

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№2 2016



- Независимая научная организация в области изучения экономики программ здравоохранения
- Более 200 исследований в области оценки медицинских технологий
- Опубликовано около 210 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
- не прямые сравнительные исследования
- оценка технологий здравоохранения
- оценка качества жизни, связанного со здоровьем
- систематический литературный обзор и мета-анализ
- разработка математических моделей и локальная адаптация
- анализ больших баз данных
- создание мобильных приложений и интерактивных онлайн-презентаций
- формирование доказательной базы
- экспертиза и разработка клинико-экономического досье
- образовательные услуги
- информационно-консультационные услуги



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Зырянов С.К.**

**Зам. главного редактора
Колбин А.С.**

**Научный редактор:
Белоусов Д.Ю.**

Редакционная коллегия

Ашихмин Я.И.	Незнамов Н.Г.
Батурин В.А.	Омельяновский В.В.
Белоусов Ю.Б.	Спаский А.А.
Верлан Н.В.	Сычёв Д.А.
Вольская Е.А.	Ушкалова Е.А.
Гуревич К.Г.	Фитилев С.Б.
Елисеева Е.В.	Фролов М.Ю.
Звартау Э.Э.	Хохлов А.Л.
Карпов О.И.	Чеберда А.Е.
Кетова Г.Г.	Чельцов В.В.
Крысанов И.С.	Явелов И.С.
Морозова Т.Е.	

Дизайн, верстка: Design2pro.ru
Подписано в печать: 21.09.2016.
Типография: ООО «МЕДИАКОЛОР»,
www.mediacolor.ru
105187, г. Москва, ул. Вольная, 28
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
Antibiotics-Chemotherapy.ru
PharmacoGenetics-
PharmacoGenomics.ru

Журналы

Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Клиническая фармация
Антибиотики и Химиотерапия
Фармакогенетика и Фармакогеномика

WEB-порталы

HealthEconomics.ru Центр фармакоэкономических исследований
Market-Access-Solutions.ru Market Access Solutions
Izdat-Oki.ru Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов С.К. 3

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Экономический прогноз применения нового аналога инсулина гларгин при сахарном диабете 2 типа
Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. 5

Фармакоэкономический анализ применения препарата Ксеомин® для лечения пациентов с фокальной дистонией
Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. 14

Сравнительный фармакоэкономический анализ и качественная оценка способов антибиотикопрофилактики при проведении хирургического лечения катаракты
Елисеева Е.В., Федяшев Г.А., Шелленберг П.В. 24

Фармакоэкономический анализ нафтидрофурила при хронической ишемии мозга
Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю., Боголепова А.Н. 29

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка исходов пациентами в клинических исследованиях
Леонова М.В. 38

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Оценка качества жизни больных раком яичников I-III стадии по общему опроснику EQ-5D и специальному опроснику EORTC QLQ-C30
Журман В.Н., Елисеева Е.В., Гулевич А.П., Волков М.В. 46

Изучение показателей качества жизни у больных ИБС с использованием опросника SF-36
Маль Г.С., Дудка М.В., Бушуева О.Ю., Быканова М.А., Летова И.М. 52

Влияние анксиолитика афобазола на качество жизни больных с тревожными расстройствами
Дорофеева О.А., Метлина М.В., Сюняков С.А., Незнамов Г.Г. 57

ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Анализ качества проведения исследований биоэквивалентности и фармакокинетики в России
Хохлов А.Л., Лилеева Е.Г. 64

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

Риск-ориентированный мониторинг не снижает стоимость клинических исследований
Стефанов И.В. 71

**№2
2016 г.**



**EDITOR-IN-CHIEF
Ziryanov S.K.**

**Deputy Editor-In-Chief
Kolbin A.S.**

**Scientific editor:
Belousov D.U.**

Editorial Board

Ashikhmin Y.I.	Krysanov I.S.
Baturin V.A.	Morozova T.E.
Belousov U.B.	Neznakov N.G.
Cheberda A.E.	Omelyanovskii V.V.
Cheltsov V.V.	Spassky A.A.
Eliseeva E.V.	Sychev D.A.
Fitilev S.B.	Ushkalova E.A.
Frolov M.U.	Verlan N.V.
Gurevich K.G.	Volskay E.A.
Karpov O.I.	Yavelov I.S.
Ketova G.G.	Zvartau E.E.
Khokhlov A.L.	

Design by Design2pro.ru
Signed in print: 21.09.2016.
Printing house: LLC «MEDIACOLOR»,
www.mediacolor.ru
105187, Moscow, Volnaya street, 28
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: clininvest@mail.ru
www.izdat-oki.ru; www.clininvest.ru
Tel.: +7 (910) 449-22-73

Sites	Journals
PharmacoKinetica.ru	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
ClinVest.ru	Good Clinical Practice
Clinical-Pharmacy.ru	Clinical Pharmacy
Antibiotics-Chemotherapy.ru	Antibiotics and Chemotherapy
PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru	Pharmacogenetics and Pharmacogenomics

WEB-portals

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

CONTENTS

FROM EDITOR

<i>Zyryanov S.K.</i>	3
----------------------------	---

PHARMACOECONOMICS

The economic prognosis of the new analog of insulin glargine usage in diabetes mellitus type 2 <i>Belousov D.U., Afanasyeva E.V.</i>	5
Pharmacoeconomic analysis of Xeomine® for treatment patients with focal dystonia <i>Zyryanov S.K., Belousov D.U., Cheberda A.E.</i>	14
Comparative pharmacoeconomic analysis and qualitative evaluation methods of antibiotic prophylaxis during cataract surgery <i>Eliseeva E.V., Fedyashev G.A., Shellenberg P.V.</i>	24
Pharmacoeconomic analysis of naftidrofuryl for treatment of ischemic stroke <i>Cheberda A.E., Belousov D.U., Bogolepova A.N.</i>	29

CLINICAL STUDY

Patient-reported outcomes in clinical studies <i>Leonova M.V.</i>	38
--	----

THE QUALITY OF LIFE

The quality of life of patients with ovarian cancer stage I-III via general questionnaire EQ-5D and the special questionnaire EORTC QLQ-C30 <i>Zhurman V.N., Eliseeva E.V., Gulevich A.P., Volkov M.V.</i>	46
The study of quality of life in patients with coronary artery disease using the SF-36 questionnaire <i>Mal G.S., Dudka M.V., Bushueva O.Yu., Bykanova M.A., Letov I.M.</i>	52
The effect of anxiolytic drug afobazole on the quality of life of patients with anxiety disorders <i>Dorofeeva O.A., Metlina M.V., Siuniakov S.A., Neznamov G.G.</i>	57

BIOEQUIVALENCE STUDY

Analysis of the quality of bioequivalence and pharmacokinetics studies in Russia Federation <i>Khokhlov A.L., Lileeva E.G.</i>	64
--	----

EXPERTS' OPINION

Risk based monitoring does not reduce the cost of clinical trials <i>Stefanov I.V.</i>	71
---	----



Уважаемые коллеги! Дорогие друзья!

Для меня большая честь приветствовать вас в качестве нового главного редактора журнала «Качественная клиническая практика».

С момента создания журнала, в течение более чем 15 лет, его бессменным главным редактором был член-корреспондент РАН, профессор Юрий Борисович Белоусов. Благодаря умело выстроенной им редакционной политике, тщательно подобранным публикациям, журнал стал узнаваем, приобрёл собственное лицо. Много бываю в различных регионах России и точно знаю, что новый номер журнала был всегда ожидаем, а опубликованные в нём материалы получали широкие обсуждения и резонанс. За эти годы Ю.Б. Белоусов собрал вокруг себя коллектив единомышленников — я имею в виду и состав редакционной коллегии, и обширный круг читателей. Совместными усилиями журнал стал рупором новых идей и знаний в области клинической фармакологии и лекарственной терапии, трибуной для проблемных выступлений и местом для дискуссий.

Мне очень хочется верить, что идеи, заложенные профессором Ю.Б. Белоусовым, найдут свое продолжение в последующих выпусках «Качественной клинической практики» и, в этой связи, смею выразить надежду на поддержку со стороны членов редакционной коллегии. Думаю, что намеченные к публикации результаты собственных научных работ или международных исследований, обзоры и исторические экскурсы будут по-прежнему интересны широкому кругу наших читателей.

Очень рассчитываю на небезразличное отношение к тем материалам, которые будут опубликованы. Мы всегда ждём ваших оценок, для нас важно мнение каждого читателя.

Присылайте свои статьи, мы будем рады предоставить возможность высказаться на страницах нашего журнала как именитым учёным, так и коллегам, делающим свои первые шаги в науке.

От всего сердца желаю всем нам удачи и успехов!

Искренне ваш,

д.м.н., профессор
**Сергей Кенсаринович
Зырянов**

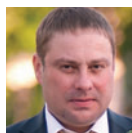
Редакционная коллегия журнала



Зырянов
Сергей Кенсаринович
Главный редактор журнала
д.м.н., проф., зав. кафедрой
общей и клинической фарма-
кологии РУДН, г. Москва



Колбин
Алексей Сергеевич
Зам. главного редактора
журнал
д.м.н., проф., зав. кафедрой
фармакологии и доказатель-
ной медицины ПСПбГМУ
им И.П. Павлова,
г. Санкт-Петербург



Белоусов
Дмитрий Юрьевич
научный редактор журнала
генеральный директор ООО
«Центр фармакоэкономиче-
ских исследований», г. Москва



Ашихмин
Ярослав Игоревич
к.м.н., зам. ген. директора
по медицине Юсуповской
больницы, г. Москва



Батурин
Владимир Александрович
д.м.н., проф., зав. кафедрой
клинической фармакологии
СГМУ, г. Ставрополь



Белоусов
Юрий Борисович
д.м.н., проф., кафедра клини-
ческой фармакологии РНИМУ
им. Н.И. Пирогова, г. Москва



Верлан
Надежда Вадимовна
д.м.н., проф., зав. кафедрой
клинической фармакологии
ИГМАПО, г. Иркутск



Вольская
Елена Алексеевна
к.и.н., проректор по учебной
работе МГМСУ
им. А.И. Евдокимова, г. Москва



Гуревич
Константин Георгиевич
д.м.н., проф., зав. кафедрой
ЮНЕСКО «Здоровый образ
жизни — залог успешного
здоровья» МГМСУ
им. А.И. Евдокимова,
г. Москва



Звартау
Эдвин Эдуардович
д.м.н., проф., зав. кафедрой
фармакологии ПСПбГМУ,
г. Санкт-Петербург



Карпов
Олег Ильич
д.м.н., Представительство АО
«Санофи-Авентис групп»,
г. Москва



Кетова
Галина Григорьевна
д.м.н., проф., руководитель
НОЦ «Клиническая фармако-
логия» ГБОУ ВПО «Южно-
Уральский государственный
медицинский университет»



Крысанов
Иван Сергеевич
к.ф.н., медицинский институт
усовершенствования врачей
МГУПП, г. Москва



Морозова
Татьяна Евгеньевна
д.м.н., проф., зав. кафедрой
клинической фармакологии
и фармакотерапии ПМГМУ
им. И.М. Сеченова, г. Москва



Незнанов
Николай Григорьевич
д.м.н., проф., директор
Санкт-Петербургского научно-
исследовательского института
им. В.М. Бехтерева



Омельяновский
Виталий Владимирович
д.м.н., директор Центра
оценки технологий в здраво-
охранении Института
прикладных экономических
исследований РАНХиГС
при Президенте РФ, г. Москва



Спасский
Андрей Александрович
д.м.н., проф., кафедра клини-
ческой фармакологии РНИМУ
им. Н.И. Пирогова, г. Москва



Сычёв
Дмитрий Алексеевич
д.м.н., проф., зав. кафедрой
клинической фармакологии
МГМСУ им. А.И. Евдокимова,
г. Москва



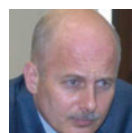
Ушкалова
Елена Андреевна
д.м.н., проф. кафедра общей
и клинической фармакологии
РУДН, г. Москва



Елисеева
Екатерина Валерьевна
д.м.н., проф., зав. кафедрой
общей и клинической фарма-
кологии с курсом ФПК и ППС
Владивостокского Государ-
ственного Медицинского
Университета, г. Владивосток



Фитилев
Сергей Борисович
д.м.н., проф., кафедра общей
и клинической фармакологии
РУДН, г. Москва



Фролов
Максим Юрьевич
к.м.н., кафедра клинической
фармакологии и интенсивной
терапии ВГМУ, г. Волгоград



Хохлов
Александр Леонидович
д.м.н., проф., зав. кафедрой
клинической фармакологии
ЯГМА, г. Ярославль



Чеберда
Алексей Евгеньевич
к.м.н., исполнительный дирек-
тор ООО «Центр фармако-
экономических исследова-
ний», г. Москва



Чельцов
Виктор Владимирович
д.м.н., проф., кафедра общей
и клинической фармакологии
РУДН, г. Москва



Явелов
Игорь Семенович
д.м.н., проф., кафедра клини-
ческой фармакологии РНИМУ
им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Экономический прогноз применения нового аналога инсулина гларгин при сахарном диабете 2 типа

Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Резюме. Для контроля сахарного диабета 2 типа (СД 2) проведено моделирование для определения экономических перспектив применения нового инсулина гларгин 300 ЕД/мл на основе данных литературы методом непрямого сравнения с инсулином детемир. Целью данного анализа являлось определение целесообразности государственного возмещения инсулина гларгин 300 ЕД/мл в условиях отечественной практики. Утилитарная стоимость инсулина гларгин 300 ЕД/мл выше, чем инсулина детемир за ЕД активности на 25,2%, согласно данным Государственного реестра предельных отпускных цен. Вместе с тем, эффективность инсулина гларгин по контролю СД 2 выше, чем для инсулина детемир (61,7% и 42,5% соответственно, ОШ 2,18, 95% ДИ 1,41-3,34; $p=0,01$). Кроме того, для инсулина гларгин характерно меньшее количество гипогликемических событий, меньшая необходимость в амбулаторном и стационарном лечении. Рассчитанный коэффициент эффективности затрат (CER), включающий годовую стоимость инсулинотерапии, потенциальных расходов на тяжёлые гипогликемии, амбулаторную и стационарную помощь, показал экономические преимущества инсулина гларгин (CER для инсулина гларгин 46 252,40 руб., для инсулина детемир — 76 681,01 руб.). С помощью моделирования подтверждена прогнозная экономическая целесообразность применения инсулина гларгин 300 ЕД/мл для эффективного контроля СД 2 и системы государственного возмещения, поскольку он не увеличивает бюджетные расходы на фармакотерапию. Необходимы проспективные сравнительные исследования для дальнейших экономических выводов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулин гларгин, фармакоэкономика, оценка медицинских технологий

The economic prognosis of the new analog of insulin glargine usage in diabetes mellitus type 2

Belousov D.U., Afanasyeva E.V.

LLC «Center of pharmacoeconomic research», Russian Federation, Moscow

Abstract. Modelling has been performed for evaluation of economic perspectives of new insulin glargine 300 IU/ml usage for diabetes mellitus type 2 (DM2) control based on literature analysis of non-direct comparison with insulin detemir. Evaluation of the reimbursement's reasonability for insulin glargine 300 IU/ml in clinical practice was the aim of this analysis. Utility cost of insulin glargine 300 IU/ml is higher than insulin detemir for 1 IU on 25,2% (according to Governmental Reestr of maximal manufacturers' prices). Meanwhile efficacy of insulin glargine on control of DM2 is higher than insulin detemir (61,7% and 42,5% accordingly, Odds Ratio 2,18, 95%CI 1,41-3,34; $p=0,01$). Besides that, insulin glargine had less amount of hypoglycemic events, less necessity for out-patients visits and hospitalizations. Calculated "cost-effective ratio" (CER), which has included annual insulins' cost, potential expenditures for severe hypo treatment, cost of medical aid for out-patients and in-patients has been more preferable for insulin glargine (CER for insulin glargine 46 252,40 RUR, for insulin detemir 76 681,01 RUR).

Conclusion: Modelling has confirmed the economic rationality of insulin glargine 300 IU/ml usage for effective DM2 control in governmental reimbursement system because budget expenditures will not increase (expert's conclusion). Prospective comparable trials in the future are important for economic evaluation.

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

Автор, ответственный за переписку:

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

Введение

Ответственность за выбор того или иного базального аналога инсулина для контроля сахарного диабета 2 типа (СД 2) лежит на специалисте, который должен учесть клинические особенности применения, вид препарата, дозировку, цену, а также взаимодействие с другими лекарственными препаратами. Различия в фармакодинамике и фармакокинетике базальных аналогов инсулина сказываются на дозировке препарата для компенсации заболевания. Это продемонстрировано в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (РККИ), построенных по принципу «лечение до цели», при сравнении инсулина гларгин и инсулина детемир. Было показано, что для одинаковой компенсации СД 2 необходимы большие суточные дозы инсулина детемир по сравнению с инсулином гларгин [1].

В этой связи, прямое сравнение утилитарных стоимостей препаратов не даёт ответа на вопрос об экономичности той или иной программы лечения в отрыве от его результатов. При этом следует отметить, что согласно зарубежной статистике, независимо от государственной или страховой системы возмещения за инсулин, программа инсулинотерапии с помощью гларгина стоит дешевле, нежели с использованием детемира. Так, в Испании, Венгрии, Аргентине, Германии, Великобритании в случае использования гларгина вместо детемира наблюдается экономия бюджета в 36—39% [2, 3].

Согласно российским и международным рекомендациям по терапии СД, инсулин является показанным методом терапии пациентов со значительной бета-клеточной недостаточностью, выраженной глюкозотоксичностью, непереносимостью и, наиболее часто, недостаточной эффективностью пероральной сахароснижающей терапии [4—6]. Основная доказательная база рекомендаций основана на том, что своевременно начатая инсулинотерапия обычно позволяет нормализовать углеводный обмен и, что особенно важно, контролировать гликемию на протяжении длительного времени. Подобное, своевременно начатое лечение при снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) приводит к статистически значимому снижению частоты микрососудистых осложнений, а, следовательно, обеспечивает длительную защиту органов-мишеней [7, 8]. При этом улучшается качество жизни пациента и снижается вероятность макрососудистых осложнений [9, 10].

Сложности титрации инсулинов на этапе подбора дозы часто связаны с недостаточно плавной фармакокинетикой препаратов или их недостаточной длительностью действия, что в конечном итоге может приводить к гипогликемическим осложнениям. Обычно инициация инсулинотера-

пии происходит на основании принципов расчёта дозировки на килограмм массы тела, в отдельных случаях доходя до показателей 2 ЕД/кг и выше. С увеличением дозировки инсулина, вводимого подкожно, увеличивается и объём инъекции. Это часто приводит к вариабельности абсорбции инсулина из подкожного депо, а, следовательно, наблюдается болезненность и дискомфорт в месте инъекции, «подтекание» инсулина из места инъекции [11].

Большинство исследователей предполагает, что использование базальных инсулинов с меньшей вариабельностью действия, более плавной фармакокинетической кривой и более продолжительным периодом действия может снизить риски гипогликемии, что будет способствовать улучшению гликемического контроля и снижению риска микро- и макрососудистых осложнений. Современные аналоговые базальные инсулины, такие как гларгин, детемир и деглудек имеют преимущества в виде более плавного фармакокинетического и фармакодинамического профиля и более стабильного высвобождения из подкожно-жировой клетчатки по сравнению с инсулином НПХ, что отражается в более качественном гликемическом контроле и меньшим риске гипогликемий [12].

Длительность действия в 24 ч для инсулина детемир довольно часто не достигается. Низкие дозировки препарата, которые наиболее часто используются в реальной клинической практике, не обеспечивают контроль гликемии в течение суток. А при повышении дозировки препарата для коррекции тощаковой / ночной гипергликемии отмечаются ночные гипогликемии [13]. У большинства пациентов с СД 2 инсулин детемир используется 2 раза в сутки [14, 15].

«Золотым стандартом» базальной инсулинотерапии считается инсулин гларгин. До последнего времени препарат использовался в концентрации 100 ЕД/мл (Лантус® СолоСтар®, производство ЗАО «Санофи-авентис Восток», Орловская область, Российская Федерация). В Российской Федерации зарегистрирован инновационный инсулин гларгин с концентрацией 300 ЕД/мл (Туджео СолоСтар®, Санофи, Германия), отличающийся ещё более плавным фармакокинетическим профилем и действием [16].

В Туджео СолоСтар равное с Лантусом СолоСтар количество единиц действия содержится в меньшем объёме раствора, что снижает объём вводимого препарата и площадь подкожного депо. Уменьшение площади поверхности подкожного депо обеспечивает более медленное и плавное высвобождение инсулина гларгин из преципитата, а также увеличение длительности действия препарата до 36 ч [16]. Так же как и после введения Лантуса, инсулин гларгин распадается на активные метаболиты (М1 и М2) [17—19].

Результаты сравнительных исследований инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина гларгин 100 ЕД/мл у пациентов с СД 2 типа в программе EDITION показали сопоставимость эффекта двух препаратов по показателю достижения гликемического контроля и преимущество гларгина 300 ЕД/мл в отношении риска ночных подтверждённых и тяжёлых гипогликемий, а также несколько меньшего набора массы тела [20—27].

Необходимо напомнить, что сердечно-сосудистая безопасность гларгина доказана в исследовании ORIGIN [28]. Инсулин гларгин, как и инсулин детемир, имеет преимущества по снижению риска гипогликемий по сравнению с инсулином НПХ. В этой связи использование базального инсулина с более длительным и более стабильным и плавным профилем действия может предложить для пациентов большее удобство и гибкость применения. А уверенность в более низком риске развития гипогликемических осложнений и предсказуемость сахароснижающего эффекта открывает больше возможностей для достижения целевых значений гликемии при применении Туджео СолоСтар®.

Сравнительная клинко-экономическая эффективность инсулина гларгин и инсулина детемир при СД 2

Несмотря на то, что в препаратах Лантус и Туджео действующим веществом является инсулин гларгин, эти препараты не являются непосредственно взаимозаменяемыми. Тем не менее, в инструкции по медицинскому применению препарата Туджео СолоСтар® отражено, что перевод на Туджео СолоСтар® с инсулина гларгин 100 ЕД/мл может быть проведён из расчёта единица за единицу активности [16]. В качестве обоснования данной гипотезы следует также принять во внимание, что площади под фармакокинетической кривой (AUC_{0-24} и AUC_{0-36}) инсулина гларгин U-100 и U-300 при введении в стационарном («steady-state») режиме в дозе 0,4 МЕ/кг не отличались статистически значимо (оценка терапевтического соотношения при 90% доверительном ин-

тервале) [29]. Поэтому для моделирования использована гипотеза о эквивалентности дозировок Туджео и Лантуса.

При сопоставлении эффективных доз инсулина гларгин и инсулина детемир следует, что для достижения равноэффективного контроля необходимы более высокие дозы инсулина детемир по сравнению с инсулином гларгин (табл. 1) [30]. В течение 52 нед больные СД 2 в дополнение к сопоставимой терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) получали инсулин гларгин один раз в сутки либо инсулин детемир два раза в сутки (55% от числа получавших препарат), либо инсулин детемир один раз в сутки (45%) [31]. Дозы инсулинов, рассчитанные на конец исследования, составили для гларгина 0,44 ЕД/кг, для детемира — 1,0 ЕД/кг и 0,52 ЕД/кг соответственно. Расчётные средние значения массы тела для группы пациентов, принимавших инсулин гларгин по окончании исследования, составили 91,1 кг, для детемира — 91,1 кг и 89,7 кг соответственно. Дозировка гларгина рассчитана как 40,08 ЕД ($0,44 \text{ ЕД/кг} \times 91,1 \text{ кг}$), а детемира как 71,09 МЕ ($0,52 \text{ ЕД/кг} \times 89,7 \text{ кг} \times 0,45 + 1,0 \text{ ЕД/кг} \times 91,1 \text{ кг} \times 0,55$). Следовательно, средняя расчётная суточная доза гларгина оказалась меньше, чем для детемира, на 31 ЕД.

