перестаёт слушать фразу, произносимую без паузы дольше 6 секунд; запрещено наносить ущерб собеседнику содержанием или формой высказывания. От умения врача владеть словом, от уровня его речевой культуры также зависит его профессиональная компетенция [3, 4].

Важную роль в формировании имиджа врача играет стиль общения в медицинских кругах, в своём профессиональном мире, невзирая на чины и звания, временные или «более-менее постоянные должности». Панибратство, пренебрежение со стороны

начальства и заискивание подчинённых вредят авторитету тех, кто это себе позволяет, самих медиков. Почтительное обращение к коллегам, так же, как и белый (и чистый) цвет медицинского халата, подчёркивает «истинную» чистоту и высокий смысл медицины как профессии.

Соблюдение принципа корректности в отношениях между коллегами особенно важно в присутствии посторонних лиц или пациента. Крайне частой и неэтичной является ситуация, когда врач ставит под сомнение в глазах пациента профессионализм коллеги («что это за глупости», «ерунда», «неправильно» и прочее высказывания). При наличии фактов «неправильной» тактики коллеги, прежде всего необходимо принять решение, как оказать больному адекватную помощь, не обвиняя во всем своего предшественника. И все же, даже в таких случаях нельзя говорить о неправильности чего-либо, ибо это можно оспаривать только в научных или профессиональных кругах, т.к. нельзя рассуждать так же как другой профессионал, одновременно и невозможно в полной мере владеть той информацией, которой такой профессионал руководился [3, 4].

Именно руководитель и чиновник, представляющие здравоохранение, в том или ином учреждении, являются (в основном) своего рода визитной карточкой данного учреждения, отражающей глубинную философию, этику и мораль в современном понимании, а также уровень корпоративной куль-

туры в целом. Критика со стороны вышестоящих руководителей должна быть обоснованной, законной, корректной, по существу дела, не переходящей на личные качества сослуживца, не оскорбляющей человеческое достоинство. Совершенно недопустимо обращаться к подчинённому на «Ты», использовать ненормативную лексику, кричать и угрожать (последние несомненно являются пережитком прошлого), вынуждать заглаживать свою провинность различного рода услугами или «благодарностями». Это особенно актуально в сложных профессиональных случаях, когда нельзя сразу однозначно установить, была ли допущена ошибка и как необходимо действовать [3].

При этом, корпоративная этика (для кого-то солидарность) не означает сокрытия ошибок, тем самым и их повторение, а требует, в идеале, конструктивного обсуждения ситуации с коллегой наедине, в медицинских дискуссиях и консилиумах, в научных кругах [2, с. 116-122].

Важной составляющей профессионального имиджа является способность к передаче опыта и знаний начинающим коллегам. С точки зрения защиты прав пациента участие студентов, начинающих врачей в консультативно-диагностических и лечебных манипуляциях и действиях не всегда доставляет больному положительные эмоции, особенно если эти действия несколько неумелы, медленны и болезненны. Однако отказаться от практики обучения в процессе общения с пациентом невозможно, так как занятия на трупах и манекенах не в состоянии обеспечить должный уровень подготовки будущего медика. Ординаторы с опытом должны быть доброжелательны, корректны, тактичны и открыты для обмена опытом с начинающими врачами, помня о начале своего профессионального пути [1, 4].

В основном, каждый практикующий врач, учёный, руководитель и чиновник имеет своего настав-

ника, уважение к которому сохраняется всю жизнь. В медицинской среде принято оказывать знаки уважения заслуженным врачам, профессорам, академикам за их опыт, достижения и самоотверженный труд. Согласно профессиональному этикету в целом, считается непозволительным требовать уважения к себе со стороны учеников в виде заказных подарков и различного рода услуг. Непривычным считается впускать в своё личное пространство подчинённых, однако в реальной жизни это вполне может иметь место, если человеческие отношения все же взяли «верх» [2, 3].

Таким образом, имидж профессионала здравоохранения, практикующего медика, является одним из главных атрибутов его профессиональной деятельности. Задача создания профессионального имиджа медика, врача, должна быть осознанным выбором и быть ориентирована на общие каноны, сформировавшиеся в результате исторической медицинской практики. Это прежде всего высокий уровень профессионализма, нравственность и наличие эмпатии. Необходимо помнить, что создание достойного имиджа требует значительных сил, времени, вплоть до материальных вложений, а потеря репутации и авторитета может произойти мгновенно [1, 4].