Для нахождения средневзвешенной разницы в дозировках использована формула:

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

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

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

Таблица 1

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

№ п/п	Автор [ссылка]	Больные, n (% по отношению ко всем больным мета-анализа)	Длительность наблюдения, недель	Разница в суточной дозе детемир/гларгин, %	Дозировка детемира на 1 ЕД гларгина
1	Hollander P. et al. [32]	319 (13,6)	52	+39,0	1,390
2	Rosenstock J. et al. [31]	582 (25,0)	52	+77,2	1,772
3	Swinen S.G. et al. [33]	973 (41,8)	24	+75,9	1,759
4	Meneghini L. et al. [34]	457 (19,6)	26	+14,8	1,148
	Средневзвешенная разница в дозировках	2 331 (100)		+59,2	1,592

Пересчёт стоимости дозировок, полученных по итогам РККИ, с учётом цен на эти инсулины в России, показал следующее. Стоимость инсулина детемир (Левемир® ФлексПен®, 1 500 ЕД («Ново Нордиск А/С», Дания, упаковка ООО «Ново Нордиск», Россия) составляет 2 263,68 руб., а инсулина гларгин (Туджео СолоСтар®, 1 350 МЕ («Санофи-авентис Дойчланд ГмбХ», Германия, упаковка ЗАО «Санофи-авентис Восток», Россия) — 2 558,33 руб. (стоимость согласно Государственному Реестру предельных отпускных цен) [35]. Таким образом, стоимость 1 единицы для инсулина детемир (1,51 руб.) меньше, чем для инсулина гларгин (1,89 руб.). С учётом вышеописанной разницы в дозировках инсулинов для эффективного контроля диабета, стоимость эквивалентных доз инсулина детемир составля-

ет 2,40 руб. (1,592 ЕД × 1,51 руб.) против 1,89 руб. за 1 МЕ инсулина гларгин.

Данные, полученные для медицинских служб Канады, подтверждают отсутствие стоимостных преимуществ инсулина детемир, поскольку устанавливают следующие целевые ежедневные дозировки инсулина гларгин (по данным для препарата Лантус®) для однократного введения в сутки и инсулина детемир для двукратного — 47,2 ЕД и 80,4 ЕД соответственно [36]. При этом стоимость лечения осложнений одинакова для этих групп пациентов, а вот стоимости собственно инсулинотерапии существенно различаются. Так, программа лечения инсулином гларгин (прямые медицинские затраты) на 10,4% меньше, чем инсулином детемир (различные режимы введения). При проведении анализа чувствитель-

Таблица 2

Характеристики групп пациентов, включённых в программу

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

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

ности для 5-летнего и 10-летнего горизонтов анализа с уровнем дисконтирования в 3% подтверждены ценовые преимущества инсулина гларгин по сравнению с инсулином детемир (разница составляет 15,9% и 13,4% соответственно). Сходные данные получены в США по результатам мета-анализа 23 РККИ, где у больных СД 2, не получавших ранее инсулин, зафиксировано практически одинаковое снижение HbA_{1c} , но при этом для инсулина детемир понадобились большие дозировки [37].

В последнее время особое значение для принятия решения о возмещении стоимости лекарственных препаратов придаётся исследованиям реальной практики назначений, в которых определяется собственно клинко-экономическая составляющая эффективности фармакотерапии, в том числе и в эндокринологии. Анализ медицинских технологий позволяет выявить наименее затратные (но в то же время эффективные) из них и рекомендовать оплачивать именно их. Мета-анализ исследований реальной практики лечения СД 2, проведённый за рубежом, подтвердил экономическую целесообразность

применения инсулинов гларгин и детемир, несмотря на их более высокую стоимость по сравнению с другими антидиабетическими средствами [38].

В 2012 г. осуществлена ретроспективная клинико-экономическая оценка реальной практики назначений инсулинов гларгин и детемир у больных СД 2 [39]. В анализ был включён 601 пациент, из них 298 (49,6%) получали инсулин гларгин (Лантус®) один раз в сутки и 303 (50,4%) — инсулин детемир один (36,3%) или два раза (63,7%) в сутки. Наблюдение осуществлялось в течение 12 мес. Эффективность лечения определялась в т.ч. долей пациентов, достигших компенсации через 12 мес. после инициации инсулинотерапии, получающих инсулин гларгин или инсулин детемир. Критерием компенсации (эффективности) СД 2 было выбрано достижение целевых индивидуализированных уровней HbA_{1c} , согласно критериям Консенсуса Российской Ассоциации Эндокринологов (на основании разделения больных по возрасту и риску гипогликемии) [40].

Группы были сходными по половозрастному составу, длительности заболевания и количеству диа-

Таблица 3

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

№ п/п	Параметр	Инсулин гларгин (1 350 МЕ)	Инсулин детемир (1 500 МЕ)
1	Стоимость упаковки, руб. [35]	2 558,33	2 263,68
2	Стоимость 1 ЕД, руб.	1,89	1,51
3	Средняя суточная доза, ЕД	31,3	34,4
4	Стоимость средней суточной дозы, руб.	59,16	51,94
5	Стоимость инсулинотерапии, руб./пациент/год	21 593	18 960
6	Стоимость тяжёлой гипогликемии, руб.	22 315 [41]	
7	Количество тяжёлых гипогликемий, больной/год	0,003	0,18
8	Стоимость тяжёлых гипогликемий, руб./больной/год	66,94	4 016
9	Медиана амбулаторных посещений, раз/год/больной	3	4
10	Стоимость амбулаторного посещения, руб.	1 005,0 [42]	
11	Стоимость всех амбулаторных посещений врача, руб./больной/год	3 015	4 020
12	Стоимость вызова скорой и неотложной помощи, руб. [39]	1 747,7	
13	Количество вызовов скорой и неотложной помощи, раз/больной/год	0,03	0,03
14	Стоимость вызова скорой и неотложной помощи, руб./больной/год	52,43	52,43
15	Стоимость госпитализации, руб./койко-день [42]	22 815 (тариф) на 14 дней — 1 629,6 руб. за день	
16	Количество дней госпитализации за год	670	979
17	Стоимость госпитализаций, руб.	1 091 832	1 595 378
18	Стоимость госпитализаций, руб./больной/год	3 855	5 541
19	Прямые медицинские затраты (п.5 + п.8 + п.11 + п.14 + п.18), руб./больной	28 537,73	32 589,43
20	Эффективность, %	61,7*	42,5
21	CER, руб.	46 252,40	76 681,01

Примечание: * — достоверность различий между группами $p < 0,01$; CER — показатель эффективности затрат.

гностированных осложнений СД 2 к моменту начала анализа (табл. 2). Дозы инсулинов по истечении 12 мес. лечения существенно не различались. Вместе с тем, общее количество пациентов, достигших компенсации на инсулине гларгин, составило 184 чел. (61,7% больных в группе), а в группе пациентов, получавших инсулин детемир, — 129 чел. (42,5% больных). Различия в эффективности между группами инсулина гларгин и инсулина детемир были статистически значимы (ОШ 2,18, 95% ДИ 1,41—3,34; $p=0,01$).

Экономический анализ, проведённый по результатам эффективности двух инсулинов, выявил преимущество инсулина гларгин перед инсулином детемир. Показатель эффективности затрат (CER), рассчитанный как отношение прямых медицинских затрат к эффективности (табл. 3), подтвердил, что при условии практически равных дозировок двух препаратов инсулин гларгин имеет лучшие экономические показатели в сравнении с инсулином детемир за период наблюдения 12 месяцев.

Для подтверждения этого вывода был проведён двусторонний анализ чувствительности с попеременным изменением стоимости или эффективности с шагом в 25%. Оказалось, что различия в показателе

CER при изменении либо стоимости, либо эффективности между этими двумя инсулинами несущественны, поскольку крайние значения диапазонов пересекаются (рис. 1).

Результаты наблюдательного исследования перевода больных СД 2 с инсулина детемир на инсулин гларгин (Лантус®) при одинаковых дозировках (31,8 ЕД/сут и 30,4 ЕД/сут, соответственно) свидетельствуют о разной эффективности этих препаратов у 770 больных, лечившихся в 185 центрах Российской Федерации [43]. После перевода на инсулин гларгин через 6 мес. доля больных с уровнем $HbA_{1c} < 7\%$ составила 46,5%. При этом гипогликемии были у 10,8% больных, в то время как инсулин детемир приводил к гипогликемическим состояниям в 34,0% случаев.

Таблица 4

Экономическое сравнение инсулина гларгин и инсулина детемир в группе риска

Параметр	Инсулин гларгин (через 6 мес. после перевода)	Инсулин детемир (до перевода на гларгин)
Всего, n	385	385
Количество компенсированных, n	225*	70
Эффективность (% больных, достигших компенсации в соответствии с критериями РАЭ)	40,26*	18,18
Средняя доза, МЕ/сут	29,8	31,9
Стоимость 1 МЕ, руб.	1,89	1,51
Стоимость в день, руб.	56,32	48,17
Показатель «стоимость/эффект», руб./сут	139,89	264,96
NNT	2,48	5,50
Эффективность вложений	1,41	0,22

Примечание: * — за исключением больных, имевших целевые уровни компенсации до переключения на инсулин гларгин; NNT — Number Needed to Treat — количество больных, которое необходимо пролечить, чтобы добиться одной компенсации СД 2 типа).

Дополнительный анализ, проведённый в группе риска (385 чел. — пациенты с СД 2 типа, имевшие гипогликемии в анамнезе, а также лица старше 60 лет), по критериям компенсации РАЭ, дал следующие результаты. Больные, получавшие до переключения инсулин детемир, имевшие склонность к гипогликемиям (тяжёлые и доказанные симптоматические более трёх за 3 мес.), составили группу из 89 чел. Из них 9 чел. среднего возраста (40—59 лет) имели целевые уровни HbA_{1c} в диапазоне $>7,0\%$

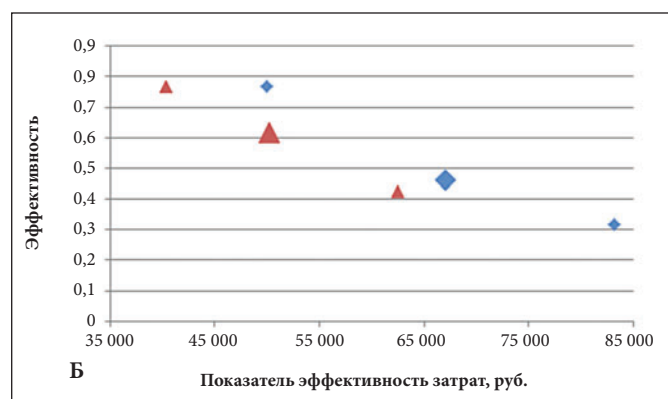
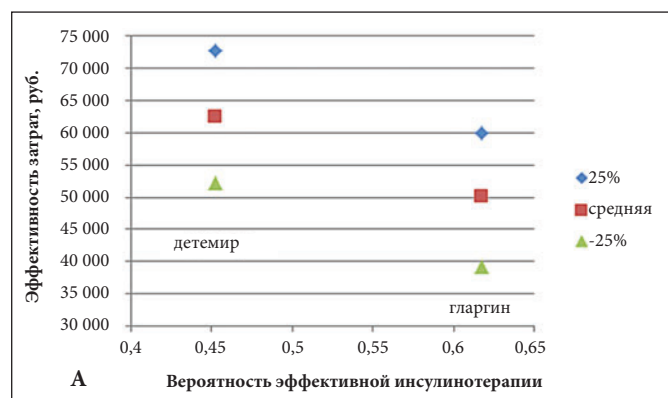


Рис. 1. Результаты анализа чувствительности

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

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

и <7,5%, и ещё 12 больных пожилого возраста (60 лет и старше) — с уровнем HbA_{1c} <8,0%; в среднем эффективность инсулина детемир в этой группе больных составила 23,6%. После перевода на инсулин гларгин в этой группе больных достижение целевого уровня HbA_{1c} составило 68,5% (исключая тех, у кого целевые уровни были достигнуты уже на инсулине детемир).

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

Суммарные результаты представлены в табл. 4. Эффективность инсулина гларгин оказалась статистически значимо выше (ОШ=6,32, 95% ДИ 4,55–8,79, $p=0,01$), чем при применении инсули-

на детемир, причём различий в дозировках этих препаратов не выявлено. Вследствие разной клинической эффективности рассматриваемых технологий лечения применён анализ эффективности затрат (CEA — cost-effective analysis), который продемонстрировал экономические преимущества применения инсулина гларгин в рассматриваемых дозировках. Прогнозные затраты на достижение одной компенсации СД 2 рассчитаны на основании параметра NNT (Number Needed to Treat) по следующей формуле:

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

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

Существенное внимание уделяется вопросу снижения риска осложнений СД 2, являющимся основным фактором смертности при этом заболе-

Таблица 5

Средние годовые затраты на пациента с СД 2 в зависимости от используемого инсулина и достижения целевых значений HbA_{1c} (тыс. руб.) [43]

Параметры		Гларгин			Детемир			NPH (изофан)		
		HbA_{1c} в норме	HbA_{1c} выше нормы	Вся группа	HbA_{1c} в норме	HbA_{1c} выше нормы	Вся группа	HbA_{1c} в норме	HbA_{1c} выше нормы	Вся группа
Всего прямые медицинские затраты		63,3	84,2	73,4	93,6	64,8	77,1	60,5	72,4	67,6
В том числе обусловленные оказанием медицинской помощи в связи с СД	Инсулиноterapia	31,6	30,4	31,0	21,4	20,4	20,8	12,1	12,3	12,2
	Пероральная сахароснижающая терапия	3,2	3,4	3,3	10,0	4,8	7,0	1,5	2,5	2,1
	Посещения диabetолога/эндокринолога	2,8	3,9	3,3	4,5	3,9	4,1	3,1	3,1	3,1
	Госпитализации в связи с СД	0,0	8,2	3,9	0,0	0,0	0,0	0,0	16,0	9,5
	<i>Итого в связи с СД</i>	37,6	45,9	41,6	35,9	29,0	32,0	16,6	33,9	26,9
В том числе обусловленные оказанием медицинской помощи в связи с осложнениями СД	ЛП в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями	6,0	6,3	6,2	5,8	6,7	6,3	6,1	5,1	5,5
	Посещения других специалистов	1,8	2,1	2,0	3,9	2,2	3,0	3,0	1,9	2,3
	Госпитализации в связи с осложнениями СД	17,8	29,4	23,4	48,0	26,5	35,7	34,0	30,6	32,0
	СМП	0,0	0,4	0,2	0,0	0,4	0,2	0,8	0,8	0,8
	<i>Итого в связи с осложнениями СД</i>	25,7	38,3	31,8	57,7	35,8	45,2	43,9	38,5	40,7
Прямые немедицинские затраты		9,7	14,5	12,0	2,2	24,7	15,0	18,5	22,7	21,0
Непрямые затраты		10,9	16,2	13,5	10,0	15,7	13,3	6,6	15,4	11,8
Итого все затраты на пациента за год		84,0	115,0	98,9	105,8	105,2	105,5	85,6	110,5	100,4

вании. Результаты фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализов в нашей стране показывают, что при использовании инсулина гларгин общие (прямые и непрямые медицинские и непрямые немедицинские) затраты ниже, чем при лечении инсулином детемир, на 20% [44]. При этом затраты на инсулин гларгин вследствие большей утилитарной стоимости 1 МЕ были закономерно выше (табл. 5). Тем не менее, общая стоимость программы лечения инсулином гларгин по этим оценкам была ниже, чем таковая при использовании для этих целей человеческого инсулина и инсулина детемир.

Учитывая вышеизложенный анализ, есть основания полагать, что применение нового инсулина Туджео СолоСтар®, обладающего рядом преимуществ перед препаратом Лантус®, при условии пересчёта дозы из расчёта единица за единицу активности позволит обеспечить ещё более эффективное и безопасное лечение сахарного диабета в сочетании с экономическими преимуществами.

Для подтверждения полученных теоретических данных необходимо проведение проспективного сравнительного исследования инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина детемир в условиях реальной отечественной практики.

Основные выводы

1. По результатам фармакоэкономического моделирования Туджео СолоСтар® может иметь отчётливые экономические преимущества перед инсулином детемир при назначении больным СД 2 типа.
2. При замене препарата Лантус® СолоСтар® на Туджео СолоСтар® не ожидается дополнительных расходов бюджета.
3. При применении инсулина Туджео СолоСтар® возможно снижение общих расходов на лечение осложнений СД 2 типа в сравнении с инсулином НПХ и инсулином детемир вследствие меньших затрат на лечение осложнений сахарного диабета, что важно для системы государственного возмещения расходов на лечение.

Ограничения анализа

Анализ выполнен на основании предположения об эквивалентности (равной эффективности) дозировок инсулинов гларгин 100 ЕД/мл и 300 ЕД/мл при расчёте единица за единицу активности. В реальной практике в некоторых случаях индивидуально подобранные дозировки инсулинов гларгин 100 ЕД/мл и 300 ЕД/мл могут различаться.

Литература

1. Колбин А.С. Фармакоэкономическое сравнение базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа. // Качественная Клиническая Практика. 2011;1:92—96.
2. Pscherer S., Dietrich E.S., Dippel F.W., Neilson A.R. Comparison of one-year costs of type 2 diabetes treatment with insulin glargine or insulin detemir in a basal supported oral therapy (BOT) in Germany. // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2010;48:129—137.
3. Guisasaola A., Llorente C., Rubio-Terres C. Cost analysis of type 2 diabetes mellitus treatment with glargine insulin or detemir insulin in Spain. // Rev Esp Econ Salud. 2007; 6: 304—310.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Изд. 7-е. Ред. И.И. Дедов, М.В. Шестакова. // Сахарный диабет. 2015; 18 (1S): 1—112.
5. Standards of Medical Care in Diabetes—2015 Abridged for Primary Care Providers // Clin. Diabetes. 2015; 33: 97—111.
6. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2015; 38: 140—149.
7. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // BMJ. 2000; 321:405—412.
8. DCCT. Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the Diabetes Control and Complications Trial // JAMA. 1996; 276: 1409—1415.
9. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // JAMA. 1999; 281: 2005—2012.
10. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes // N.Engl.J.Med. 2008; 359:1577—1589.
11. Riddle M.C., Rosenstock J., Gerich J. The treat-to-target trial randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients // Diabetes Care. 2003; 26: 3080—3086.
12. Owens D.R., Matfin G., Monnier L. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: What progress have we made? // Diabetes Metab Res Rev. 2014; 30 (2): 104—119.
13. Porcellati F., Rossetti P., Busciantella N.R. et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs Glargine and Detemir at steady state in Type 1 Diabetes a double-blind, randomized, crossover study // Diabetes Care. 2007; 30: 2447—2452.
14. Abali S., Turan S., Atay Z. et al. Higher insulin detemir doses are required for the similar glycemic control: comparison of insulin detemir and glargine in children with type 1 diabetes mellitus // Pediatr. Diabetes. 2015; 16: 361—366.
15. Bryant G.A., McDanel D.L., Horner K.E. et al. Evaluation of dosing and clinical outcomes in patients undergoing conversion of insulin glargine to insulin detemir // Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther. 2013; 33: 56—62.
16. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Туджео СолоСтар [http://grls.rosminzdrav.ru, обращение к ресурсу 02.08.2016].
17. Steintraesser A., Schmidt R., Bergmann K. et al. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml // Diabetes Obes. Metab. 2014; 16: 873—876.
18. Becker R.H., Dahmen R., Bergmann K. et al. New insulin glargine 300 units·mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units·mL⁻¹ // Diabetes Care. 2015; 38: 637—643.
19. Becker R.H.A., Nowotny I., Teichert L. et al. Low within-and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml // Diabetes Obes. Metab. 2015; 17: 261—267.

20. Home P.D., Bergenstal R.M., Bolli G.B. et al. New insulin glargine 300 units/ml versus glargine 100 units/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4) // *Diabetes Care*. 2015; 38: 2217–2225.
21. Riddle M.C., Yki-Järvinen H., Bolli G.B. et al. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension // *Diabetes Obes. Metab.* 2015; 17: 835–842.
22. Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstal R.M. et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). // *Diabetes Obes. Metab.* 2015; 17: 386–394.
23. Ritzel R., Roussel R., Bolli G.B. et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2015; 17: 859–867.
24. Yki-Järvinen H., Bergenstal R., Ziemien M. et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2) // *Diabetes Care*. 2014; 37: 3235–3243.
25. Riddle M.C., Bolli G.B., Home P.D. et al. Efficacy and safety of flexible versus fixed dosing intervals of insulin glargine 300 U/mL in people with Type 2 Diabetes // *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2016; 18 (4): 252–257.
26. Riddle M.C., Bolli G.B., Ziemien M. et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1) // *Diabetes Care*. 2014; 37: 2755–2762.
27. Frier B.M. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008; 24: 87–92.
28. The ORIGIN trial investigators et al. Basal insulin glargine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: results of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial // *Diabetologia*. 2014; 57 (7): 1325–1331.
29. Becker R.H., Dahmen R., Bergmann K. et al. New insulin glargine 300 Units · mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL⁻¹, *Diabetes Care*. 2015 Apr; 38 (4): 637–43.
30. Wallace J.P., Wallace J.L., McFarland M.S. Comparing dosing of basal insulin analogues detemir and glargine is it really unit-per-unit and dose-per-dose? // *Ann Pharmacother.* 2014; 48 (3): 361–368.
31. Rosenstock J., Davies M., Home P.D. et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2008; 51 (3): 408–416.
32. Hollander P., Cooper J., Bregnhøj J. et al. A 52-week, multinational, open-label, parallel group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes // *Clin Ther.* 2008; 30: 1976–1987.
33. Swinnen S.G., Snoek F.J., Dain M.P. et al. Rationale, design, and baseline data of the insulin glargine (Lantus) versus insulin detemir (Levemir) Treat-To-Target (L2T3) study: A multinational, randomized noninferiority trial of basal insulin initiation in type 2 diabetes // *Diabetes Technol Ther.* 2009; 11 (11): 739–773.
34. Meneghini L., Kesavadev J., Demissie M. et al. Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15 (8): 729–736.
35. <http://grls.rosminzdrav.ru>, обращение к ресурсу 10.08.2016
36. Guillermin A.-L., Samyshkin Y., Wright D. et al. Modeling the lifetime costs of insulin glargine and insulin detemir in type 1 and type 2 diabetes patients in Canada: a meta-analysis and a cost-minimization analysis. *J. Med. Econ.* 2011; 14, 207–216.
37. Dailey G., Admane K., Mercier F., Owens D. Comparing Insulin Glargine (GLAR) with Insulin Detemir (DET)-effects of A1c lowering on weight change and insulin dose in patients (pts) with Type 2 Diabetes (T2D) // *Diabetes*. 2009; 58: A128.
38. Pollock R., Erny-Albrecht K., Kalsekar A. et al. Long-acting insulin analogs: a review of ‘real-world’ effectiveness in patients with type 2 diabetes // *Curr. Diabetes Rev.* 2011; 7, 61–74.
39. Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К. Клинико-экономический анализ базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа в условиях реальной практики // *Качественная Клиническая Практика*. 2012; 2: 22–32.
40. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и соавт. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный Диабет*. 2011; 1: 95–105.
41. Колбин А.С., Мосилян А.А., Курылев А.А. и соавт. Клинико-экономический анализ ликсисенатида при сахарном диабете 2 типа // *Качественная клиническая практика*. 2015; 4: 53–64.
42. Постановление Правительства Российской Федерации №1382 от 19 декабря 2015 г «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год» [<http://consultant.ru>]
43. Глинкина И.В. LOTUS2: Наблюдательное исследование эффективности и безопасности терапии инсулином гларгин (лантус) в повседневной клинической практике у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, не достигших целевого гликемического контроля на терапии инсулином детемир // *Проблемы Эндокринологии*. 2013; 59: 25–31.
44. Дедов И.И., Омеляновский В.В., Шестакова М.В. и соавт. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации // *Сахарный диабет*. 2016; 1: 30–43.

Фармакоэкономический анализ применения препарата Ксеомин® для лечения пациентов с фокальной дистонией

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

¹ — кафедра общей и клинической фармакологии РУДН, г. Москва

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

Резюме. Фокальные дистонии — это обширная группа неврологических синдромов различного генеза, характеризующаяся продолжительными или переменными мышечными сокращениями, спазмами, повторяющимися движениями и стойкими патологическими позами (что в свою очередь зачастую приводит к развитию болевого синдрома). Большое влияние на качество жизни и трудоспособность оказывают такие фокальные дистонии, как блефароспазм (БСП) и цервикальная дистония (ЦД). Для лечения данной патологии наибольшую эффективность демонстрирует введение препаратов ботулотоксина в мышцы, вовлечённые в патологический процесс. На настоящий момент на рынке получили распространение три препарата ботулотоксина: онаботулотоксин А (Ботокс®), инкоботулотоксин А (Ксеомин®), аоботулотоксин А (Диспорт®). Высокое сходство данных препаратов в плане эффективности и переносимости, а также большое влияние, оказываемое блефароспазмом и цервикальной дистонией на качество жизни и трудоспособность пациентов, делают актуальным вопрос о фармакоэкономических показателях данных лекарственных средств в условиях Российской Федерации, чему и посвящено настоящее исследование. *Цель.* Оценить сравнительные фармакоэкономические характеристики терапии БСП и ЦД препаратом инкоботулотоксин А по сравнению с препаратами онаботулотоксин А и аоботулотоксин А в условиях здравоохранения РФ. *Методология.* Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции российской государственной системы здравоохранения в рамках системы обязательного медицинского страхования, а также общественного интереса в целом (включая влияние бремени заболевания на ВВП). Горизонт моделирования составил 5 лет. В качестве источника данных о безопасности и клинической эффективности использованы результаты рандомизированных клинических исследований, в которых изучалась эффективность, безопасность и переносимость сравниваемых препаратов ботулотоксина при терапии дистонических расстройств. Численность симулируемых групп составила 1 000 человек. Разработана комплексная модель, в рамках которой изначально было построено «дерево принятия решений» и группы разделены на когорты по признаку продолжительности клинического эффекта. Затем данные были включены в модель Маркова, с использованием которой проведён расчёт затрат системы здравоохранения и исходов лечения. Длина цикла в модели Маркова составила 1 неделю. Критерием клинической эффективности было выбрано число дней, проведённых пациентом в состоянии ремиссии в среднем, так как эта конечная точка отражает как важнейший клинический результат лечения, так и наиболее значимый социальный исход исследуемой терапии. По результатам моделирования были выполнены следующие виды фармакоэкономического анализа: минимизации затрат, «влияния на бюджет». Устойчивость результатов была верифицирована путём однофакторного анализа чувствительности. *Результат.* Снижение прямых затрат на терапию 1 пациента в среднем за год при применении Ксеомина® составило 26,5 и 19,7% в сравнении с Ботоксом® и Диспортом®, соответственно, препарат продемонстрировал значительное преимущество в рамках анализа минимизации затрат (горизонт моделирования — 5 лет) для показания ЦД и БСП как по сравнению с Ботоксом® (суммарная экономия на 1 пациента — 123 180 руб. (9,7%) и 64 107 руб. (6,1%), соответственно), так и по сравнению с Диспортом® (84 019 руб. (6,8%) и 43 726 руб. (4,2%), соответственно). Анализ чувствительности подтвердил устойчивость результатов. При анализе «влияния на бюджет» был смоделирован сценарий постепенного перехода пациентов с применения препарата Диспорт® на препарат Ксеомин® (соотношение доз 3:1). Показано, что использование Ксеомина® сопряжено с экономией бюджетных средств, при этом самое значительное снижение бюджетного бремени достигается при переходе на лечение Ксеомином® пациентов, страдающих ЦД (экономия затрат бюджета составила 1,37% в пределах двухгодичного горизонта аналитического сценария, что составляет более 71 млн руб.). *Вывод.* Применение Ксеомина® позволяет снизить прямые затраты системы здравоохранения. Выполненный анализ продемонстрировал, что при переводе пациентов с препарата Диспорт® на Ксеомин® в условиях государственной системы здравоохранения происходит снижение бюджетного бремени, наиболее выражен-

ное для пациентов, страдающих ЦД. Полученный результат свидетельствует о высокой фармакоэкономической целесообразности применения Ксеомина® в системе государственного здравоохранения РФ.

Ключевые слова: блефароспазм, цервикальная дистония, ботулотоксин, Ксеомин, Диспорт, Ботокс, фармакоэкономика, анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет

Pharmacoeconomic analysis of Xeomine® for treatment patients with focal dystonia

Zyryanov S.K.¹, Belousov D.U.², Cheberda A.E.²

¹ — Peoples' Friendship University of Russia, Department of general and clinical pharmacology, Russian Federation, Moscow

² — LLC «Center for pharmacoeconomics research», Russian Federation, Moscow

Abstract. Focal dystonia is a large group of diverse neurological syndromes characterized by significant muscular contractions, spasms, repetitive movements, and persistent pathological poses (which in turn often causes pain syndrome). Blepharospasm (BSP) and cervical dystonia (CD) are two focal dystonias that have a particularly strong impact upon patient's quality of life (QoL) and work performance. The most effective treatment for these syndromes is injection of botulinum toxin into the affected muscles. Currently there are three notable botulinum toxin drugs on the market — onabotulinumtoxinA (Botox®), incobotulinumtoxinA (Xeomin®), abobotulinumtoxinA (Dysport®). Their notable similarity in terms of safety and effectiveness, as well as severity of impact BSP and CD have on patient's QoL confer considerable importance to performing proper pharmacoeconomic assessment of the relative benefits of these drugs, which is the subject of current effort. *Aim.* To perform the pharmacoeconomic analysis (PHe) of therapy using onabotulinumtoxinA, incobotulinumtoxinA, abobotulinumtoxinA of patients suffering from BSP or CD within context of Russian healthcare. *Methodology.* This PHe research effort is conducted perspective of Russian Healthcare system, as well as generalized budgetary interest (including GDP impact of the disease). The time horizon for this research was 5 years. Comparator drugs were Xeomin®, Dysport®, Botox®. Randomized controlled clinical trials investigating safety and efficacy of these were used as data source on safety and efficacy. Each simulated cohort consisted of 1 000 patients. A complex PHe model consisting of a "decision tree" (break cohorts down into subgroups depending on estimated duration of therapeutic effect) was developed. The subgroups were then directed into a Markov model for evaluating treatment outcomes proper was constructed. Cycle length for the Markov component of the model was set at 1 week. Length of time patients spend in state of clinical remission was chosen as effectiveness criterion because this endpoint is both most clinically relevant and constitutes the main social impact of investigated medical intervention. The results of this modelling effort were used to perform cost-minimization analysis (CMA), budget impact analysis (BIA). Result stability was confirmed by performing sensitivity analysis (SA). *Result.* Reduction in direct costs by 1 patient on average over 1 year of therapy using Xeomin® has been 26,5% and 19,7% compare Botox® and Dysport® respectively. Xeomin® has demonstrated significant benefit during CMA for both indications (CD and BSP), dominating against Botox® (the savings over 5 years by 1 patient 123 180 rub. (9,7%) and 64 107 rub. (6,1%), respectively) and against Dysport® (84 019 rub. (6,8%) and 43 726 rub. (4,2%), respectively). SA confirms result robustness. To perform BIA a complex analytical scenario was constructed. Within that scenario, market fraction of Dysport® was reduced gradually over the course of 2 years and the patients discontinuing Dysport® were moved to Xeomin® (ratio 3:1). This scenario has indicated that a move to Xeomin® is associated with reduction in budgetary burden, with most significant budget economy happening when patients suffering from CD are moved to Xeomin® (according to BIA the savings from moving to Xeomin® constituted 1,37% thus exceeding 71 million rub.). *Conclusion.* Use of Xeomin® is associated with reduction in direct costs for Russian healthcare system. Analysis indicates that discontinuing Dysport® in favor of Xeomine within context of governmental healthcare would result in reduction of budgetary burden. These results suggest that Xeomine® is highly pharmacoeconomically expedient within context of Russian healthcare system.

Keywords: blepharospasm, cervical dystonia, botulinum toxin, Xeomine, Dysport, Botox, pharmacoeconomics, cost-minimization analysis, budget impact analysis

Автор, ответственный за переписку:

Чеберда Алексей Евгеньевич — к.м.н., MBA, зам. ген. директора ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: aecheberda@healthconomics.ru; www.HealthEconomics.ru

Введение

Фокальные дистонии (ФД) — это обширная группа неврологических синдромов различного генеза, характеризующаяся продолжительными или переменными мышечными сокращениями, спазмами, повторяющимися движениями, с возможным возникновением патологических поз, что в свою очередь зачастую приводит к развитию болевого синдрома [7, 20, 21, 23, 40, 42].

В зависимости от тяжести течения и локализации, ФД оказывают существенное влияние на качество жизни и социальную активность пациента и при отсутствии адекватного лечения могут приводить к утрате трудоспособности [6, 13]. Хотя фокальная дистония может развиваться симптоматически в рамках другого неврологического расстройства (например, болезнь Паркинсона), возможно также идиопатическое течение, при этом в обоих случаях пациенты, как правило, нуждаются в назначении

лечения, направленного на устранение патологических мышечных сокращений и коррекцию симптомов ФД (в случае идиопатической фокальной дистонии это является единственным возможным терапевтическим подходом) [7, 22, 40, 41].

Распространённость различных форм дистонии в популяции составляет 15—30 на 100 тыс населения, при этом наибольшее влияние на качество жизни и трудоспособность населения оказывают такие формы ФД как блефароспазм и цервикальная дистония [7, 13, 40, 41].

Цервикальная дистония (ЦД) представляет собой одну из самых распространённых форм ФД, поражает область шеи, приводит к патологической позе, при которой пациент не в состоянии держать голову прямо, что оказывает очень существенное влияние на качество жизни и приводит к потере трудоспособности, что усугубляется частым возникновением болевого синдрома [7, 20, 21, 22, 40, 41].

Блефароспазм (БСП) представляет собой разновидность ФД, выражающуюся в спонтанных непроизвольных клонико-тонических или тонических сокращениях периорбитальных лицевых мышц, что приводит к нарушениям зрения и затруднениям при установлении межличностных контактов (хотя данное состояние, как правило, не сопровождается болевым синдромом, оно приводит к существенному снижению качества жизни, нарушению трудоспособности и социальной дезадаптации) [7, 20, 21, 22, 40, 41].

Хотя лечение различных ФД может проводиться с применением широкого спектра препаратов (возможно достижение улучшения при использовании клоназепама, баклофена, а также нейролептических препаратов), терапевтическим вмешательством первой линии, обладающим доказанной эффективностью как для ЦД, так и для БСП, является введение препаратов ботулотоксина в мышцы, вовлеченные в патологический процесс [7, 22, 40].

Препараты ботулотоксина позволяют быстро устранить проявления ЦД и БСП, восстанавливая качество жизни и трудоспособность пациентов, обладают приемлемой переносимостью, для достижения стойкой ремиссии необходимы регулярные повторные инъекции и соблюдение режима дозирования [7, 22, 40, 41].

На настоящий момент на рынке получили распространение три препарата ботулотоксина: онаботулотоксин А (Ботокс®) [BoNTA-Ona], инкоботулотоксин А (Ксеомин®) [BoNTA-Inco], аоботулотоксин А (Диспорт®) [BoNTA-Abo]. Хотя все препараты ботулотоксина обладают принципиально одинаковым механизмом действия, связанным с блокадой выброса ацетилхолина в нервно-мышечных окончаниях двигательных нервов, а также в других холинергические синапсах [2, 14, 40, 41], между ними имеется ряд биохимических различий, что оказывает влияние на дозировку и режим введения. Онаботулотоксин А и

аоботулотоксин А находятся в комплексе с гемагглютинином (молекулярная масса 900 кД), что увеличивает риск формирования нейтрализующих антител и возникновения вторичной резистентности [22, 32, 40, 41]. В отличие от вышеперечисленных препаратов, инкоботулотоксин А не содержит комплексующих белков, что позволяет снизить вероятность формирования нейтрализующих антител, обеспечить возможность более гибкого дозирования [7, 15, 26, 42]. Эквивалентные в плане эффективности и безопасности результаты достигаются при следующем соотношении доз: BoNTA-Ona: BoNTA-Inco: BoNTA-Abo — 1:1:3 (4) [25, 28, 30, 31, 39—41].

Препараты ботулотоксина являются 1-ой линией терапии ЦД и БСП, оказывающих значительное влияние на качество жизни и трудоспособность пациентов, что делает особенно актуальным вопрос о фармакоэкономических показателях данных лекарственных средств в условиях Российской Федерации, чему и посвящено настоящее исследование.

Цель исследования

Оценить сравнительные фармакоэкономические характеристики терапии блефароспазма и цервикальной дистонии препаратом инкоботулотоксин А (Ксеомин®) по сравнению с препаратами онаботулотоксин А (Ботокс®) и аоботулотоксин А (Диспорт®) в условиях здравоохранения РФ.

Задачи исследования

1. Определить современные подходы к лечению пациентов с фокальными дистониями (БСП и ЦД).
2. Провести информационный поиск результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) об эффективности современных методов лечения ЦД и БСП.
3. Провести информационный поиск проведённых фармакоэкономических исследований лекарственных средств, используемых для лечения данных нозологий.
4. Оценить сравнительную эффективность и безопасность исследуемых препаратов.
5. Провести фармакоэкономический анализ применения лекарственных средств путём моделирования с использованием следующих анализов: затрат, минимизации затрат, «влияния на бюджет», чувствительности полученных результатов.

Методология исследования

Настоящее фармакоэкономическое исследование осуществлялось в соответствии с действующим отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования», применяемым в РФ [8]. При проведении исследования была использована следующая

методологическая схема: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержек); определение критериев безопасности; выбор исходов; проведение анализа затрат; анализа минимизации затрат, анализа чувствительности; анализа «влияния на бюджет», формирование выводов и рекомендаций.

Методология исследования предполагала проведение поиска научных публикаций, посвящённых РКИ, а также включающих данные сетевых мета-анализов и систематических обзоров применения препаратов ботулотоксина у больных с ЦД и БСП. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевым словам были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «botox», «botulinumtoxin», «xeomin», «blepharospasm», «cervical», «dystonia», «dysport» и другие.

Критерии включения. В анализ вошли публикации, в которых описывались РКИ, изучавшие эффективность и безопасность применения препаратов сравнения для лечения БСП и ЦД.

Критерии исключения. В анализ не вошли исследования, целью которых была только сравнительная экономическая оценка методов терапии ЦД и БСП.

Целевой популяцией были пациенты старше 18 лет с БСП и/или ЦД различного генеза.

Число анализируемых пациентов: в каждой моделируемой альтернативной группе по 1 000 больных.

Перспектива анализа. Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции государственной системы здравоохранения РФ в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС), а также общественного интереса в целом, включая влияние бюджетного бремени заболевания на валовой внутренний продукт (ВВП).

Основной аудиторией являются клинические фармакологи, неврологи, организаторы здравоохранения, специалисты по экономике здравоохранения.

Временной горизонт. Исследование охватывает период назначения альтернативных схем терапии в течение 5 лет. Значительная величина горизонта моделирования была выбрана для максимально полного отражения влияния бремени заболевания на бюджет государства в целом и на систему ОМС.

Исследуемые препараты. В рамках данного фармакоэкономического анализа препаратами сравнения выступали:

- онаботулотоксин А (Ботокс®);
- инкоботулотоксин А (Ксеомин®);
- аботулотоксин А (Диспорт®).

Режим дозирования препаратов ботулотоксина был установлен на основании данных клинических исследований и инструкций по медицинскому применению.

Так как Ботокс® и Ксеомин® обладают эквивалентностью дозы в плане эффективности и безопасности

(соотношение 1:1), в данном исследовании оценивалось применение дозировок 200 ЕД для ЦД (2 упаковки — 100 ЕД) и 100 ЕД для блефароспазма (1 упаковка — 100 ЕД) [23, 30, 31, 39, 40, 41]. Следует заметить, что эффективные дозы этих препаратов для лечения БСП варьируют от 50 до 100 ЕД, что давало возможность снижения затрат для Ксеомина®, у которого на российском рынке присутствует упаковка 50 ЕД. Однако было принято решение об использовании при фармакоэкономическом анализе дозировки 100 ЕД для создания более стандартизованных условий расчётов, так как для Ботокса® такая упаковка в РФ не зарегистрирована, что увеличивает надёжность результатов, полученных в ходе моделирования в отношении препарата Ксеомин®.

Согласно литературным данным, дозы Диспорта® при ЦД и БСП по отношению к Ботоксу® и Ксеоми-ну® определялись в широком диапазоне (от 2,5:1:1 до 11:1:1) [24, 27, 28, 31, 33, 35, 40]. Тем не менее, авторы отдали предпочтение соотношению 3:1:1, широко применяемому в клинической практике [22, 36, 39—41], при этом доза Диспорта® при ЦД составила 600 ЕД, при БСП — 300 ЕД. При проведении фармакоэкономического анализа для Диспорта® была использована упаковка 300 ЕД, что приводило к снижению затрат на данный препарат и в то же время увеличивало запас прочности модели в отношении положительных результатов для Ксеомина®.

Источники данных о сравнительной клинической эффективности и безопасности: подборка РКИ, мета-анализов, изучавших эффективность и безопасность перечисленных терапевтических альтернатив.

Критерии клинической эффективности и безопасности:

- в рамках данного исследования предполагалось, что режим дозирования обеспечивает равную эффективность, при этом известно, что данные препараты обладают принципиально схожей переносимостью при условии корректного расчёта эквивалентной дозы [22, 23, 30, 35, 36, 39, 40];
- в рамках данной модели была отражена различная периодичность наступления потребности в дополнительной терапии ботулотоксином у пациентов, рассчитанная на основании соответствующих клинических исследований [22, 26, 38, 42];
- также модель учитывала изменения качества жизни в зависимости от того, находится ли пациент в состоянии ремиссии [29];
- в качестве критерия клинической эффективности было выбрано число дней, проведённое пациентом в состоянии ремиссии, так как это конечная точка, отражающая как важнейший клинический результат лечения, так и наиболее значимый социальный исход терапии.

Источник данных о ценах на сравниваемые препараты: оценка производилась на основании данных государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включённые в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП) [4].

Параметры использования ресурсов здравоохранения. Были рассчитаны прямые медицинские затраты [11], включающие следующие компоненты:

- стоимость основной фармакотерапии;
- стоимость введения лекарственных препаратов;
- стоимость вспомогательной фармакотерапии (на основании данных открытого агрегатора розничных цен aptekamos.ru [5], а также Стандарта специализированной помощи больным с дистониями [11];
- стоимость, ассоциированная с визитами в дневной стационар, госпитализациями;
- стоимость ведения пациентов с ЦД или БСП, не относящаяся напрямую к препаратам сравнения, рассчитанная по Стандарту специализированной помощи больным с дистониями [11]. В качестве цен на диагностику, лабораторные и инструментальные методы исследований были взяты тарифы на медицинские услуги, утверждённые приказом Московского городского ФОМС в 2015 г. [12].

Прямые немедицинские затраты, включающие затраты на пребывание пациента на больничной койке, на лечебную диету, на немедицинские услуги на дому, на перемещение пациентов (личным или общественным транспортом) [8, 11] для данной категории пациентов не учитывались.

Параметры оценки непрямых затрат. Затраты, понесённые в связи с утратой трудоспособности, включая потери ВВП [16] с учётом численности населения, равной 146,3 млн человек [17] и выплаты пособий в связи с временной утратой трудоспособности (ВУТ) [9, 18]. Размер выплат по ВУТ устанавливался на основании средней заработной платы, равной 33 981 руб. [16].

Обзор клинко-экономической модели. Предполагается, что пациенты изначально входят в модель «дерево принятия решений», в рамках которой происходит их разделение на когорты, соответствующие различной периодичности наступления потребности в повторном введении препарата ботулотоксина. Данное «дерево» для БСП и ЦД представлено на рис. 1.

Подобное подразделение позволило модели учитывать то обстоятельство, что у различных пациентов потребность в повторной инъекции препаратов ботулотоксина возникает через различные промежутки времени, что важно для оценки времени, проведённого пациентом в состоянии декомпенсации.

Далее каждая из симулируемых групп поступает в Марковскую модель для оценки долгосрочной терапии вплоть до окончания горизонта моделирования. Марковская модель, в которую поступают прошедшие этап «дерева принятия решений» пациенты, имела длительность цикла, равную 1 неделе, была разработана в соответствии с существующей практикой проектирования Марковских моделей для нужд медико-биологического моделирования [37], и учитывала коррекцию полуживых. В качестве длины цикла Марковской модели была установлена 1-я неделя, так как это позволяет наиболее подробно отразить течение заболевания и проведение лечебных мероприятий.

В ходе курса терапии для каждого препарата регистрируется набор параметров затрат на терапию, параметров качества жизни, а также статус пациента в отношении потребности в повторном введении препаратов ботулотоксина, представленный как бинарный параметр.

Для каждой из выделенных на этапе «дерева принятия решений» когорт отслеживалась вероятность возникновения потребности в повторной инъекции препаратов ботулотоксина в зависимости от недели лечения [22, 26, 38, 42]. Модель также отслеживала режим дозирования препаратов, при этом для всех препаратов сравнения был установлен интервал дозирования, равный не менее чем 12 недель, в соот-

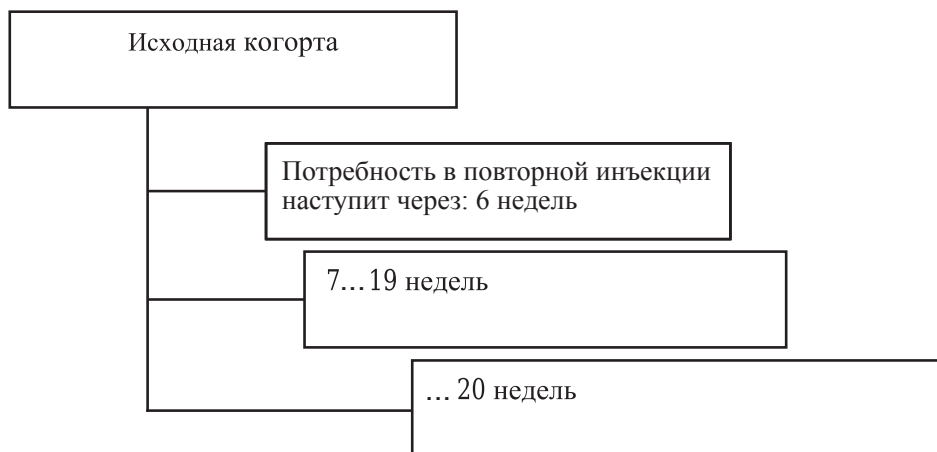


Рис. 1. Обобщённое представление «дерева принятия решений» для подразделения симулируемой группы по признаку продолжительности терапевтического эффекта

ветствии с инструкциями по применению [10] (что было отражено как зависимость вероятности проведения повторной инъекции препаратов ботулотоксина от номера цикла). В случае если потребность в повторном введении препаратов ботулотоксина возникала до того, как истекал минимальный интервал между допустимыми введениями ботулотоксина, пациент переходил в состояние декомпенсации. Для пациентов, находящихся в состоянии декомпенсации, регистрировался набор параметров затрат на терапию, параметров качества жизни, не прямых затрат в связи с ВУТ и вероятность выхода из декомпенсации (определявшаяся как функция количества циклов, оставшихся до ближайшего возможного назначения соответствующего пациенту ботулотоксина). После того как пациент получал повторную инъекцию препарата ботулотоксина, он возвращался в состояние ремиссии с задержкой в 1 неделю, что

отражает возможные задержки получения лечения внутри цикла (в пределах недели), а также время, необходимое для полного восстановления трудоспособности и возвращения к труду. Таким образом, пациент проводил в состоянии декомпенсации не менее 1 недели в пределах одного интервала назначения препарата. Модель не допускала назначения препаратов с интервалом меньшим, чем минимальный интервал, установленный в инструкции (12 недель), однако увеличение интервала между инъекциями для пациентов, ощущающих потребность в повторной инъекции реже, чем 1 раз в 12 недель, было возможным.