Источники финансирования и конфликт интересов

Авторы акцентируют внимание на отсутствии конфликта интересов, финансовых или личных взаимоотношений, которые неуместным образом могли бы влиять на их действия.

Авторы также подчёркивают, что все материалы, опубликованные от их имени, являются исключительно личным мнением и результатом собственных рассуждений, наблюдений и опыта и не претендуют на то, чтобы читатели их разделяли. Указание места работы является всего лишь справкой об основной занятости.

Литература

1. Васкес Абанто Х.Э. Имиджология в медицине. V Международная научно-практическая конференция «Проблемы имиджологии» (Киев, Украина): Европейский университет, 27-28 мая 2004 г.
2. Васкес Абанто Х.Э., Васкес Абанто А.Э. Здравоохранение XXI века: закон и этика в медицине. Монография (Germany): LAP Lambert Academic Publishing, 2014. — 144 с.
3. Васкес Абанто Х.Э., Васкес Абанто А.Э. Медицина и мораль. Монография (Киев, Украина): Алфа Реклама, 2015. — 160 с.
4. Васкес Абанто Х.Э., Васкес Абанто А.Э., Арельяно Васкес С.Б. Медицина, как она есть! Монография (Киев, Украина): Алфа Реклама, 2015. — 228 с.



III ежегодная международная конференция
«Современные медицинские центры.
Инвестиции. Оборудование. Персонал»

14 - 16 октября 2015 года
Санкт-Петербург,
ЭКСПОФОРУМ

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

Система здравоохранения в России: государственное регулирование и практические решения

Инвестиционные проекты в медицине: лучшие практики

Государственно-частное партнерство в медицинской отрасли: правовой аспект, опыт регионов и эффективные модели

Комплексное управление медицинским учреждением: качество, сервис, пациентопоток

Медицинское оборудование и лекарственное обеспечение медицинских учреждений

Развитие превентивной медицины и диагностики

Кадровый потенциал в здравоохранении: непрерывное медицинское образование

ДОКЛАДЧИКИ



СЕРГЕЙ КАЛАШНИКОВ

Председатель Комитета Государственной Думы РФ по охране здоровья*



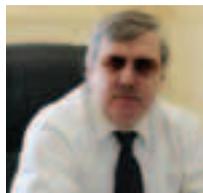
ГЛЕБ МИХАЙЛИК

Генеральный директор медицинской компании АВА-ПЕТЕР*



ВАЛЕРИЙ ПАРФЕНОВ

Директор СПб НИИ скорой помощи имени И.И. Джanelидзе



ИГОРЬ ГАЛКИН

Заместитель генерального директора, СМ-Клиника



АРКАДИЙ СТОЛПНЕР

Председатель правления, ЛДЦ МИБС



ДМИТРИЙ КУЗНЕЦОВ

Генеральный директор Межрегионального Союза Медицинских Страховщиков

*приглашен

ФОРМАТЫ УЧАСТИЯ



Посещение медицинских центров



Участие в Конференции



Участие в экспертном мастер-классе

В ходе конференции планируется проведение круглых столов по ключевым вопросам лекарственного обеспечения и оснащения современным оборудованием медицинских учреждений, а также презентации по инновационным решениям в сфере здравоохранения.

Ключевым партнером конференции

выступает выставка медицинской техники, оборудования, услуг и технологий для больниц, поликлиник, лабораторий, частных клиник, медицинских учреждений и спа-салонов «МЕДИЗ СПБ 2015».

В РАМКАХ



ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



ОРГАНИЗАТОР



ОПЕРАТОР



ПАРТНЕРЫ



Регистрация на сайте:

www.healthcare-russia.ru

Координатор проекта: Анна Стародубцева
тел.: +7 960 239 98 95, e-mail: starodubtseva@investa.spb.ru
Специалист по работе с участниками: Екатерина Орлова
тел.: +7 967 513 79 95, e-mail: orlova@investa.spb.ru