Модель не предполагала наличие абсорбирующего состояния (то есть состояния, из которого переходы в другие состояния не возможны).

Схематичное изображение Марковской модели представлено на рис. 2.

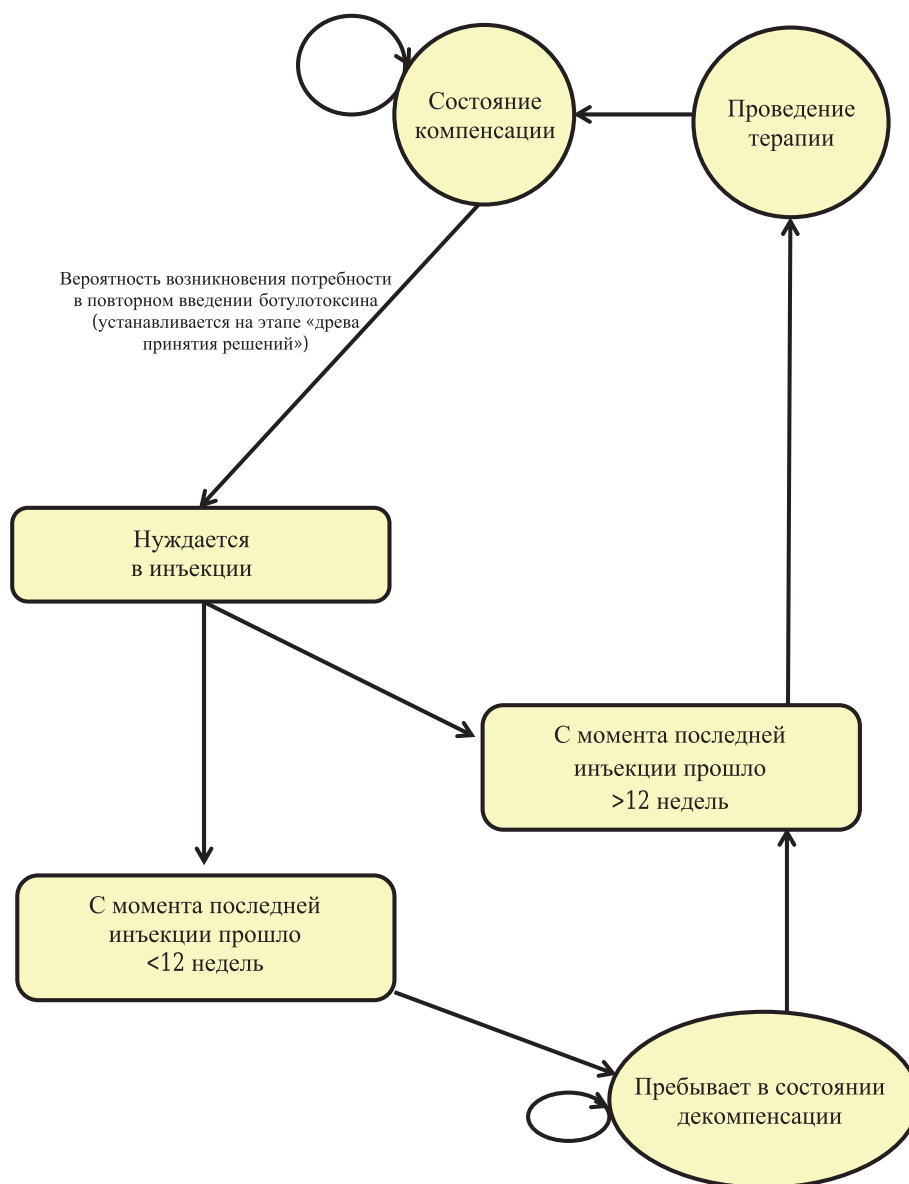


Рис. 2. Обобщенное представление Марковской модели

Ключевые допущения модели / ограничения исследования

- Пациенты, у которых потребность в повторном введении ботулотоксина возникает после истечения минимального интервала назначения препарата, пребывают в состоянии декомпенсации 1 неделю (1 цикл).
- Пациенты, у которых потребность в повторном введении ботулотоксина возникает до истечения минимального интервала назначения препарата, пребывают в состоянии декомпенсации 1 неделю плюс то время, которое необходимо выждать до назначения следующей дозы.
- Пациенты в состоянии декомпенсации получают дополнительную фармакотерапию в соответствии со Стандартом специализированной помощи больным с дистониями [11].
- Пациенты в состоянии декомпенсации нетрудоспособны и получают выплаты в связи с ВУТ [9].
- После достижения ремиссии все пациенты возвращаются к труду.
- Пациенты никогда не достигают полной стойкой ремиссии, но и не испытывают существенного ухудшения динамики заболевания с течением времени.
- Соотношение единиц в исследовании: Ботокс®: Ксеомин®: Диспорт® — 1:1:3.

На основании результатов моделирования были проведены следующие виды анализов.

Анализ минимизации затрат (Cost-Minimization Analysis / CMA) — это частный случай анализа эффективности затрат (Cost-Effectiveness Analysis / CEA) [3, 19]. В рамках данного метода происходит сравнение 2 и более медицинских вмешательств, обладающих одинаковой эффективностью и безопасностью.

При данном виде анализа учитываются только прямые медицинские затраты. При этом более благоприятными считаются наименьшие значения CMA, в особенности отрицательные. CMA-анализ использует следующую формулу [3]:

$$CMA = DC_1 - DC_2,$$

где CMA — показатель разницы затрат;

DC_1 — прямые медицинские затраты при применении 1-го метода лечения;

DC_2 — прямые медицинские затраты при применении 2-го метода лечения.

Анализ чувствительности (Sensitivity Analysis/SA). Проведён однофакторный анализ чувствительности с вариацией цены инкоботулотоксина А путём последовательного увеличения цены на +25% с шагом в 5%.

Анализ «влияния на бюджет» (Budget Impact Analysis / BIA) был проведён на основании данных

о продажах препаратов сравнения [1] и представлял собой моделирование двухгодичного сценария, в рамках которого постепенно (со скоростью 5% в месяц) происходит переход пациентов с одного из сравниваемых препаратов на другой. После чего была осуществлена оценка влияния, которое данное изменение оказало на бюджет системы здравоохранения.

Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания, нежелательных явлений (НЯ) и результатов было произведено с использованием коэффициента дисконтирования, равного 5% в год [8].

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

Результаты исследования

Стоимость препаратов сравнения. На основании проведённого моделирования, данных государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включённые в ПЖНВЛП [4], был произведён расчёт стоимости терапии каждым из сравниваемых препаратов ботулотоксина.

Результаты расчёта прямых затрат на терапию препаратами сравнения представлены в табл. 2–3 (данный расчёт учитывает только стоимость препаратов сравнения и не учитывает другие прямые медицинские затраты — мероприятия, направленные на диагностику и контроль лечения, а также симптоматическую терапию в случае декомпенсации). Расчёт учитывает различия динамики возникновения потребности в новой дозе препаратов ботулотоксина, существующие между цервикальной дистонией и блефароспазмом [22, 26, 38, 42] (обобщена вероятность возникновения потребности в повторной инъекции — в табл. 1) и среднюю стоимость введения ботулинического токсина, равную 22,11 руб. [12].

Согласно проведённым расчётам снижение прямых затрат на терапию 1 пациента в среднем за год при применении Ксеомина® составило 26,5% и 19,7% в сравнении с Ботоксом® и Диспортом®, соответственно (табл. 3).

Прямые медицинские и непрямые затраты. По результатам моделирования, была рассчитана общая сумма дополнительных прямых медицинских затрат при лечении препаратами сравнения (на основании Стандарта специализированной помощи больным с дистониями), включая дополнительную фармакотерапию в случае декомпенсации, контроль терапии, диагностику. Сумма прямых затрат на диагностику и контроль заболевания составила 5 902,52 руб. за 2 недели лечения, и 2 951,26 руб. за 1 неделю; на дополнительную фармакотерапию — 1 274,24 руб. за 2 недели, и 637,12 руб. за одну.

Таблица 1

Разделение на когорты в соответствии со сроком возникновения потребности в повторной инъекции (на основании [22, 26, 38, 42])

Срок возникновения потребности в повторной инъекции, нед	Вероятность попадания в данную когорту	
	ЦД	БСП
6	0,045	0,047311828
7	0,045	0,047311828
8	0,045	0,047311828
9	0,045	0,047311828
10	0,045	0,047311828
11	0,123	0,161290323
12	0,123	0,161290323
13	0,0969	0,123655914
14	0,0969	0,123655914
15	0,0558	0,032258065
16	0,0558	0,032258065
17	0,0558	0,032258065
18	0,0558	0,032258065
19	0,0558	0,032258065
20	0,0558	0,032258065

Таблица 2

Стоимость препаратов сравнения

Показатели	Ксеомин® 100	Ботокс® 100	Диспорт® 300
Стоимость 1 упаковки, руб.	8 743,8	11 905,0	10 900,0
Стоимость 1 ЕД руб.	87,4	119,1	36,3
Требуемая доза			
Цервикальная дистония	200	200	600
Блефароспазм	100	100	300
Требуемое число упаковок			
Цервикальная дистония	2	2	2
Блефароспазм	1	1	1
Стоимость цикла терапии, руб.			
Цервикальная дистония	17 487,6	23 810,0	21 800,0
Блефароспазм	8 743,8	11 905,0	10 900,0

Таблица 3

Прямые затраты на терапию препаратами сравнения (расчёт на 1 пациента в год в среднем, горизонт моделирования — 5 лет)

Затраты на препарат сравнения по показанию:	Ксеомин®	Ботокс®	Диспорт®
Цервикальная дистония, руб.	68 314,7	92 950,7	85 118,5
Блефароспазм, руб.	35 553,5	48 375,0	44 298,9

Также был осуществлён учёт непрямых затрат, включавших компенсации в связи с ВУТ и потери ВВП. Результаты расчёта прямых медицинских и непрямых затрат приведены в табл. 4.

Таблица 4

Прямые медицинские* и непрямые затраты (расчёт на 1 пациента в год, в среднем, горизонт моделирования — 5 лет)

Заболевание	Ксеомин®	Ботокс®	Диспорт®
Прямые медицинские затраты			
Цервикальная дистония, руб.	159 131,9	159 131,9	159 131,9
Блефароспазм, руб.	159 523,5	159 523,5	159 523,5
Непрямые затраты			
Цервикальная дистония, руб.	148 089,3	148 089,3	148 089,3
Блефароспазм, руб.	157 598,7	157 598,7	157 598,7

Примечание: * — без учёта стоимости препаратов сравнения.

Так как в данном исследовании предполагалась равная эффективность препаратов сравнения, а, следовательно, и одинаковая вероятность возникновения состояния декомпенсации в симулируемых группах, то при расчёте были получены одинаковые величины затрат.

Анализ минимизации затрат. На основании данной модели был произведён анализ минимизации затрат, результаты которого представлены в табл. 5 для показаний «цервикальная дистония» и «блефароспазм».

Данный вид анализа является наиболее целесообразным и показательным для проведённого исследования, так как применяется в случае, если эффективность сравниваемых медицинских вмешательств практически одинакова, и они различаются только по стоимости.

При расчёте прямые медицинские затраты на 1 пациента в год составили сумму затрат на используемый препарат и дополнительные прямые медицинские затраты.

Таблица 5

Анализ минимизации затрат (расчёт на 1 пациента в среднем за 5 лет)

Препарат	Цервикальная дистония	Блефароспазм
Прямые медицинские затраты, руб.		
Ксеомин®	1 137 232,7	975 384,8
Ботокс®	1 260 412,9	1 039 492,4
Диспорт®	1 221 252,0	1 019 111,6
Показатель СМА Ксеомин® относительно препарата:		
Ботокс®	-123 180,2 (-9,7%)	-64 107,6 (-6,1%)
Диспорт®	-84 019,2 (-6,8%)	-43 726,7 (-4,2%)

Как видно из табл. 5 применение препарата Ксеомин® сопряжено с отрицательным показателем СМА, а, следовательно, со значительным снижением затрат.

Поскольку дополнительные прямые медицинские затраты в исследуемых группах не различались, основное значение в минимизации затрат имеют прямые затраты на терапию препаратами сравнения. Уменьшение суммарных затрат на 1 пациента за 5 лет при использовании Ксеомина® составило для ЦД 9,7% и 6,8% по сравнению с Ботоксом® и Диспортом®, соответственно, а для БСП — 6,1% и 4,2%, соответственно.

Анализ чувствительности. Для проверки робастности результатов моделирования к изменению рыночной обстановки был проведён однофакторный анализ чувствительности. Для этого цена Ксеомина® поднималась с шагом 5% и последующим перерасчётом показателей СМА. В результате было установлено, что для показателя «цервикальная дистония» и «блефароспазм» полученные результаты устойчивы к колебаниям, достигающим 25%.

Анализ «влияния на бюджет». Для нужд анализа ВИА был построен аналитический сценарий, в рамках которого каждый месяц 5% пациентов, получающих препарат Диспорт®, переходят на Ксеомин®.

В качестве исходных значений продаж препаратов Ксеомин® и Диспорт® были использованы данные аналитической системы IMS [1]. В качестве значений затрат на месяц лечения препаратами сравнения были использованы результаты моделирования, описанные выше. Горизонт аналитического сценария составил 2 года. При расчёте учитывалась ставка дисконтирования, равная 5% в год [8].

Для нужд сравнения также был смоделирован альтернативный сценарий, в рамках которого не происходит изменения рыночных долей препаратов («статический сценарий», полученный путём умножения суммы среднемесячных затрат на число пациентов, а затем на 12 и 24 месяца с последующим дисконтированием результата за 24 месяца). Предполагалось, что за исключением сравниваемых препаратов, схемы лечения были идентичны.

Результаты анализа приведены в табл. 6 для показаний «цервикальная дистония» и «блефароспазм».

Как видно из результатов анализа «влияния на бюджет» (табл. 8), переход с применения Диспорта® на Ксеомин® сопряжён с экономией бюджетных средств для обоих показаний, при этом наибольшая экономия наблюдается при переходе на Ксеомин® пациентов, страда-

ющих ЦД. Следует заметить, что все выполненные анализы не учитывают возможной экономии средств, которая может возникать для некоторых пациентов с БСП при использовании препарата Ксеомин® в дозировке 50 ЕД, что делает положительный результат, полученный для препарата Ксеомин® более надёжным и достоверным.

Выводы

Проведённое моделирование долгосрочных исходов применения различных препаратов ботулотоксина для лечения пациентов, страдающих ЦД и БСП указывает на то, что:

- применение Ксеомина® сопряжено с уменьшением прямых затрат системы здравоохранения;
- снижение прямых затрат на терапию 1 пациента, в среднем за год, при применении Ксеомина® составило 26,5 и 19,7% в сравнении с Ботоксом® и Диспортом®, соответственно;
- препарат продемонстрировал значительное преимущество в рамках анализа СМА (горизонт моделирования — 5 лет) для показателя ЦД и БСП как по сравнению с Ботоксом® (суммарная экономия на 1 пациента — 123 180 руб. (9,7%) и 64 107 руб. (6,1%), соответственно), так и по сравнению с Диспортом® (84 019 руб. (6,8%) и 43 726 руб. (4,2%), соответственно);
- анализ чувствительности подтвердил устойчивость результатов как для ЦД, так и для БСП;
- выполненный анализ «влияния на бюджет» показал, что переход пациентов с применения Диспорта® на Ксеомин® с использованием соотношения единиц 3:1 приводит к экономии бюджетных средств, при этом самое значительное снижение бюджетного бремени достигается при переходе на лечение Ксеомином® пациентов, страдающих ЦД (согласно данным ВИА экономия составила 1,37% в пределах двухгодичного горизонта аналитического сценария, что составляет более 71 млн руб.).

Полученный результат позволяет говорить о высокой фармакоэкономической целесообразности применения препарата Ксеомин® в системе государственного здравоохранения РФ.

Таблица 6

Анализ «влияния на бюджет»

Показатели	Цервикальная дистония	Блефароспазм
Расходы бюджета, 1 год, руб.	2 750 371 873	2 453 073 524
Расходы бюджета, 2 года, руб.	5 194 816 701	4 645 398 340
Расходы бюджета, 1 год (статический сценарий), руб.	2 771 987 352	2 463 869 723
Расходы бюджета, 2 года (статический сценарий), руб.	5 266 775 969	4 681 352 474
Разница сценариев, 1 год, руб.	-21 615 479 (-0,78%)	-10 796 199 (-0,44%)
Разница сценариев, 2 года, руб.	-71 959 268 (-1,37%)	-35 954 134 (-0,77%)

Конфликт интересов

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

Литература

1. Аналитическая информация, IMS Россия, 2015 г. [Электронный ресурс] URL: <http://www.imshealth.com/> (дата обращения: 21.06.2016).
2. Артеменко А.Р., Куренков А.Л. Ботулинический токсин: вчера, сегодня, завтра. Нервно-мышечные болезни. — 2013. — № 2. — С. 6–18.
3. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю. Учебное пособие «Основы фармакоэкономических исследований», М., 2000 г. Национальный фонд содействия научным и клиническим исследованиям при РГМУ.
4. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Электронный ресурс] <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения: 08.04.2016).
5. Информационный сервис «aptekamos.ru» [Электронный ресурс] URL: <http://aptekamos.ru/apteka/> (дата обращения: 08.04.2016).
6. Логинова Н.В., Каракулова Ю.В. Коморбидность болевого синдрома и эмоциональных расстройств у пациентов со спастической кривошеей. Современные проблемы науки и образования. 2015; 6. [Электронный ресурс] URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23088> (дата обращения: 11.06.2016).
7. Орлова О.Р. Фокальные дистонии: диагностика и современная терапия с применением ботулинического токсина типа А (по материалам Европейского консенсуса и Российских клинических рекомендаций) гл в кн. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Болезни мозга — медицинские и социальные аспекты. М.: ООО «Буки-Веди», 2016; 768 (553—568).
8. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 г. № 163 вместе с ОСТ 91500.14.0001-2002.
9. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 17.12.2015 N 1024н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».
10. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. [Электронный ресурс] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 02.06.2016).
11. Стандарт специализированной медицинской помощи при дистониях. Утвержден приказом МЗ РФ № 1540н от 24.12.2012 г.
12. Тарифы на медицинские услуги Московского городского фонда ОМС, введенные в действие в 2015 г. [Электронный ресурс] URL: <http://www.mgfoms.ru>.
13. Тимербаева С.Л. Фокальные и сегментарные формы первичной дистонии: клинические, патофизиологические и молекулярно-генетические аспекты. Автореф. докт. дисс. 2012; 51.
14. Тимербаева С.Л. Азбука ботулинотерапии: научно-практическое издание. М.: Практическая медицина, 2014; 416.
15. Тимербаева С.Л. Неэффективность ботулинотерапии: старая проблема, новые решения. Атмосфера. Нервные болезни. 2015; 4: 28—32.
16. Федеральная служба государственной статистики, 2015 г. [Электронный ресурс] URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/accounts/# (дата обращения: 02.06.2016).
17. Федеральная служба государственной статистики, 2015 г. Численность и состав населения в 2015 г. [Электронный ресурс] URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/# (дата обращения: 11.06.2016).
18. Федеральный закон от 29.12.2006 N 255-ФЗ (действующая редакция, 2016) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством».
19. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Крысанов И.С., Литвиненко М.М., Морозов А.Л. Особенности методологии фармакоэкономических исследований в условиях здравоохранения Российской Федерации (обзор публикаций за период с 1995 по 2007 гг.). Фармакоэкономика. 2009; 1: 3—6.
20. Яхно Н.Н., Штутман Д.Р. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: в 2-х т. — Т. 2- 2-е изд., перераб и доп. М.: Медицина, 2001; 480.
21. Albanese A., Bhatia K., Bressman S.B. et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. Mov Disord. 2013; 28: 863—873.
22. Albanese A., Abbruzzese G., Dressler D. et al. Practical guidance for CD management involving treatment of botulinum toxin: a consensus statement. J Neurol. 2015; 262: 2201—2213.
23. Comella C.L., Jankovic J., Truong D.D. et al. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, XEOMIN, botulinum neurotoxin type A, without accessory proteins) in patients with cervical dystonia. J Neurol Sci. 2011; 308: 103—109.
24. Dashtipour K., Chen J.J., Espay A.J. et al. OnabotulinumtoxinA and AbobotulinumtoxinA dose conversion: a systematic literature review. Movement Disorders Clinical Practice 2015. Published online 12 October 2015 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). Doi:10.1002/mdc3.12235.
25. Dressler D., Mander G., Fink K. Measuring the potency labelling of onabotulinumtoxin A (Botox®) and incobotulinumtoxin A (Xeomin®) in an LD50 assay. J Neural Transm. 2012; 119:13—15.
26. Evidente V.G., Fernandez H.H., LeDoux M.S. et al. A randomized, double-blind study of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) in cervical dystonia. J Neural Transm. 2013; 120 (12): 1699—1707.
27. Frait A., Vittal P., Comella C. Considerations on patient-related outcomes with the use of botulinum toxins: is switching products safe? Therapeutics and Clinical Risk Management. 2016; 12: 147—154.
28. Grosset D.G., Tyrrell E.G., Grosset K.A. Switch from abobotulinumtoxinA (Dysport) to incobotulinumtoxinA (Xeomin) botulinum toxin formulation: a review of 257 cases. J Rehabil Med. 2005; 47: 183—186.
29. Hilker R., Schischniaschwili M., Ghaemi M., Jacobs A., Rudolf J. Health related quality of life is improved by botulinum neurotoxin type A in long term treated patients with focal dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001; 71 (2): 193—199.
30. Jankovic J. Clinical efficacy and tolerability of xeomin in the treatment of blepharospasm. Eur J Neurol. 2009; 16 (Suppl. 2): 14—18.
31. Jost W. Pictorial Atlas of botulinum toxin injection. Dosage. Localization. Application. First English Edition. Quintessence Book, 2008. 264.
32. Lange O., Bigalke H., Dengler R. et al. Neutralizing antibodies and secondary therapy failure after treatment with botulinum toxin type A: much ado about nothing? Clin Neuropharmacol. 2009; 32: 213—218.
33. Marchetti A., Magar R., Findley L. et al. Retrospective evaluation of the dose of Dysport and BOTOX in the management of cervical dystonia and blepharospasm: The REAL DOSE study. Mov Disord. 2005; 20:937—944.
34. Reichel G. Therapieleitfaden Spastik — Dystonien. 3. Auflage. Bremen: UNI-MED, 2006; 188.
35. Ranoux D., Gury C., Fondarai J. et al. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. JNNP. 2002; 72 (4): 459—62.
36. Scaglione F. Conversion ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in clinical practice. Toxins 2016; 8(3):65.
37. Schwartz R. Biological modeling and simulation: a survey of practical models, algorithms and numerical methods. The MIT Press, 2008.
38. Sethi K.D., Rodriguez R., Olayinka B. Satisfaction with botulinum toxin treatment: a cross-sectional survey of patients with cervical dystonia. J Med Econ. 2012; 15 (3): 419—423.
39. Simpson D.M., Hallett M., Ashman E.J. et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache. Neurology. 2016; 86: 1818—1826.
40. Stacy M. Handbook of Dystonia. Second Edition. Informa healthcare. 2012; 540.
41. Truong D., Dressler D., Hallett M. Manual of Botulinum Toxin Therapy. Cambridge University Press, 2009. 218 p.
42. Truong D.D., Gollomp S.M., Jankovic J. et al. Xeomin US Blepharospasm Study Group Sustained efficacy and safety of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) injections in blepharospasm. J Neural Transm. 2013; 120 (9): 1345—1353.

Сравнительный фармакоэкономический анализ и качественная оценка способов антибиотикопрофилактики при проведении хирургического лечения катаракты

Елисеева Е.В.¹, Федяшев Г.А.^{1,2}, Шелленберг П.В.¹

¹ — Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет, кафедра офтальмологии и оториноларингологии, г. Владивосток

² — ООО «Приморский Центр Микрохирургии Глаза», г. Владивосток

Резюме. Целью исследования была оценка клинико-экономической эффективности проведения периоперационной антибиотикопрофилактики системными фторхинолонами при проведении факоэмульсификации катаракты. *Материалы и методы.* Проведено ретроспективное рандомизированное исследование частоты послеоперационных инфекционных осложнений развившихся после 9 314 операций по поводу катаракты, проведенных по технологии «малых разрезов» за период с 2012 по 2014 гг. Пациенты отделения 1 получали инстилляцию левофлоксацина 0,5% по схеме — 4 раза в день в течение 3 дней до операции, пациенты отделения 2 дополнительно к инстилляциям получали фторхинолоны системно — внутрь в дозе 500 мг/сут. При проведении исследования рассчитывались показатели: относительный риск (ОР), снижение относительного риска (COP), снижение абсолютного риска (CAP) и число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ). *Результаты.* В группе пациентов, получающих антибиотикопрофилактику только в виде инстилляций фторхинолонов, показатель частоты развития инфекционных осложнений составил 0,25%, когда как в отделении, где пациенты получали дополнительно фторхинолоны системно — внутрь — соответственно 0,02%. Значения ОР составили 0,08, показатель COP = 0,92, CAP = 0,23%, NNT — составил 423. Затраты на проведение антибиотикопрофилактики у пациентов, получающих левофлоксацин, системно превышали затраты на местную антибиотикопрофилактику в 1,8 раза. При этом затраты на лечение 12 развившихся эндофтальмитов в отделении, где пациенты получали антибиотик в инстилляциях превышали стоимость системной антибиотикопрофилактики и лечения 1 эндофтальмита в отделении, где пациенты дополнительно получали левофлоксацин системно. *Выводы.* Таким образом, исходя из результатов исследования можно сделать выводы о том, что системное применение фторхинолонов в периоперационном периоде хирургического лечения катаракты является эффективным методом профилактики развития инфекционных послеоперационных осложнений как в клиническом, так и в экономическом аспекте.

Ключевые слова: фармакоэкономика, хирургия катаракты, антибактериальное сопровождение, эндофтальмит, фторхинолоны, левофлоксацин

Comparative pharmacoeconomic analysis and qualitative evaluation methods of antibiotic prophylaxis during cataract surgery

Eliseeva E.V.¹, Fedyashev G.A.^{1,2}, Shellenberg P.V.¹

¹ — Pacific State Medical university, Russian Federation, Vladivostok

² — Primorsky center of eye microsurgery, Russian Federation, Vladivostok

Abstract. *Purpose.* Comparative evaluation of the clinical and cost-effectiveness of perioperative antibiotic prophylaxis systemic fluoroquinolones cataract. *Methods.* A retrospective randomized trial of postoperative infectious complications after 9 314 cataract surgery performed by «small sections» technology from 2012 to 2014. Group 1 patients received 0,5% levofloxacin instillation (4 times a day for three days before surgery), 2nd group patients received additional systemic levofloxacin (oral, 500 mg / day). Relative risk (RR), relative risk reduction (RRR) and absolute risk reduction (ATS) complications, the number of patients needed to treat (NNT) were calculated. *Results.* In group of patients receiving antibiotic prophylaxis just as instillation fluoroquinolones, infection rates were 0,25%, while in the group where the patients received an additional fluoroquinolone systems but — 0,02%. RR 0,08, COP — 0,92 CAP — 0,23%, NNT — amounted to 423. The costs of systemic antimicrobial

prophylaxis exceeded the cost of a local antibiotic prophylaxis 1,8 times. At the same time the costs of treatment which developed endophthalmitis in 12 group 1 exceeded the value of systemic antibiotic prophylaxis and treatment of endophthalmitis after systemic use of levofloxacin. *Conclusions.* System use of fluoroquinolones in the perioperative period of cataract surgery is an effective method of preventing infectious tion of postoperative complications as clinical as the economic aspects.

Keywords: pharmacoeconomics, cataract surgery, an antibacterial support, endophthalmitis, fluoroquinolones, levofloxacin

Автор, ответственный за переписку:

Федяшев Глеб Арнольдович — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе ООО «Приморский центр микрохирургии глаза», ассистент кафедры офтальмологии и оториноларингологии Тихоокеанского Государственного медицинского университета. Адрес: 690088, г. Владивосток, ул. Борисенко, 100–Е. Тел. раб. +7 (423) 246-60-90, 246-59-95, моб. +7 (924) 327-72-52. E-mail: fediashev@mail.ru

Введение

В настоящий момент уже проведено достаточное количество исследований, посвящённых частоте развития инфекционных осложнений и сравнению клинической эффективности применения различных схем антибиотикопрофилактики при проведении хирургического лечения катаракты [1–3]. Однако очень немногие зарубежные исследователи включили экономическую составляющую в оценку применения тех или иных схем антибиотикопрофилактики. В небольшом числе представленных к публикации работ сочетаются доказательства эффективности применения различных схем профилактического применения антибактериальных препаратов с анализом затрат на лечение эндофтальмита [1, 2, 4].

При проведении подобного типа исследований в хирургии, для выражения степени снижения риска возникновения неблагоприятных инфекционных исходов операции и эффективности проведения антибиотикопрофилактики, рассчитываются показатели: относительный риск (ОР), снижение относительного риска (СОР), снижение абсолютного риска (САР) и число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) [1, 5].

Целью исследования явилось оценить клинико-экономическую эффективность проведения периоперационной антибиотикопрофилактики системными фторхинолонами при проведении факоэмульсификации катаракты.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное рандомизированное исследование частоты послеоперационных инфекционных осложнений развившихся после операций по поводу катаракты, проведённых по технологии «малых разрезов» на базе ООО «Приморский центр микрохирургии глаза» за период с 2012 по 2014 гг.

Все операции — 9 314 — проведены по единой технологии — ультразвуковой факоэмульсификации катаракты (ФЭК) через «чисто роговичный» тоннель, шириной 2,2 мм с использованием коаксиальной техники, двумя офтальмохирургами разных

отделений. Во всех случаях операция заканчивалась имплантацией гидрофобной интраокулярной линзы Acrysof® Single-Piece Natural, AcrySof® IQ, Acrysof® IQ Toric (Alcon, США). Перед проведением основных этапов операции кожа век и периорбитальной области обрабатывалась 10% раствором повидон-йода, полость конъюнктивы промывалась 5% повидон-йодом, контакт которого со слизистой составлял 2 мин.

Все прооперированные пациенты получали периоперационную антибиотикопрофилактику по двум схемам. Пациенты отделения 1 получали инстилляцию антибиотиков группы фторхинолонов (левофлоксацин 0,5%) по схеме — 4 раза в день в течение 3 дней до операции. Пациенты отделения 2 дополнительно к инстилляциям получали фторхинолоны системно — внутрь в дозе 500 мг/сутки.

Статистически достоверной разницы между двумя группами пациентов по полу, возрасту, степени зрелости катаракты не выявлено ($p > 0,05$).

Расчёт фармакоэкономической эффективности применения различных схем антибиотикопрофилактики проводился только с учётом прямых медицинских затрат на предотвращение и лечение осложнений, без учёта тяжести последствий развития осложнения для пациента. Информация о стоимости лекарственных препаратов, для проведения фармакоэкономического анализа получена в Интернет — системе «Фарминдекс» в один день. Стоимость лечения инфекционных осложнений, развившихся после проведения оперативного лечения катаракты, включающая стоимость оперативного лечения, расходных материалов и курса антибактериального лечения, взята из прейскуранта цен, принятого в ООО «Приморский центр микрохирургии глаза» в 2012 г.

Результаты исследования

Всего за период 2012—2014 гг. в обоих отделениях было выполнено 9 314 операций по поводу катаракты. За анализируемый промежуток времени службой контроля качества медицинской помощи ООО «Приморский центр микрохирургии глаза» выявлено 13 инфекционных осложнений послеоперационного периода. Таким образом, частота развития инфек-

ционных осложнений, потребовавших проведения дополнительных лечебных манипуляций (эндовитреальное хирургическое вмешательство, проведение местной и системной антибиотико- и противовоспалительной терапии, и других мероприятий, предписанных стандартами офтальмохирургии) в общей совокупности пациентов составила 0,14%, что не превышает средние мировые показатели [2, 6, 7].

В общей совокупности проведённых операций частота возникновения инфекционных осложнений в 2012 г. составила 1,6 случаев на 1 000 операций, в 2013 г. и 2014 г. она составила 1,3 и 1,2 случая на 1 000 операций соответственно.

При этом за три года, в группе пациентов, получающих антибиотикопрофилактику только в виде инстилляций фторхинолонов, показатель частоты развития инфекционных осложнений составил 0,25%, тогда как в отделении, где пациенты получали дополнительно фторхинолоны системно (внутри) соответственно 0,02% (табл. 3).

В 7 случаях инфекционное послеоперационное осложнение развилось в первые сутки после проведённого вмешательства, в остальных 6 — в течение первых трех—пяти дней после операции. Показатели остроты зрения при выявлении осложнения и на этапе клинического выздоровления представлена в табл. 1.

Таблица 1

Острота зрения с коррекцией у пациентов с эндофтальмитами

n=13	0,5	0,2	0,02	Неправильная светопроекция
При выявлении	—	1	8	4
При выписке	5	5	2	1

$$OP = \frac{\text{Исходы в основной группе (отделение 2)}}{\text{Исходы в контрольной группе (отделение 1)}} = \frac{0,02}{0,25} = 0,08$$

95% ДИ рассчитывался по Альтману (1991 г.) и составил от 0,0108 до 0,6393, $p = 0,0169$.

На следующем этапе исследования определялась степень снижения относительного риска (COP), которая демонстрирует эффективность проводимой антибиотикопрофилактики и показывает уменьшение риска развития осложнений в группе пациентов, принимающих фторхинолоны системно.

$$COP = \frac{\text{Исходы в контрольной группе (отделение 1)} - \text{Исходы в основной группе (отделение 2)}}{\text{Исходы в контрольной группе (отделение 1)}} = \frac{0,25 - 0,02}{0,25} = 0,92 \text{ или } 92\%$$

Снижение абсолютного риска (CAP) — показатель изменения частоты неблагоприятного исхода и терапевтической эффективности:

$$CAP = \text{Исходы в контрольной группе (отделение 1)} - \text{Исходы в основной группе (отделение 2)} = 0,25 - 0,02 = 0,23\%$$

ЧБНЛ (NNT — number needed to treat) — это число больных, которых надо лечить, чтобы предотвратить 1 неблагоприятный исход — величина, обратная CAP составила 422,827 (95% ДИ от 1 177,329 до 257,686).

При проведении микробиологического исследования аспирата из витреальной полости, взятого при проведении эндовитреального вмешательства возбудитель установлен в 11 случаях (табл. 2), идентификация возбудителя проводилась при помощи ПЦР-диагностики.

Таблица 2

Острота зрения с коррекцией при выявлении осложнений в зависимости от установленного возбудителя

n=13	0,5	0,2	0,02	Неправильная светопроекция
Coagulase (–) <i>Staphylococcus</i>	—	—	4	2
<i>S.aureus</i>	—	—	3	1
Gram (–)	—	1	—	—
Не определен			1	1

Для выражения степени снижения риска возникновения неблагоприятных инфекционных исходов операции и эффективности проведения антибиотикопрофилактики рассчитывались показатели: относительный риск (OP), снижение относительного риска (COP), снижение абсолютного риска (CAP) и число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ).

OP, который определялся путём сопоставления частоты возникших воспалительных реакций в отделении, где пациенты получали фторхинолоны системно (отделение 2) с частотой реакций у пациентов, получающих традиционную антибиотикопрофилактику в инстилляциях (отделение 1). OP показывает во сколько раз изменяется вероятность исхода операции и рассчитывается по формуле:

Таблица 3

Затраты на проведение антибактериальной профилактики и лечение осложнений у пациентов различных групп

Отделение	Число пациентов в группе	Количество инфекционных осложнений		Стоимость лечения осложнений, руб.	Стоимость антибиотико-профилактики, руб.		Итого, руб.*
		n	%		капли	системные	
Отделение 1	4 662	12	0,25	1 140 000	946 386	—	2 086 386
Отделение 2	4 652	1	0,02	95 000	944 356	790 840	1 830 196

В отделении, где пациенты получали фторхинолоны системно (отделение 2) затраты на проведение антибактериальной профилактики суммарно составили более 790 тыс. руб., что практически в два раза превышало затраты на антибиотикопрофилактику в отделении 1, однако затраты на лечение развившихся в послеоперационном периоде инфекционных осложнений, включающие проведение диагностического обследования, эндовитреальную операцию, введение антибиотиков в полость глаза и послеоперационную антибиотикотерапию, были в 12 раз ниже аналогичных затрат в отделении, где пациенты получали антибиотик только в инстилляциях (табл. 3).

Обсуждение

По данным отечественных и зарубежных авторов частота развития послеоперационных инфекционных осложнений после факэмульсификации катаракты варьирует от 0,01 до 13%, при этом, частота возникновения послеоперационного эндофтальмита колеблется в пределах от 0,05 до 1,77% [2, 8–12], а частота увеитов достигает 13% [10]. В связи с этим, назначение антибактериальных препаратов в периоперационном периоде хирургического лечения катаракты является обязательным.

Очевидно, что от назначаемой антибиотикопрофилактики в данном случае ожидают снижения риска развития самых тяжёлых инфекционных осложнений, приводящих к полной потере зрения и глаза как органа (эндофтальмитов) и, как следствие, инвалидности.

Результаты мультицентрового многолетнего исследования, проведённого среди членов Европейской ассоциации катарактальных и рефракционных хирургов (ESCRS), опубликованные в 2010 г, показывают высокую клинико-экономическую эффективность, после применения внутрикамерной инъекции цефуроксима по окончании операции — в качестве антибиотикопрофилактики [2]. Кроме того, данная методика позволяет значительно снизить затраты на лечение развившихся эндофтальмитов [4].

В нашей стране данная технология практически не применяется — для внутрикамерного введения требуется приготовление раствора низкой концентрации, экс-темпо — из препаратов для парентерального введения средним медперсоналом. Несоблюдение технологии и концентрации эк-

стемпорального приготовления приводит к частым осложнениям со стороны роговицы (кератопатии, дистрофические изменения), а также TASS — синдрому (Toxic Anterior Segment Syndrome) [8]. Кроме этого, эффекты цефуроксима в отношении устранения бактерий зависят от времени, в течение которого уровни препарата превосходят минимальную ингибирующую концентрацию (minimum inhibitory concentration — MIC) [13].

Последние годы публикуются результаты исследований, в которых говорится об успешном системном применении фторхинолонов с целью проведения периоперационного сопровождения хирургии катаракты. J.M.George и соавт. [3], M.Ishida M. с соавт. [10], H.Sakamoto [13] показывают, что концентрация левофлоксацина в передней камере превышает концентрацию, необходимую для ингибирования жизнедеятельности грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (MIC) на 90% (MIC 90), до 12 ч после принятия препарата внутрь.

Результаты исследований рассматриваются авторами как основание применять данную схему введения препарата в качестве профилактики развития инфекционных осложнений периоперационного сопровождения хирургии катаракты [3, 10, 13, 14]. Однако исследований, отражающих клиническую и клинико-экономическую эффективность системного применения фторхинолонов в качестве антибиотикопрофилактики хирургического лечения катаракты не нашли.

Результаты проведённого исследования показали достаточно высокую эффективность системного применения левофлоксацина внутрь по 500 мг/сутки в течение короткого срока в качестве антибактериального периоперационного сопровождения хирургического лечения катаракты — частота развития инфекционных осложнений снизилась в 12,5 раз, об этом же говорит снижение относительного и абсолютного рисков.

Наиболее информативным параметром в плане определения показаний для использования того или другого метода антибиотикопрофилактики является индекс ЧБНЛ. Ответить на вопрос — какое значение данного индекса является показанием к назначению антибиотикопрофилактики — невозможно. ЧБНЛ изменяется в зависимости от снижения абсолютного риска развития осложнения (в нашем случае — эндофтальмита) на фоне проведения антибиотикопро-

филактики и её эффективности. В случае сравнения двух препаратов, при одинаковом уровне рисков развития осложнений, меньшее значение ЧБНЛ свидетельствует об большей эффективности препарата [5].

Для более редких осложнений (как в нашем случае) индекс ЧБНЛ будет всегда больше, чем для более частых. Значения ЧБНЛ, при которых целесообразно начать антибиотикопрофилактику, зависят от опасности возможных осложнений, которые могут развиться в отсутствии антибактериальной профилактики, величины затрат на купирование данных осложнений, осложнений самой профилактики, последствий осложнений для самих пациентов [5]. Однозначно, чем опаснее возможное после вмешательства осложнение, тем выше должно быть значение ЧБНЛ, при котором следует назначать ту или иную схему антибиотикопрофилактики.

При проведении нашего исследования ЧБНЛ равнялась 422,8, то есть для предотвращения одного случая эндофтальмита необходимо провести антибиотикопрофилактику у 422,8 пациентов. Такие высокие значения ЧБНЛ в данном случае связаны не только с низкой частотой развития эндофтальмита (0,02—0,25%), однако учитывая тяжесть исходов эндофтальмитов с печальными последствиями для пациентов после перенесённых осложнений (полная потеря зрения и/или потеря глаза) являются показанием для назначения антибактериальной профилактики в периоперационном периоде хирургического лечения катаракты.

Таким образом, затраты на проведение системной антибиотикопрофилактики левофлоксацином по 500 мг/сут у 422 пациентов для предотвращения 1 случая эндофтальмита составили 71 876 руб. Это меньше затрат на лечение 1 случая развившегося эндофтальмита (95 000 руб.), учитывая данный факт, проведение системной антибиотикопрофилактики экономически полностью оправдано, даже без учета дополнительных немедицинских затрат (увеличение длительности пребывания на больничном листе, доля не прямых затрат общества, недопоставленный валовый национальный продукт и т.д.).

Затраты на проведение антибиотикопрофилактики в отделении 2, где пациенты получали системно левофлоксацин превышали затраты на антибиотикопрофилактику в отделение 1 в 1,8 раза. Но при этом затраты на лечение 12 развившихся эндофтальмитов в отделении, где пациенты получали антибиотик в инстилляциях, превышали стоимость системной антибиотикопрофилактики и лечения 1 эндофтальмита в отделении, где пациенты дополнительно получали левофлоксацин системно (табл. 2).

Таким образом, исходя из результатов исследования можно сделать выводы о том, что системное применение фторхинолонов в периоперационном периоде хирургического лечения катаракты является эффективным методом профилактики развития инфекционных послеоперационных осложнений как в клиническом так и в экономическом аспекте.

Литература

1. Бандурова Е.А., Шуматов В.Б., Елисеева Е.В. Локальный микробиологический мониторинг и антибиотикорезистентность основных патогенов у пациентов с хирургической патологией в отделении интенсивной терапии // Тихоокеанский медицинский журнал. 2012; 3: 25—29.
2. ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery: Data, Dilemmas and Conclusions 2013/ Editors: Barry P., Cordovés L., Gardner S. ESCRS. 2013. 45.
3. George J.M., Fiscella R., Blair M., Rodvold K., Ulanski L., Stokes J. et al. Aqueous and vitreous penetration of linezolid and levofloxacin after oral administration // J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2010; 26: 6: 579—586.
4. Sharifi E., Porco T.C., Naseri A. Cost-effectiveness analysis of intracameral cefuroxime use for prophylaxis of endophthalmitis after cataract surgery // Ophthalmology. 2009; 116: 10: 1887—1896.
5. Власов В.В. Эпидемиология: Учеб. пособие для вузов. М.: ГЭОТАР-Мед, 2004; 464.
6. Braga-Mele R., Chang D.F., Henderson B.A., Mamalis N., Talley-Rostov A., Vasavada A. Intracameral antibiotics: Safety, efficacy, and preparation // J Cataract Refract Surg. 2014; 40: 12: 2134—2142.
7. Vaziri K., Schwartz S.G., Kishor K., Flynn H. W. Endophthalmitis: state of the art // Clin. Ophthalmol. 2015; 9: 95—108.
8. Barry P. Adoption of intracameral antibiotic prophylaxis of endophthalmitis following cataract surgery: update on the ESCRS endophthalmitis Study // J. Cataract Refract Surg. 2014; 40: 1: 138—142.
9. Gower E.W., Keay L.J., Stare D.E., Arora P., Cassard S.D., Behrens A. et al. Characteristics of Endophthalmitis after Cataract Surgery in the United States Medicare Population // Ophthalmology. 2015; 122: 8: 1625—1632.
10. Ishida M., Kataoka T., Niwa K., Iwaki M., Zako M. J. Efficient penetration into aqueous humor by administration of oral and topical levofloxacin // Ocul. Pharmacol. Ther. 2011; 27: 3: 247—250.
11. Kessel L., Flesner P., Andresen J., Erngaard D., Tendal B., Hjortdal J. Antibiotic prevention of postcataract endophthalmitis: a systematic review and meta-analysis // Acta Ophthalmol. 2015; 93: 4: 303—317.
12. Matsuura K., Mori T., Miyamoto T., Suto C., Saeki Y., Tanaka S. et al. Survey of Japanese ophthalmic surgeons regarding perioperative disinfection and antibiotic prophylaxis in cataract surgery // Clin. Ophthalmol. 2014; 29: 8: 2013—2018.
13. Sakamoto H., Sakamoto M., Hata Y., Kubota T., Ishibashi T. Aqueous and vitreous penetration of levofloxacin after topical and/or oral administration // Eur. J. Ophthalmol. 2007; 17: 3: 372—376.
14. Rudnisky C.J., Wan D., Weis E. Antibiotic choice for the prophylaxis of post-cataract extraction endophthalmitis // Ophthalmology. 2014; 121: 4: 835—841.

Фармакоэкономический анализ нафтидрофурила в терапии ишемических поражений головного мозга

Чеберда А.Е.¹, Белоусов Д.Ю.¹, Боголепова А.Н.²

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

² — кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Резюме. Инсульты являются одной из важнейших причин смертности и нетрудоспособности как в Российской Федерации, так и за рубежом. Данная патология требует интенсивного и длительного лечения и реабилитации, а, следовательно, связана с существенной продолжительностью временной нетрудоспособности. Инсульты также связаны с значительной частотой полной утраты трудоспособности. Имеются данные, что препараты, расширяющие периферические артерии могут благоприятно влиять на течение ишемических инсультов, являющихся самой распространённой формой данного заболевания. Тем не менее ни один из этих препаратов не представлен в российских стандартах терапии ишемического инсульта. Следовательно, проведение фармакоэкономической оценки включения в схему лечения инсульта, относящегося к данной группе препарата нафтидрофурил является актуальным. *Цель.* Оценка целесообразности включения препарата нафтидрофурил в Стандарт лечения и реабилитации при ишемическом инсульте путём проведения анализа минимизации затрат и оценки «влияния на бюджет» здравоохранения при его применении в дополнение к базовому Стандарту лечения и реабилитации. *Методология.* Анализ проводился путём построения моделей «дерево принятия решений» для двух когорт, из которых одна проходила лечение строго по Стандарту, а вторая получала нафтидрофурил в дополнение к базовому лечению. Учитывались как прямые медицинские затраты, так и непрямые немедицинские затраты. В качестве источника данных о клинической эффективности использованы результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований и мета-анализы, в которых изучалась эффективность, безопасность и переносимость препарата. В ходе анализа источников не было установлено однозначного влияния на клинические конечные точки, однако было выявлено, что нафтидрофурил ускоряет достижение клинического восстановления и сокращает время лечения. На основании существующих Стандартов медицинской помощи была произведена оценка затрат системы здравоохранения на диагностику и лечение инсульта в каждой из моделируемых групп, а также затрат на реабилитацию. Были проведены анализы минимизации затрат и «влияния на бюджет», а также анализ чувствительности. *Результат.* Показатель минимизации затрат составил -250,630 млн., что говорит о существенном снижении затрат. При проведении анализа «влияния на бюджет» было установлено, что добавление нафтидрофурила к стандартной схеме лечения позволит обеспечить экономию бюджетных средств, равную 7,59%, что составляет 59,471 млн руб. на 100 тыс. населения. Анализ чувствительности показал, что результат устойчив как к увеличению цены на препарат, так и к неблагоприятному изменению допущений модели. *Выводы.* Включение нафтидрофурила в стандарт лечения и реабилитации пациентов с ишемическим инсультом позволяет снизить расходы медицинского учреждения и бюджетное бремя.

Ключевые слова: нафтидрофурил, инсульт, фармакоэкономика, анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет

Pharmacoeconomic analysis of naftidrofuryl for treatment of ischemic stroke

Cheberda A.E.¹, Belousov D.U.¹, Bogolepova A.N.²

¹ — LLC «Center for pharmacoeconomics research», Russia, Moscow

² — Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Russian Research Medical University, named after N.I. Pirogov, Russia, Moscow

Abstract. Strokes are one of the most important causes of death and disability both worldwide and in Russian Federation (RF). This disease requires intensive, prolonged treatment and rehabilitation and thus is associated with considerable temporary disability, as well as significant rate of permanent complete disability. Available information indicates that vasodilators affecting peripheral arteries can play a favorable role in treating ischemic strokes, which are the most widespread form of this pathology. However, this type of pharmaceutical is currently not represented in RF standards pertaining to treatment of ischemic strokes.

Thus it is expedient to assess the pharmacoeconomics of introducing naftidrofuryl, a member of aforementioned group, into RF treatment and rehabilitation standards for ischemic stroke *Aim*. To perform the pharmacoeconomic analysis of including naftidrofuryl into the RF standards for treatment and rehabilitation of patients suffering from ischemic stroke by means of performing Cost Minimization Analysis (CMA) and Budget Impact Analysis (BIA). *Methodology*. The analysis was performed by constructing decision trees for two simulated cohorts. One cohort received only standard treatment and rehabilitation while the other was also receiving naftidrofuryl in addition to standard treatment and rehabilitation. Both direct and indirect costs were accounted. The source of data on the clinical effectiveness was taken from randomized controlled trials and meta-analyses, which examined the efficacy, safety and tolerability of naftidrofuryl. Analysis of data sources has found that, while there is not enough information to ascertain naftidrofuryl effect on hard clinical endpoints, naftidrofuryl demonstrates an ability to reduce time required to obtain clinical results, thus reducing treatment time and hospital stay. Existing standards were used to calculate expenditures associated with diagnosing, treating, and rehabilitating stroke patients in each simulated group. CMA, BIA and sensitivity analysis were performed. *Result*. The CMA index for naftidrofuryl was found to be minus 250,630 millions, indicating significant cost reduction. BIA indicated budget savings of 7,59% in the naftidrofuryl group, which amounts to 59,471 mln rubles per 100,000 of population. Sensitivity analysis confirmed these results, indicating stability both in case of price increase and in case of negative alteration of assumptions underlying the model. *Conclusion*. Including naftidrofuryl in RF national standards for treatment and rehabilitation of patients with ischemic strokes would allow reducing healthcare organization spending as well as overall budgetary burden.

Keywords: naftidrofuryl, pharmacoeconomics, stroke, cost-minimization analysis, budget impact analysis

Автор, ответственный за переписку:

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

Введение

На настоящий момент инсульты являются одной из основных причин мировой смертности [6, 21]. Хотя распространённость данного заболевания между странами существенно различается, инсульт имеет высокую значимость как в качестве причины смерти [9], так и в качестве причины инвалидизации и длительной нетрудоспособности [8, 14, 21].

По механизму нарушения кровообращения инсульты подразделяются на ишемический и геморрагический, при этом ишемические инсульты вносят заметно больший вклад в картину заболеваемости (более 85% инсультов являются ишемическими [32]).

Инсульты характеризуются высокой смертностью, причём помимо смертности непосредственно в рамках самого заболевания (составляющей около 30%) данная патология связана с повышенной смертностью на протяжении, как минимум, в течение года с момента развития симптомов (ещё не менее 15%) [14].

Помимо вышесказанного, для данной патологии характерен широкий спектр осложнений, включающих двигательные расстройства в виде параличей и парезов, бульбарные и псевдобульбарные нарушения, артропатии, дисфагию, речевые нарушения, деменции, а также широкий спектр других когнитивных нарушений [8, 14, 16, 30], что обуславливает высокую степень инвалидизации.

При этом тяжесть долгосрочных последствий для пациентов во многом зависит от характера проводимой терапии на всех этапах течения заболевания, времени начала и интенсивности реабилитационных мероприятий [17, 20], частота полной стойкой утраты

трудоспособности может варьироваться от 35 [16] до 6% (при условии оказания своевременной и полноценной медицинской помощи и реабилитационного пособия) [14]. Данное обстоятельство обуславливает особую важность подбора оптимального режима терапии на всех этапах лечения, что нашло своё отражение в Рекомендациях по лечению инсульта Европейской инициативной группы по инсульту [31].

В Российской Федерации (РФ) значительная часть инсультов приходится на лиц трудоспособного возраста. Так, при общей заболеваемости около 2,0 на 1 000 населения [32], частота ишемических инсультов в возрастной группе — 45—49 лет составляет 11,3% [32], что даёт основания предполагать наличие существенных потерь в отношении валового внутреннего продукта (ВВП) ввиду временной, а также стойкой утраты трудоспособности. Следует заметить, что в данной возрастной группе среди пациентов преобладают мужчины, и составляют 60,09% [32].

Постинсультный период принято подразделять на следующие этапы [20]:

- период (первые 3—4 нед.);
- ранний восстановительный период (первые 3—6 мес.);
- поздний восстановительный период (от 6 мес. до 1 года);
- резидуальный период (более 1 года).

С точки зрения российской практики, период активной амбулаторной реабилитации таких пациентов составляет не меньше 6 месяцев [21].

Обращает на себя внимание тот факт, что хотя имеются литературные сведения о том, что препараты, расширяющие периферические артерии (ПРПА),

могут быть целесообразны при терапии ишемического инсульта [1, 3], в частности, показано, что применение нафтидрофурила (пероральный блокатор серотониновых 5-HT₂ рецепторов сосудов и тромбоцитов) связано с улучшением течения сосудистых деменций [4], защитой нейронов в очаге ишемических поражений на ранних стадиях инсульта [12], и сокращением времени пребывания в стационаре [1].

Тем не менее, ни один ПРПА на настоящий момент не входит в Российские Стандарты лечения инсульта [33, 34, 35].

Ввиду высокой распространённости и социальной значимости ишемического инсульта, представляется целесообразным рассмотреть фармакоэкономические аспекты включения ПРПА, и в частности, нафтидрофурила (Дузофарм®, ООО «ЕСКО Фарма», Россия) в рамках терапии данной патологии и реабилитационных мероприятий.

Цель исследования

Целью фармакоэкономического исследования препарата нафтидрофурил является оценка целесообразности его включения в Стандарт лечения и реабилитации при ишемическом инсульте путём проведения анализа минимизации затрат и оценки «влияния на бюджет» здравоохранения при его применении в дополнение к базовому Стандарту лечения и реабилитации.

Задачи исследования

- На основании анализа результатов клинических исследований определить критерии и показатели эффективности препарата в контексте здравоохранения РФ.
- Оценить совокупную стоимость лечения в рамках схемы с применением нафтидрофурила и без него.
- Определить связанные с применением сравниваемых медицинских технологий прямые медицинские затраты, а также не прямые медицинские затраты и провести их оценку.
- Провести анализ минимизации затрат на основании имеющихся Стандартов лечения и сведений о влиянии нафтидрофурила на течение ишемического инсульта.
- Выявить «влияние на бюджет» в результате возможного переключения пациентов с одного вида терапии на другой.

Методология исследования

Фармакоэкономический анализ проводился на основании отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования» [28].

Был проведён поиск научных публикаций за период с 1990 по 2014 гг., посвящённых рандомизи-

рованным контролируемым клиническим исследованиям (РККИ) и мета-анализам по применению периферических вазодилататоров. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевыми словам были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «atherosclerosis», «peripheral arterial disease», «PAD», «naftidrofuryl», «pharmacoeconomics», «stroke», «ischemic», «effectiveness analysis», «cost minimization analysis», «budget impact analysis».

Целевой популяцией являются вновь диагностированные пациенты старше 45 лет с нарушениями мозгового кровообращения.

Нозологические единицы по МКБ-10:

- инфаркт мозга, закупорка и стеноз церебральных и прецеребральных артерий, вызывающие инфаркт мозга (код I63);
- последствия цереброваскулярных болезней (код I69).

Перспектива анализа. Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции организации здравоохранения РФ в рамках системы обязательного медицинского страхования (ОМС), а также с позиции государственного бюджета в целом в отношении не прямых затрат, связанных с временной и полной нетрудоспособностью.

Оценке подвергались как прямые, так и не прямые затраты, связанные с данной патологией.

Целевая аудитория. Нейрохирурги, неврологи, терапевты, реабилитологи, врачи общей практики, клинические фармакологи, главные специалисты, лица, принимающие решения в здравоохранении на федеральном и региональном уровне.

Временной горизонт планирования модели равен средней продолжительности скоромощного и госпитального этапов [21] и 6 мес. для амбулаторно-реабилитационного этапа, что соответствует раннему восстановительному периоду, и отражает сложившийся в российской практике период временной нетрудоспособности для больных ишемическим инсультом [21].

Источники данных об эффективности. Данные о клинической эффективности и влиянии на течение заболевания были получены из РККИ и сетевых мета-анализов, в которых изучалась безопасность, эффективность и переносимость ПРПА.

Параметры использования ресурсов здравоохранения:

- медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния в соответствии со Стандартом;
- медицинские услуги для лечения заболевания, меры контроля за лечением и подбора терапии в соответствии со Стандартом;
- препараты и медицинские процедуры, применяемые при реабилитации пациентов в соответствии со Стандартом.

Критерии клинической эффективности. На настоящий момент, данные относительно влияния нафтидрофурила на конечные точки клинической эффективности являются противоречивыми, и несмотря на то что имеются данные о нейропротективном действии препарата в очаге ишемии [12] и о положительном влиянии на клиническую картину при подостром инсульте [2], однозначного вывода о влиянии препарата на конечные точки клинической эффективности не представляется возможным сделать.

Однако имеются сведения о существенном ускорении наступления улучшений у пациентов, получающих нафтидрофурил, что приводит к значимому сокращению времени пребывания в стационаре [1], а также, вероятно, сроков наступления улучшения в рамках этапа реабилитации. Данное обстоятельство является существенным, как минимум, с позиции интересов системы здравоохранения, так как может привести к уменьшению прямых медицинских затрат, а также с позиции бюджетного анализа в целом, так как уменьшение сроков, необходимых для достижения клинического результата означает сокращение периода временной нетрудоспособности (непрямых немедицинских затрат). Поэтому именно показатель продолжительности пребывания на каждом из рассматриваемых этапов лечения и реабилитации был выбран в качестве «суррогатной» конечной точки для нужд данного исследования.

Обзор модели. Для проведения расчётов была сформирована модель «дерево принятия решений», упрощённо отражающая ключевые аспекты терапии и реабилитации пациентов с ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периоде [14, 17, 21]. Модель была построена с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010, и включала в себя два «дерева принятия решений» (одно для сценария лечения в соответствии со Стандартом, другое отражало Стандарт с добавлением нафтидрофурила, начиная с окончания проведения экстренных и неотложных мероприятий и до конца лечения). Обобщённый вид модели представлен на рис. 1 и 2.

Две моделируемые когорты состояли из 1 000 пациентов:

1. Одна из них получала нафтидрофурил в дополнение к основному лечению по Стандарту;
2. Вторая — лечение по Стандарту.

Модель содержала три чётко выделенных этапа, различающихся по времени пребывания пациента:

1. Первичное поступление и диагностика, помощь на скорпомощном этапе, продолжительностью 1 день;
2. Специализированная помощь в госпитальных условиях, включая интенсивную терапию, продолжительностью 30 дней;

3. Амбулаторная помощь и реабилитация, продолжительность которых, варьировалась в зависимости от характера получаемой терапии в соответствии с принадлежностью к той или иной моделируемой когорте, продолжительностью 60 дней.

Модель учитывала как раннюю смертность (на скорпомощном этапе), так и отсроченные летальные исходы на госпитальном и амбулаторном этапах.

В случае наступления клинически значимых нежелательных явлений нафтидрофурила, модель предполагала отмену препарата и продолжение лечения по «общей» схеме. Модель также учитывала влияние такого последствия инсульта как дисфагия, которое встречается в 21,6% случаев [30] и делает назначение нафтидрофурила невозможным.

Ключевые допущения модели

- Установление факта стойкой утраты нетрудоспособности происходит на этапе амбулаторной помощи и реабилитации.
- Лица стойко утратившие нетрудоспособность, завершают курс реабилитации.
- Лица, не подвергшиеся стойкой утрате нетрудоспособности, сохраняют работу полностью (не изменяется вклад в ВВП).
- Время начала заболевания — 45 лет.
- Влияние нафтидрофурила на время госпитализации сохраняется и в отношении времени реабилитации.

Стоимость препаратов, применяемых в рамках стандартного лечения. При определении стоимости препаратов, входящих в Стандарты лечения и реабилитации пациентов на территории РФ [33, 34, 35], использовались следующие источники информации:

- Государственный реестр предельных отпускных цен [15];
- информация аналитической компании IMS Россия за третий квартал 2015 г. [13];
- для нужд оценки препаратов, включённых в соответствующие Стандарты, но не отражённых в Государственном реестре предельных отпускных цен [15], была использована открытая информационная служба www.aptekamos.ru [19];
- в расчёт бралась стоимость самого дешёвого (в пересчёте на 1 мг) генерического препарата.

Стоимость исследуемого препарата. В качестве стоимости препарата нафтидрофурил использовалась ориентировочная розничная цена упаковки препарата Дузофарм® 50 мг №30, которая составляла 360 руб., предоставленная производителем ООО «ЕСКО Фарма», с последующим пересчётом на 1 мг действующего вещества (дневная доза = 600 мг/сут).

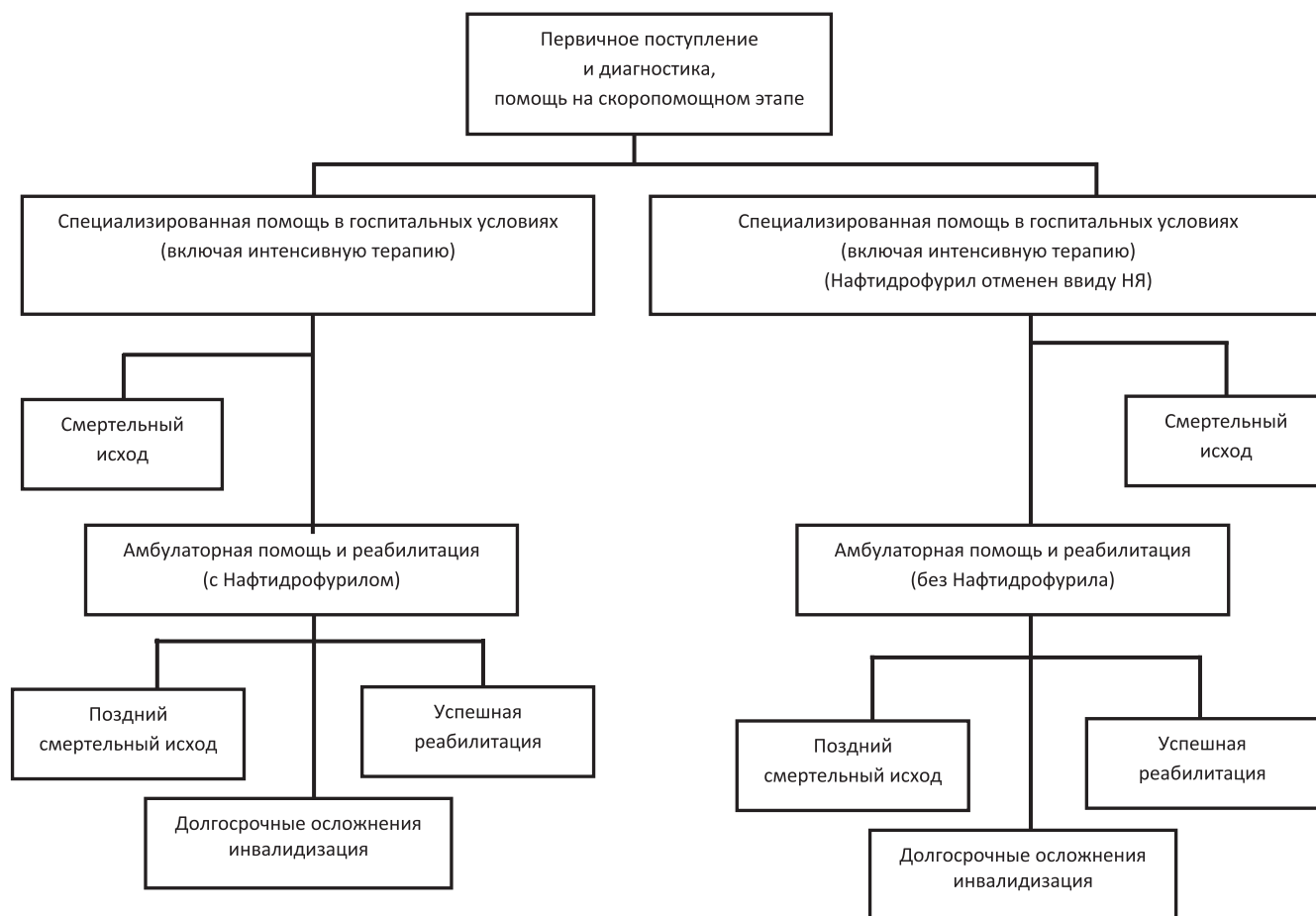


Рис. 1. «Древо принятия решений» для когорты с применением нафтидрофурила



Рис. 2. «Древо принятия решений» для когорты, проходящей лечение по Стандарту

Анализ прямых медицинских затрат (Direct medical Costs / DC). Для нужд оценки прямых затрат использовалась совокупность Стандартов в отношении лечения и реабилитации пациентов с ишемическим инсультом в РФ [33—35].

Для расчёта стоимости лечебных, диагностических и реабилитационных процедур использовался широкий спектр источников, включая тарифы на медицинские услуги, установленные в рамках Тарифного соглашения на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2015 год (МГФОМС) [29], а также прайс-листы реабилитационных центров и государственных бюджетных учреждений здравоохранения, оказывающих платные медицинские услуги [18, 22, 23, 24, 25, 26, 27].

Многообразие источников было обусловлено, в первую очередь, отсутствием единого консолидированного документа, отражающего стоимость каждого из включённых в Стандарты методов диагностики, лечения и реабилитации.

Анализ непрямых немедицинских затрат (Indirect non-medical Costs / IC). К непрямым затратам в настоящем исследовании были отнесены следующие:

- потери бюджета в связи с временной нетрудоспособностью;
- потери бюджета в связи со стойкой полной нетрудоспособностью;
- затраты в связи со стойкой полной нетрудоспособностью (пенсионные и компенсационные выплаты, и др.).

Расчёты влияния нетрудоспособности на ВВП осуществлялись на основании данных Федеральной службы государственной статистики [36] в отношении ВВП на 2014 год, а также данных о средней заработной плате в РФ за 2014 г.

В качестве источника информации о затратах в связи со стойкой полной нетрудоспособностью использовался Федеральный закон от 24.11.1995 №181-ФЗ (ред. от 29.06.2015) «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» [37].

Анализ минимизации затрат (Cost-Minimization Analysis / CMA) — это частный случай анализа эффективности затрат (Cost-Effectiveness Analysis / CEA). В рамках данного метода происходит сравнение двух и более медицинских вмешательств обладающих одинаковой эффективностью и безопасностью.

Как было сказано выше, имеющиеся данные о влиянии нафтидрофурила на конечные точки являются неубедительными, однако его влияние на сокращение длительности лечения и реабилитации приводит к различиям в затратах, что делает целесообразным проведение данного вида анализа.

При данном виде анализа учитываются только прямые медицинские затраты. При этом более

благоприятными считаются наименьшие значения CMA, в особенности отрицательные. CMA-анализ использует следующую формулу [37]:

$$CMA = DC_1 - DC_2$$

где: CMA — показатель разницы затрат;

DC_1 — прямые медицинские затраты при применении 1-го метода лечения;

DC_2 — прямые медицинские затраты при применении 2-го метода лечения.

Анализ «влияния на бюджет» (Budget Impact Analysis / BIA) был проведён с учётом полного бюджетного бремени инсульта, включая стоимость стойкой нетрудоспособности, рассчитанную на основании ожидаемого периода выплаты накопительной части пенсии.

Расчёт проводился на 100 000 населения РФ с учётом превалентности инсульта [32], была проведена оценка возможности экономии бюджетных средств при включении препарата нафтидрофурил в Стандарт лечения.

Дисконтирование. Поскольку суммарное максимальное время, затрачиваемое на прохождение всех этапов лечения (скорпомощной, госпитальной и амбулаторно-реабилитационной помощи) в модели составляет меньше одного года, то большинство прямых медицинских затрат в рамках данного исследования не подлежат дисконтированию [39].

Однако особым случаем в рамках данной модели являются непрямые немедицинские затраты в контексте стойкой утраты нетрудоспособности, поскольку для пациентов оказавшихся в этом состоянии соответствующие затраты будут продолжаться в течение многих лет (до окончания периода выплаты накопительной пенсии). Поэтому, данные затраты дисконтировались в соответствии с методологией, принятой Всемирной организацией здравоохранения [4] по ставке дисконта равной 3,5% в год [39].

Прочее. Все расчёты представлены в рублёвых ценах на середину 2015 года, производились с помощью программного обеспечения MS Excel, 2010, доступны и «прозрачны» для анализа. Окончательные показатели выражены в рублях, показателях минимизации затрат и экономии средств бюджета.

Результаты исследования

Анализ эффективности

На настоящий момент нет данных, позволяющих уверенно говорить о влиянии нафтидрофурила на конечные точки при терапии инсульта [2, 7]. Однако имеются сведения о том, что препарат увеличивает скорость достижения результата, умень-

шая длительность пребывания в стационаре на 50,59% [1, 11]. При этом препарат показывает достаточно хорошую переносимость, частота отмены нафтидрофурила из-за нежелательных явлений в контексте лечения ишемических инсультов составляет 2,85% [3].

Анализ прямых медицинских затрат

Обобщённые прямые медицинские затраты, связанные со всеми этапами лечения пациентов в рамках данной модели, рассчитанные в соответствии с имеющимися Стандартами лечения инсульта представлены в табл. 1.

Таблица 1

Обобщённые прямые медицинские затраты на разных этапах помощи больным ишемическим инсультом

Этап помощи	Суммарные затраты, руб.	Затраты руб./сут.
Скоропомощной	20 184	20 184
Госпитальный	477 096	22 718
Реабилитационный	18 564	103

Анализ не прямых медицинских затрат

Временная нетрудоспособность. Для расчёта стоимости временной нетрудоспособности был установлен размер средней компенсации одного дня по больничному листу на основании данных о средней заработной плате, составивший 1 072,74 руб. После этого были оценены потери ВВП в связи с каждым днём временной нетрудоспособности, составившие 1 361,71 руб. в день. Суммарные ежедневные потери составили 2 434,45 руб. Далее, на основании моделирования на 1 000 больных, были получены значения утраченных человеко-дней для каждой из когорт.

Таким образом было установлено, что для моделируемой когорты с применением нафтидрофурила, суммарные потери, связанные с временной нетрудоспособностью, составят 64 559 512 руб. Для когорты, проходящей лечение исключительно по Стандарту, суммарные потери, связанные с временной нетрудоспособностью, составят 124 157 242 руб. (табл. 2).

Таблица 2

Непрямые немедицинские затраты, связанные с временной нетрудоспособностью

Группы больных	Человеко-дни	Стоимость дня временной нетрудоспособности, руб.	Итого, руб.
Нафтидрофурил	26 519	2 434,45	64 559 512
Терапия по существующему Стандарту	51 000		124 157 242

Полная нетрудоспособность. В отношении затрат, связанных со стойкой полной нетрудоспособностью, результаты их анализа с учётом дисконтирования представлены в табл. 3. При этом учитывался полный объём социальных выплат по инвалидности, потери ВВП, пенсионный возраст.

Из представленных результатов (табл. 2) видно, что нафтидрофурил оказывает влияние лишь на те не прямые немедицинские затраты, которые связаны с временной нетрудоспособностью (не влияет на стойкую полную нетрудоспособность — табл. 3), однако это влияние является существенным.

Таблица 3

Непрямые немедицинские затраты, связанные со стойкой полной нетрудоспособностью

Показатели	Мужчины	Женщины
Номинальный ВВП в РФ в 2014 г., млрд руб.	71 406,399	
Население РФ, чел.	143 666 931	
ВВП на душу населения, руб.	497 027,38	
Утраченный ВВП из-за нетрудоспособности, руб./день	1 361,71	
Возраст начала заболевания, лет	45	
Пенсионный возраст, лет	60	55
Ожидаемый период выплаты пенсии, лет	19	
Утрачено трудовых лет (на 1 человека)	14,8	9,8
Общая длительность получения пособия по инвалидности, лет	34	29
Ежемесячная денежная выплата, руб.	3 137,6	
Социальная пенсия по инвалидности, руб.	9 538,2	
Набор социальных услуг, руб.	930,12	
ИТОГО потери ВВП, на 1 чел.	7 372 572	4 887 435
ИТОГО выплаты, на 1 чел.	5 524 003	4 707 648
Итого не прямые затраты в связи со стойкой полной нетрудоспособностью в группе Нафтидрофурила (с учётом дисконтирования)	480 845 677	
Итого не прямые затраты в связи со стойкой полной нетрудоспособностью в группе терапии по существующему Стандарту (с учётом дисконтирования)	480 845 677	

Анализ минимизации затрат

На основании данной модели был произведён анализ минимизации затрат, результаты которого представлены в табл. 4.

Таблица 4

Анализ минимизации затрат

Затраты	Группа лечения с нафтидрофурилом	Группа лечения по Стандарту
Прямые медицинские затраты, руб.	479 944 764	730 575 189
Показатель разницы затрат (СМА), руб.	-250 630 424	—

На основании анализа минимизации затрат (табл. 4) можно сделать вывод о достаточно существенном снижении затрат в когорте, получавшей нафтидрофурил в дополнение к базовой схеме лечения по Стандарту.

Анализ «влияния на бюджет»

Для оценки «влияния на бюджет» было произведено моделирование фармакоэкономических показателей на 100 тыс. населения РФ с учётом превалентности (0,002) [30]. После этого была произведена оценка возможной экономии бюджетных средств при использовании нафтидрофурила. Результаты анализа представлены в табл. 5.

Таблица 5

Анализ «влияния на бюджет»

Затраты	Группа лечения с нафтидрофурилом	Группа лечения по Стандарту	Разница, руб.
Прямые медицинские затраты, руб.	95 988 952	146 115 038	-50 126 084
Непрямые немедицинские затраты, руб.	146 115 037	637 849 366	-9 344 924
Итого экономия бюджета, в процентах	7,59	—	—

Как видно из табл. 5, включение нафтидрофурила в схему лечения связано с ощутимой экономией бюджетных средств.

Анализ чувствительности

Для нужд оценки робастности полученных результатов было решено провести два варианта анализа чувствительности, путём:

1. Увеличения цены на нафтидрофурил на +25%.
2. Уменьшения выраженности двух существенных допущений модели — тождественности влияния препарата на длительность пребывания в стационаре и реабилитационный период на -50% с одновременным увеличением цены препарата на +25%.

Результаты моделирования этих сценариев представлены в табл. 6.

Таблица 6

Анализ чувствительности

Увеличение цены нафтидрофурила на +25%	
Показатель СМА (разница затрат), руб.	-246 718 637
Экономия бюджета, в процентах	7,49%
Увеличение цены нафтидрофурила на +25% и уменьшение его влияния на скорость реабилитации на -50%	
Показатель СМА (разница затрат), руб.	-219 225 829
Экономия бюджета, в процентах	6,28%

Как видно из результатов анализа чувствительности (табл. 6), данные полученные в ходе исследования устойчивы как к увеличению цены, так и к неблагоприятному для нафтидрофурила изменениям в отношении допущений, положенных в основу модели.

Обсуждение

Несмотря на отсутствие доказательной базы в отношении влияния препарата на конечные точки терапии, одного его влияния на скорость достижения клинического результата оказалось достаточно, чтобы существенно сократить расходы в моделируемой группе, в которой он применялся в дополнение к основной терапии по Стандарту.

Благоприятное влияние нафтидрофурила сохраняется даже при существенном увеличении цены и неблагоприятном изменении положенных в основу модели допущений, что говорит о робастности полученного результата. Применение нафтидрофурила в дополнение к базовой терапии на госпитальном и амбулаторном этапах позволяет минимизировать затраты и снизить бюджетное бремя.

Следует заметить, что данный результат согласуется с данными о влиянии на затраты системы здравоохранения добавления нафтидрофурила в схемы лечения инсульта в госпитальном звене зарубежных систем здравоохранения [10].

Основные выводы

Результаты настоящего фармакоэкономического анализа применения нафтидрофурила как дополнения к базовым схемам терапии на госпитальном и амбулаторно-реабилитационном этапе в рамках лечения ишемического инсульта позволяют:

- снизить затраты учреждений здравоохранения при применении у 1 000 пациентов на 250,630 млн. руб.;
- уменьшить бюджетное бремя на 7,59%, что означает экономию до 59,471 млн. руб. на 100 тыс. населения РФ;
- полученный результат устойчив к увеличению цены на препарат и неблагоприятным для препарата изменениям допущений модели.

Ограничения исследования

Представленное фармакоэкономическое исследование имеет ряд ограничений:

- при моделировании было сделано несколько допущений, описанных в соответствующем разделе данной публикации;
- текущая информация не позволяет однозначно говорить о влиянии нафтидрофурила на ко-

нечные клинические точки при лечении ишемического инсульта.

Конфликт интересов

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

Литература

1. Admani A.K. New approach to treatment of recent stroke. // Br Med J 1978; 2:1678—9.
2. Capon A., Leher P., Opsomer L. Naftidrofuryl in the treatment of subacute stroke. // J Cardiovasc Pharmacol. 1990; 16 Suppl 3: S62—6.
3. De Backer T., Vander Stichele R., Leher P., Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. // BMJ. 2009; 338: b603.
4. Emeriau J.P., Leher P., Mosnier M. Efficacy of naftidrofuryl in patients with vascular or mixed dementia: results of a multicenter, double-blind trial. // Clin Ther. 2000 Jul; 22 (7): 834—44.
5. Jos C. M. Mossink, M.Sc., M.I.M. Understanding and Performing Economic Assessments at the Company Level. Geneva. WHO — 2002.
6. Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M., Jamison D.T., Murray C.J. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. // Lancet 2006; 367: 1747—1757.
7. Leonardi-Bee J., Steiner T., Bath-Hextall F. Naftidrofuryl for acute stroke // Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18; (2): CD005478.
8. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B., Roman G., Sawada T., Pantoni L., Bowler J.V., Ballard C., DeCarli C., Gorelick P.B., Rockwood K., Burns A., Gauthier S., DeKosky S.T. Vascular cognitive impairment. // Lancet Neurol 2003; 2: 89—98.
9. Rothwell P.M., Coull A.J., Silver L.E., Fairhead J.F., Giles M.F., Lovelock C.E., Redgrave J.N., Bull L.M., Welch S.J., Cuthbertson F.C., Binney L.E., Gutnikov S.A., Anslow P., Banning A.P., Mant D., Mehta Z. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (oxford vascular study). // Lancet 2005; 366: 1773—1783.
10. Steiner T.J. Naftidrofuryl after acute stroke: a review and a hypothesis. // J Cardiovasc Pharmacol, Vol. 16 (Suppl. 3) 1990: 58—61.
11. Steiner T.J., Clifford Rose F. Randomised double-blind placebo controlled clinical trial of naftidrofuryl in hemiparetic CT-proven acute cerebral hemisphere infarction. // R Soc Med Int Congr Symp Ser 1986; 99: 85—98.
12. Taguchi T., Takagi N., Miyake K., Tanonaka K., Okada M., Kajihara H., Takeo S. Effects of naftidrofuryl oxalate on microsphere-induced changes in acetylcholine and amino acid content of rat brain regions. // Exp Brain Res. 1994; 99 (1): 7—16.
13. Аналитическая информация, IMS Россия, январь 2014 г. — сентябрь 2015 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ims.ru/> (дата обращения: 06.11.2015).
14. Вахнина Н.В. Лечение ишемического инсульта. // Русский медицинский журнал, 2008; 12: 1641—1644.
15. Государственный реестр предельных отпускных цен [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>.
16. Гусев Е.И., Сворцова В.И., Крылов В.В. Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга в Российской Федерации. // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. 2007; 39: 1: 128—133.
17. Епифанов В.А. Реабилитация больных, перенесших инсульт. М.: 2006.
18. Интернет-ресурс Автономного учреждения Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Центр профессиональной патологии» [Электронный ресурс]. URL: <http://cphphmao.ru/clients/services/otdeleniya/price-list/price.php> (дата обращения: 01.12.2015).
19. Информационный сервис «artekamos.ru» [Электронный ресурс]. URL: <http://artekamos.ru/> (дата обращения: 02.10.2015).
20. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Ранняя реабилитация больных, перенесших инсульт. Роль медикаментозной терапии. // Нервные болезни. 2014; 1: 22—25.
21. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / ред. Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, А. Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; 688.
22. Он-лайн ресурс СПб ГБУЗ «Городская больница №40» [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gb40.ru> (дата обращения: 21.11.2015).
23. Он-лайн ресурс СПб ГБУЗ «Городская больница №40» [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gb40.ru> (дата обращения: 15.11.2015).
24. Он-лайн ресурс ФГБУ «ПФМИЦ» Минздрава России [Электронный ресурс]. URL: <http://www.nnito.ru> (дата обращения: 18.11.2015).
25. Он-лайн ресурс Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. URL: https://www.cito-priorov.ru/page_for_patient_us.php?price=all (дата обращения: 20.11.2015).
26. Он-лайн ресурс Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства [Электронный ресурс]. URL: <http://www.pomc.ru/price-list-na-uslugi/13348> (дата обращения: 17.11.2015).
27. Онлайн-ресурс БУ «Сургутская окружная клиническая больница» «Городская больница №40» [Электронный ресурс]. URL: <http://surgut-okb.ru/index.php> (дата обращения: 22.11.2015).
28. 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: 20.11.2015).
29. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 12 августа 2015 г. N 673 О внесении изменений в приказ департамента здравоохранения Города Москвы от 18 мая 2015 г. N 383.
30. Савицкас Р.Ю., Кришюнас А.Й. Реабилитация больных с церебральным инсультом при нарушениях глотания. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2006; приложение к журналу. Инсульт (вып. 17): 62—65.
31. Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. Исполнительный комитет Европейской инсультной организации (ESO) и Авторский комитет ESO, 2008.
32. Спиринов Н.Н., Корнеева Н.Н. Данные госпитального регистра инсульта в Костроме. // Фундаментальные исследования 2012; 4 (1): 123—8.
33. Стандарт медицинской помощи больным инсультом (Утверждено приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22 ноября 2004 года N 236).
34. Стандарт медицинской помощи больным с инсультом (при оказании специализированной помощи) (Утверждено приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 1 августа 2007 года N 513).
35. Стандарт скорой медицинской помощи при инсульте (Утверждено приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 20 декабря 2012 года N 1282н).
36. Федеральная служба государственной статистики, 2014 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gks.ru> (дата обращения: 20.11.2015).
37. Федеральный закон от 24.11.1995 N 181-ФЗ (ред. от 29.06.2015) «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации».
38. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю. Учебное пособие «Основы фармакоэкономических исследований», М.: 2000 г. Национальный фонд содействия научным и клиническим исследованиям при РГМУ.
39. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серник В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // Фармакоэкономика. 2009; 4: 10—13.

Оценка исходов пациентами в клинических исследованиях

Леонова М.В.

ФГБОУ ВП РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Резюме. Представлен обзор по использованию исходов лечения, оцениваемых пациентами (patient-reported outcomes — PRO) в клинических исследованиях: концепция и содержание PRO, методология включения PRO в клинические исследования, этапы создания и разработки, основные виды и формы инструментов PRO, психометрические характеристики инструментов PRO (валидация, чувствительность, надёжность), техника проведения оценок PRO.

Ключевые слова: исходы, оцениваемые пациентами, patient-reported outcomes, инструменты PRO, клинические исследования

Patient-reported outcomes in clinical studies

Leonova M.V.

FGBOU VP RNRMU named after Pirogova N.I., Russian Federation, Moscow

Abstract. A review on the use of patient-reported outcomes (PRO) in clinical studies: the concept and content of the PRO, methodology enable PRO in clinical studies, the stages of creation and development, basic types and forms of PRO instruments, psychometric characteristics of the instruments PRO (validation, sensitivity, reliability) of PRO assessment technique.

Keywords: patient-reported outcomes, methodology, PRO instruments, clinical studies

Автор, ответственный за переписку:

Леонова Марина Васильевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, зав. кафедрой клинической фармакологии; e-mail: anti23@mail.ru, тел. +7(915)320-43-79

В течение последнего десятилетия интерес к оценке исходов лечения пациентами всё более привлекает исследователей и регуляторные органы, в частности при принятии решений о внедрении новых видов лечения в реальную клиническую практику. Произошёл существенный сдвиг в сторону большего акцента на вовлечение пациента в оценку методов лечения, что нашло отражение в ряде стратегических и национальных инициативах регуляторных органов. Так, в 2006 г. FDA впервые представило руководство по проведению оценок исходов пациентами (Patient-reported outcomes — PRO) для использования в разработке новых медицинских продуктов: «Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims DRAFT GUIDANCE». Это послужило мощным толчком для разработки методологий, инструментов и востребованности включения оценки исходов лечения пациентами в рамки различных клинических исследований (КИ), а особенно фаз III—IV, а также в фармакоэкономический анализ для выражения перспективы пациентов. Главная причина использования оценок, даваемых самими пациентами и известных только самим пациентам, связана с потребностью глубокого внедрения в их переживания и чувства на этапе оценки результатов новых

методов лечения, медицинских технологий и пр. Понятно, что улучшение состояния здоровья пациента имеет первостепенное значение для врача-клинициста и, следовательно, поиск методик позволяющих наилучшим образом оценивать улучшения в состоянии здоровья представляется важным в современных условиях.

Оценка исходов пациентами (PRO) — это любая оценка состояния здоровья пациента, данная самим пациентом без какой-либо интерпретации со стороны врача или кого-либо («a measurement of any aspect of a patient's health status that comes directly from the patient without interpretation of the patient's response by a clinician or anyone else») [1]. PRO позволяет оценивать симптомы, состояние здоровья, повседневную активность или функционирование, психологическое благополучие (well-being), качество жизни и качество жизни, связанное со здоровьем, их динамику в сравнении, имеющие прямое отношение к заболеванию, а также удовлетворенность лечением (табл. 1) [2, 3]. Типичными инструментами в оценке благополучия состояния пациента являются шкалы оценки депрессии и тревожности. В оценке удовлетворенности лечением пациентом учитываются субъективное ощущение результата лечения, побочные эффекты, удобство лечения (комплаенс).

Таблица 1

Типы исходов в оценке PRO

- Выявление различных симптомов (частота возникновения, тяжесть симптомов):
 - субъективные симптомы (боль, слабость, недержание, нарушения сна и т.п.);
 - психологические симптомы (депрессия, тревога и т.п.).
- Степень нарушения функционирования организма для пациента:
 - ограничения физической активности (самообслуживание, способность самостоятельно одеваться, ходить и пр.);
 - ограничения функциональной активности (способность к работе, социальной активности).
- Ощущения, которые испытывает пациент из-за болезни или результатов лечения.
- Удовлетворенность лечением, комплаенс.
- Качество жизни, связанное со здоровьем.
- Качество жизни.

Понятие PRO и различие с понятием качества жизни впервые предложило FDA, которое использовало термин «качество жизни» как составную часть понятия состояние здоровья, включающий целый ряд других аспектов, таких как симптомы, повседневную деятельность и пр. Таким образом, качество жизни концептуализируется как один из показателей состояния здоровья пациентов, оцениваемых с помощью PRO (рис. 1) [3, 4].



Рис. 1. Взаимодействие различных типов оценок PRO в клинических исследованиях

PRO в клинических исследованиях. В клинических исследованиях PRO представляет инструмент для измерения эффекта после применения медицин-

ского вмешательства. Выбор необходимого инструмента для оценки PRO в клиническом исследовании является важнейшим аспектом разработки дизайна. Эффективный способ установить связь между измеряемым результатом, таким как самочувствие пациента после вмешательства, является разработка стратегии оценок, которая требует чёткого понимания заболевания и исходов, относящихся к пациентам (рис. 2).

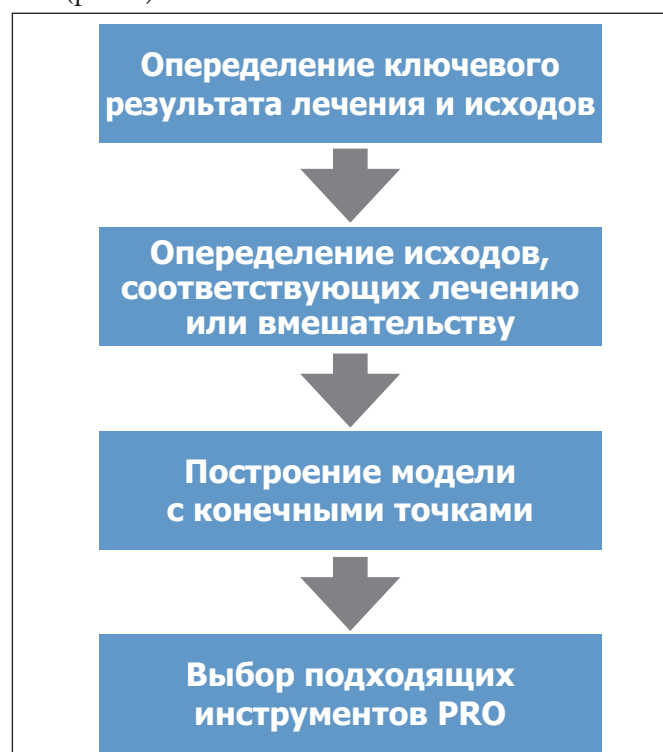


Рис. 2. Ключевые этапы разработки стратегии оценок в клиническом исследовании [1]

Главное место в разработке стратегии оценок КИ является построение модели исходов и конечных точек путём чёткого определения взаимодействия между оценкой состояния здоровья и других доменов, ассоциируемых с пациентами. Клинический исход не всегда может полностью отражать результат применения лечения или вмешательства, положительно воспринимаемый пациентом. Кроме того, для отдельной группы заболеваний ведущими симптомами могут быть только ощущения пациентов, которые невозможно измерить объективными (физикальными или лабораторно-инструментальными) методами исследования. В результате возможны два варианта стратегии модели исходов:

- 1) модель, когда главным критерием оценки является клинический результат, определяемый врачами-специалистами и используется в качестве первичной конечной точки исследования, а PRO только дополняет или уточняет полученный клинический эффект и используется в качестве вторичной конечной точки (рис. 3);

2) модель, в которой единственным критерием оценки результатов лечения или вмешательства является PRO, который используется в качестве первичной конечной точки исследования, а в качестве вторичных точек могут быть использованы и другие важные для пациентов домены, а также объективные данные (рис. 4) [1].

Использование PRO в качестве первичной точки в КИ возможно при следующих условиях:

- 1) когда самооценка пациентов является ведущим и единственным критерием в оценке динамики заболевания или оценке лечения;
- 2) когда лечение имеет совсем небольшое влияние на выживаемость или прогноз заболевания,

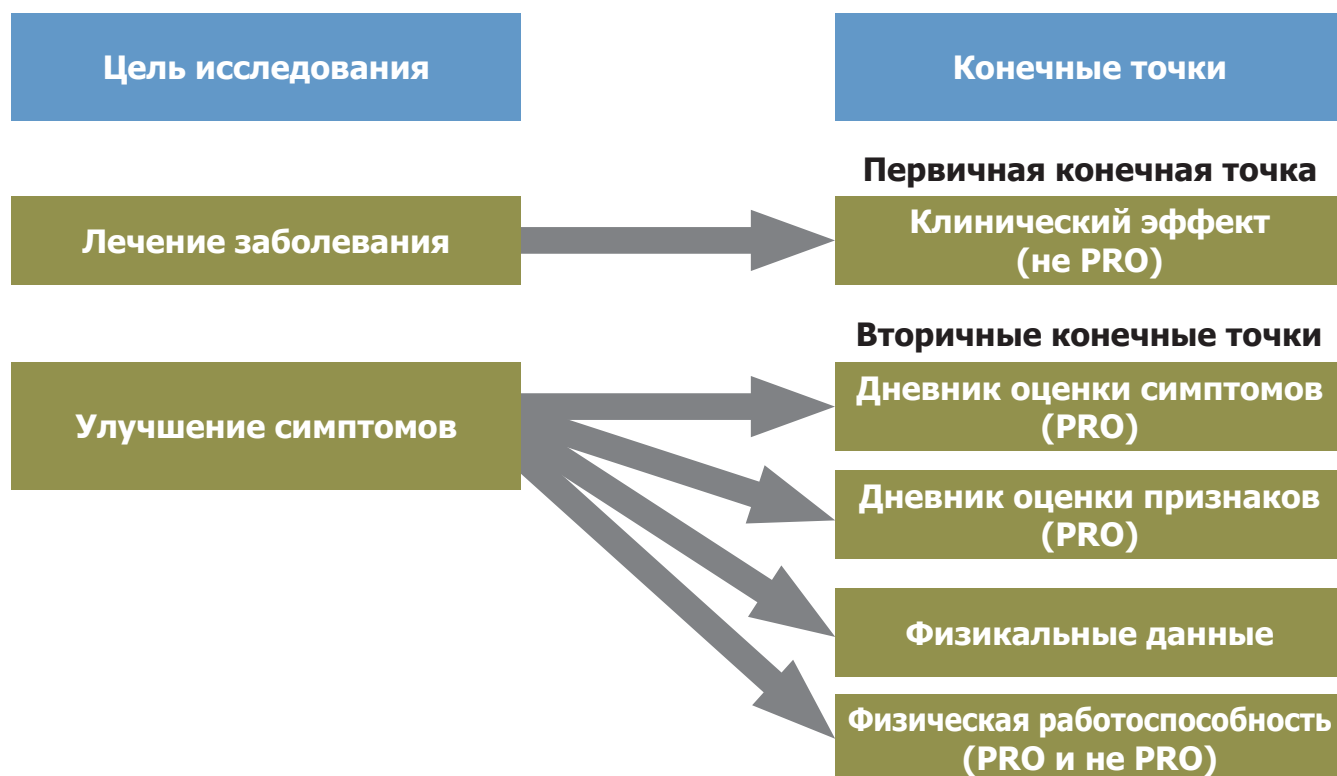


Рис. 3. Применение PRO в качестве вторичных конечных точек исследования [1]



Рис. 4. Применение PRO в качестве первичной конечной точки исследования [1]

но оказывает существенное влияние (позитивное или негативное) на аспекты качества жизни, функционирование или благополучие пациентов;

- 3) когда объективная клиническая эффективность сравниваемых методов лечения сопоставима, но имеет разные преимущества в PRO;
- 4) когда эффективность метода лечения доказывается совокупностью объективных исходов и PRO [5].

Концепция использования PRO в КИ новых лекарственных средств (ЛС) не является новой; она прослеживается на протяжении более 20 лет. Так, по данным мета-анализа *C.Sanders*, проведённого по регистру КИ за период 1980—1997 гг., применение PRO (в основном оценка качества жизни) было отмечено в 4,2% (в исследованиях в области онкологии — 8,2%) [1, 2]. По результатам другого анализа исследований 215 новых ЛС, проведённых за период 1997—2002 гг., было показано, что в 30% (для 64 ЛС) случаев в качестве конечных точек были использованы PRO, из них в 10% (для 23 ЛС) PRO явились единственной конечной точкой оценки эффективности. Это были ЛС для лечения мигрени, эпилепсии, гриппа, аллергического конъюнктивита, а в сочетании с клиническими конечными точками PRO использовались для оценки противовоспалительных препаратов, вакцин, препаратов для лечения желудочно-кишечных, респираторных и урологических заболеваний [6]. В одном из последних мета-анализов, проведённых по анализу регистра КИ FDA за 2004—2007 гг., из 17 704 КИ в 2 481 из них (14%) использовался хотя бы один инструмент PRO. Причём наиболее часто спонсорами таких исследований были научные университеты или исследовательские организации (относительный риск, ОР=1,12), в исследованиях изучались режимы вмешательства (ОР: 2,98), способ вмешательства (ОР: 1,92) или устройства для вмешательства (ОР: 1,75), исследования относились к рандомизированной фазе III (особенно часто в области лечения урогенитальных заболеваний — 22% PRO) [7].

Использование PRO для оценки новых ЛС принято регуляторными органами: FDA регламентирует их применение в клинических исследованиях в качестве первичной конечной точки, если нет иных объективных критериев оценки; в рекомендациях ЕМЕА использование PRO (в частности, качество жизни, связанное со здоровьем) предлагается в качестве обязательной дополнительной конечной точки во всех клинических исследованиях [8—10].

Инструменты для PRO могут быть представлены общими или иметь специфическое (болезнь-специфическое, условие-специфическое или популяционно-специфическое) отношение, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки (табл. 2) [11]. Общие инструменты PRO представляют интерес для широкого круга пациентов и населения в целом, и

могут быть использованы для сравнения в разных условиях, включая сравнение со здоровой популяцией. Болезнь-специфические или условие-специфические PRO разрабатываются, чтобы использовать специфические домены и элементы здоровья, качества жизни, имеющие отношение к определённой группе заболеваний или подгрупп пациентов. Для их создания используются такие методики, как глубинное интервью и фокус-группы пациентов с определённым заболеванием или состоянием, таким образом, гарантируя, что выбранные домены и темы являются наиболее значимыми и приемлемыми именно для них. Болезнь-специфические PRO имеют более высокую клиническую значимость для использования в КИ, а также являются более чувствительным для выявления клинически значимых изменений в результате лечения. По данным регистра КИ FDA, из 160 различных видов PRO частота использования специфических инструментов PRO (в подавляющем большинстве — болезнь-специфических инструментов) составила 41%, тогда как общих инструментов PRO (в основном оценка качества жизни, связанного со здоровьем) — 36% [7]. В систематическом обзоре 34 опубликованных клинических исследований с применением PRO за период 1978—2007 гг. в 60,7% были использованы болезнь-специфические инструменты PRO и в 39,3% — общие инструменты [12].

Таблица 2

Сравнение общих и специфичных инструментов PRO

Преимущества и недостатки	Общие инструменты	Специфичные инструменты
Пригодны для оценки генеральной популяции пациентов или населения	V	
Сравнение с разными группами заболеваний	V	
Чувствительность к выявлению болезнь-специфичных вопросов		V
Чувствительность к выявлению клинических значимых изменений	V	V

Структура инструментов PRO может представлять одномерное или многомерное измерение исходов пациентов. Примером одномерного измерения может быть боль, примером многомерности измерения — характеристики таких показателей, как физическое и социальное функционирование, психическое здоровье и боль.

Разработка и создание инструментов PRO. Согласно рекомендациям FDA, создание инструментов PRO происходит в несколько этапов (рис. 5) [1, 13]. Первый этап заключается в разработке концептуальной модели изучения исходов и конечных точек, определяются основные домены, которые важны для оценки состояния пациентов. Второй этап состоит

в наполнении содержанием доменов: определении ключевых тем для оценки PRO, типов шкал, методологии проведения опросов пациентов и сбора данных. На этом этапе возможно использование различных подходов по выявлению тем и формулированию вопросов для пациентов: с помощью опросов мнения медицинских специалистов, опросов больных с конкретным заболеванием или симптомами, проведения литературного поиска и факторного анализа для отбора наиболее значимых симптомов. При разработке опросников проводится предварительное тестирование пациентов с заболеванием или симптомами (например, интервьюирование по телефону), в рамках которого оценивается когнитивность (понятность вопросов, полнота ответов, простота вопросов и ответов, удобство для пациентов), Третий этап необходим для проведения пилотного исследования с тест-опросником на интересующей популяции пациентов для оценки основных психометрических характеристик (валидация, чувствительность, надёжность), определения минимального значимого различия при оценке динамики состояния, а при необходимости применения опросников в разных странах с разными языками — проведение культуральной и языковой адаптации (методом двойных переводов). При анализе результатов пилотного исследования возможно проведение корреляционного анализа с клиническими данными и критериями, а также с другими уже апробированными опросниками. На четвёртом этапе проводится модификация опросников в связи с изменением доменов или тем, целевой популяции, области применения, методологии опросов и пр., с последующей адаптацией и оценкой психометрических характеристик.

Инструменты PRO должны отвечать таким психометрическим характеристикам, как надёжность, достоверность, валидность, чувствительность для выявления изменений в ходе лечения. Надёжность инструмента показывает насколько согласуются результаты, а валидность — насколько мы измеряем то, что хотим измерить (табл. 3) [1].

Поскольку PRO используются в клинических исследованиях для оценки динамики изменений во времени, то они должны быть адекватными при различных клинических условиях, что обеспечивается проверкой их надёжности и достоверности к предоставлению воспроизводимых и согласованных результатов измерения [1]. Для доказательства воспроизводимости результатов оценки используется метод тест-ретест проверки: проведение оценок в разные периоды времени и через временные интервалы, достаточные для минимизирования эффекта запоминания у пациентов, которые характеризуются высокими коэффициентами корреляции результатов $>0,80$. Для доказательства согласованности результатов также используется тест-ретест метод: проверка непротиворечивости результатов оценки при использовании разных тем или вопросов для получения сходных результатов, которые характеризуются высоким коэффициентом $\alpha=0,70-0,85$ [11].

Валидность инструментов PRO также должна быть изучена и доказана, для чего применяются различные подходы — опросы пациентов (фокус-группы), анализ клинических данных, обширный обзор литературы. Валидность призвана показать тесную взаимосвязь между темами, доменами и другими понятиями с основной гипотезой оценок, для чего применяется многофакторный анализ.



Рис. 5. Этапы разработки и создания инструментов PRO [1]

Виды и формы инструментов PRO. Для получения данных от пациента о его состоянии, частоте и тяжести симптомов, исходов лечения, удовлетворенности лечением используются различные виды и формы инструментов. Чаще всего инструменты PRO представляют собой визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) или опросники (табл. 4) [1]. ВАШ используется для индивидуальной оценки степени выраженности симптомов, состояния здоровья или качества жизни. Опросники с предлагаемыми ответами, характеризующими наличие, частоту или степень выраженности симптомов, могут быть простыми (checklist) или более сложными (ранговая шкала, шкала Лайкерта).

Методология проведения оценок PRO. Для удовлетворения потребностей пациентов в различных языковых, культурных, образовательных и профессиональных навыках, врачи и исследователи требуют определённой гибкости в выборе соответствующих методов и режимов выполнения опросов PRO. Некоторые аспекты в методологии проведения опросов PRO представлены в табл. 5 и включают особенности репортирования, способы управления и методы администрирования этого процесса [14].

Перспектива пациента является главной в оценке PRO; вместе с тем при ряде обстоятельств достижение этой цели может быть сложным или невозможным. Так, у взрослых с когнитивными нарушениями и дефицитом коммуникаций из-за бремени болезней имеют место ограничения для выполнения опросов PRO. Это особенно вероятно для субпопуляции пожилых людей, а также пациентов любого возраста, страдающих тяжёлыми неврологическими расстройствами и заболеваниями. Также проблемной субпопуляцией являются дети, особенно младшего возраста, которые не умеют читать и писать или имеют недостаточный уровень развития. Для включения таких субпопуляций пациентов в оценки используется методология прокси-респондентов. Такими респондентами может быть ближайшее окружение пациента (например, родители, супруги или другие члены семьи, друзья или официальные опекуны), а также медицинский персонал или профессиональные работники (врачи, медицинские сёстры, нянечки, учителя). Такая методология не только позволяет включить более широкий и представительный круг пациентов для проведения оценок PRO, но и помогает в проведении сложных опросов, а также может

Таблица 3

Наиболее важные психометрические характеристики инструментов PRO

Надёжность, достоверность	— стабильность значений при повторных оценках (test-retest, inter-interviewer, intra-interviewer)
Валидность содержания и структуры	— способность всесторонне и полностью отражать именно интересующую область исследования — доказательство, что корреляционные взаимосвязи тем (шкал, доменов) сохраняются при оценке одинаковых или разных групп пациентов
Способность определить динамику	— доказательство, что используемые показатели могут выявить динамику во времени, необходимую в клиническом исследовании (достаточная чувствительность)

Таблица 4

Характеристика видов и форм инструментов PRO (FDA, 2009 г.)

Линейная ВАШ	Градуированный отрезок (обычно длиной 100 мм) со словами обозначения концов; на отрезке ставится отметка пациентом
Линейная ВАШ с дополнительными категориями	Наличие дополнительных меток внутри отрезка, помогающих пациенту сориентироваться в шкале
Ранговая шкала	Содержит серии категорий (ответов), которые пациент выбирает для характеристики своего состояния. <i>Сколько эпизодов заболевания у вас было за последнюю неделю?</i> ■ >10 ■ 7-10 ■ 5-7 ■ 2-5 ■ <2
Шкала Лайкерта	Шкала, представляющая градацию степени согласия с каким-либо утверждением относительно состояния или наличия симптома: ■ очень сильно ■ сильно ■ иногда ■ очень редко ■ нет симптомов
Checklist	Содержит краткие и простые характеристики состояния пациента, предназначенные для выбора: ■ да, ■ нет, ■ не знаю
Шкала с рисунками	Содержит серии рисунков, отражающих разную степень состояния. Используется в педиатрии у детей не умеющих читать.
Регистрация исходов, случаев и пр.	Отметка о развитии исхода или случая состояния (дневник пациента)

помочь минимизировать пропущенные сведения. Вместе с тем, проведение прокси-опросов сопряжено с дополнительными проблемами. Так, полезность прокси-опросов в качестве заменителей ответов пациентов зависит от валидности и надёжности прокси-ответов, и требуют проверки на согласованность и доверенность по сравнению с ответами пациентов (коэффициенты корреляции, статистические методы анализа). Наиболее высокий уровень согласованности прокси-ответов и ответов пациентов наблюдается по таким аспектам, как физическое функционирование или качество жизни, связанное со здоровьем (физическая активность, деятельность в повседневной жизни, физическое здоровье и двигательные функции). Согласованность снижается для оценки более субъективных аспектов пациентов, таких как социальное функционирование, боль, когнитивные функции, психологическое или эмоциональное благополучие, а также в подгруппах пациентов с более тяжёлыми формами заболеваний или расстройств, инвалидизации. Наибольшие проблемы в согласованности прокси-ответов, даваемых родителями, наблюдаются для оценок детской популяции. Выявляются наибольшие противоречия между детьми

и взрослыми в оценках различных сфер, особенно, эмоционального функционирования. С другой стороны, прокси-опросы могут быть более полезны и информативны, когда пациенты ввиду особых ментальных расстройств (например, деменция), не могут предоставить объективную и адекватную самооценку своего состояния.

Область применения PRO очень широкая как для системы здравоохранения, клинической практики, так и клинических исследований: получение базовой оценки состояния здоровья, качества жизни, удовлетворенности пациентов и благополучия и т. д. для выявления необходимости и оказания эффективной помощи; мониторинг клинических исходов различных вмешательств для принятия решений; средство коммуникации между пациентом и врачом (например, врач может обсудить с пациентом почему результат лечения пациента улучшился или уменьшился по сравнению с прошлым визитом); применение в клинических исследованиях (особенно фазы III) как в оценке результатов лечения, так и качества проведения исследования; для дальнейшей разработки и маркетинговой политики изучения препаратов [12, 15—17].

Таблица 5

Основные характеристики методологии оценки PRO

Методология	Характеристики	Недостатки
Источник репортирования		
Пациент	Пациент отвечает на опросники непосредственно сам	Возможны проблемы из-за когнитивного дефицита или возрастных проблем, недостаточного уровня развития
Прокси (проху) респондент	Окружение пациента отвечает на опросники	Может не точно отражать субъективные ощущения, переживания и др.
Метод проведения		
Пациент	Пациент самостоятельно записывает ответы; возможность большего раскрытия участника	Возможен пропуск вопросов
Интервьюер	Интервьюер записывает ответы; помогает в случае тяжести пациента (нарушения зрения, затруднения письма или чтения) или недостаточной грамотности; позволяет проводить более сложные опросы	Дополнительные затраты на участие интервьюера; предвзятость интервьюера, его влияние на ответы
Способ заполнения		
Карандаш и бумага	Пациент записывает ответы ручкой	Затраты и ошибки при вводе данных в электронные базы
Электронный	Использование компьютера для ответов; минимизируются ошибки при вводе данных	Технологические проблемы для пациента; затраты
Место проведения		
Дома	Пациент заполняет опросник до или после визита к врачу; обеспечение конфиденциальности медицинской информации	Возможны проблемы из-за когнитивного дефицита и необходимости в помощи прокси
Клиника	Пациент заполняет опросник в клинике — оценки результата лечения в реальном времени	Беспокойство пациента из-за потока других пациентов и медицинского персонала

Литература

1. Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. FDA 2009.
2. *Deshpande P.R., Rajan S., Sudeepthi B.L., Nazir A.C.P.* Patient-reported outcomes: A new era in clinical research. *Perspect Clin Res* 2011; 2: 137—144.
3. *McKenna S.P.* Measuring patient-reported outcomes: moving beyond misplaced common sense to hard science. *BMC Medicine* 2011; 9: 86.
4. *Bradley C.* Feedback on the FDA's February 2006 draft guidance on Patient Reported Outcome (PRO) measures from a developer of PRO measures. *Health and Quality of Life Outcomes* 2006; 4: 78.
5. *Willke R.J.* Measuring the value of treatment to patients: patient-reported outcomes in drug development. *American health & drug benefits*. 2008; 2: 34—40.
6. *Willke R., Burke B.L., Erickson P.* Measuring treatment impact: a review of patient-reported outcomes and other efficacy endpoints in approved labels. *Control Clin Trials*. 2004; 25 (6): 535—552.
7. *Scoggings J.F., Patrick D.L.* The use of patient-reported outcomes instruments in registered clinical trials: evidence from ClinicalTrials.gov. *Contemp Clin Trials*. 2009; 30: 289—292.
8. *Patrick D.L., Burke L.B., Powers J.H. et al.* Patient-reported outcomes to support medical product labeling claims: FDA perspective. *Value Health* 2007, 10: (Suppl 2): S125—S137.
9. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CMHP): Reflection Paper on the Regulatory Guidance for the Use of Health-Related Quality of Life (HRQL) Measures in the Evaluation of Medicinal Products London: European Medicines Agency; 2005.
10. *Szende A., Leidy N.K., Revicki D.* Health related quality of life and other patient reported outcomes in the European centralized drug regulatory process: a review of guidance documents and performed authorizations of medicinal products 1995 to 2003. *Value Health* 2005; 8: 534—548.
11. *Meadows K.* 5 things you need to know about patient reported outcome (PRO) measures. DHP Research 2012.
12. *Valderas J.M., Kotzeva A., Espallargues M. et al.* The impact of measuring patient-reported outcomes in clinical practice: a systematic review of the literature. *Qual Life Res* 2008; 17: 179—193.
13. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Patient-Reported Outcomes Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH). February 2006. www.fda.gov/CDER/guidance/5460dft/pdf. Accessed December 11, 2007.
14. *Cella D., Hahn E.A., Jensen S.E. et al.* Patient-Reported Outcomes in Performance Measurement. RTI Press. 2015; 97.
15. *Marshall S., Haywood K.L., Fitzpatrick R.* Impact of patient-reported outcome measures on routine practice: a structured review. *J Eval Clin Pract*. 2006; 12 (5): 559—568.
16. *Nelson E.C., Eftimovska E., Lind C. et al.* Patient reported outcome measures in practice. *BMJ* 2015; 350: g7818.
17. *Greenhalgh J.* The applications of PROs in clinical practice: what are they, do they work, and why? *Qual Life Res* 2009; 18: 115—123.

Оценка качества жизни больных раком яичников I–III стадии по общему опроснику EQ-5D и специальному опроснику EORTC QLQ-C30

Журман В.Н., Елисеева Е.В., Гулевич А.П., Волков М.В.

Кафедра общей и клинической фармакологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, г. Владивосток

Резюме. С целью оценки влияния проводимого лечения на качество жизни (КЖ) больных с раком яичников I–III стадии, проведено наблюдение за пациентами ($n=51$), находившимися на лечении в Приморском краевом онкологическом диспансере с 2014 по 2015 гг., которые отвечали на общий опросник EQ-5D и специальный опросник EORTC QLQ-C30 до лечения и по окончании 6 курсов химиотерапии. Всем больным первым этапом проведено хирургическое лечение. Лапаротомия, экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника выполнена 41 (80,4%) больным, без резекции сальника 3 (5,9%) больным. Лапаротомия, надвлагалищная ампутация матки с придатками, резекция большого сальника выполнена 5 (9,8%), без резекции сальника — 2 (3,9%) больных. Сальник не удалялся из-за отсутствия технических возможностей для резекции. Вторым этапом комплексного лечения проведена адъювантная химиотерапия по схеме ТСб (паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин AUC 6) или TP паклитаксел 175 мг/м², цисплатин 75 мг/м² (общее количество 6 курсов). Выраженные изменения в КЖ больных до лечения обусловлены проявлением основного заболевания, отсутствие «выраженных проблем» после лечения свидетельствует об эффективности проводимой противоопухолевой терапии. Нарастание «умеренных проблем» по компонентам «повседневная активность», «тревога и депрессия», «состояние здоровья по сравнению с тем, как было год назад» указывает на наличие побочных явлений проводимой химиотерапии. При оценке КЖ по специальному опроснику EORTC QLQ-C30 до лечения и после химиотерапии у пациентов с I стадией рака яичников отмечается достоверное изменение показателей в нарастании диспепсических явлений, улучшение эмоционального фона (снижение беспокойства и подавленности, улучшение сна), снижение выполнения значительных физических нагрузок. При II стадии рака яичников после химиотерапии отмечается нарастание общей слабости, ограничение в выполнении повседневных дел и значительных физических нагрузок. При III стадии рака яичников существенные достоверные изменения отмечаются как в нарастании диспепсических явлений, эмоциональной подавленности, но и в выполнении повседневных дел и при физической нагрузке, несмотря на это пациенты оценивают в целом состояние здоровья за последнюю неделю на 6 баллов, где 7 баллов — отличное состояние здоровья. Полученные результаты свидетельствуют о снижении КЖ как на фоне проводимого специального лечения, так и от стадии заболевания.

Ключевые слова: рак яичников, качество жизни, общий опросник EQ-5D, специальный опросник EORTC QLQ-C30

The quality of life of patients with ovarian cancer stage I-III via general questionnaire EQ-5D and the special questionnaire EORTC QLQ-C30

Zhurman V.N., Eliseeva E.V., Gulevich A.P., Volkov M.V.

The General and Clinical Pharmacology Vladivostok State Medical University Department, Vladivostok

Abstract. In order to assess the impact of treatment on quality of life of patients with ovarian cancer stage I-III, we have conducted monitoring of 51 patients who were treated in The Primorsky Krai Oncological Clinic from 2014 to 2015, who responded to the overall EQ-5D questionnaire and the special questionnaire EORTC QLQ-C30 before treatment and after 6 cycles of chemotherapy. All patients were subjected to the surgery at the first stage. Laparotomia, hysterectomy with appendages, resection of the greater omentum is made for 41 (80,4%) patients, without resection of the omentum was made for 3 (5,9%) patients. Laparotomia, upervaginal amputation of uterus with appendages, resection of the greater omentum is made 5 (9,8%), without resection of the omentum was made for 2 (3,9%) patients. The omentum was not removed owing to a lack of technical capacity for resection. The second stage of the complex treatment is adjuvant chemotherapy scheme TCb (Paclitaxel 175 mg/m² Carboplatin AUC 6) or Paclitaxel 175 mg/m², Cisplatin 75 mg/m² (total 6 cycles). Pronounced changes in the quality of life of patients before treatment was owing to the manifestation of the underlying disease, the lack of «expressed concerns» after treatment

indicates the effectiveness of anticancer therapy. The increase of «moderate problem» by the components «daily activity», «anxiety and depression», «health condition», compared with how it was a year ago,» indicates the presence of side effects of chemotherapy. The quality of life assessment via special questionnaire EORTC QLQ-C30 before treatment and after chemotherapy in patients with stage I ovarian cancer shows significant changes in indicators in the growth of dyspeptic symptoms, improvement of the emotional background (decrease anxiety and depression, sleep), reduced performance of significant physical activity. At the stage II ovarian cancer after chemotherapy increase in a general weakness, a limitation in the performance of daily activities and significant physical exertion are marked. At the stage III ovarian cancer substantial significant changes are noticed as the growth of dyspeptic symptoms, emotional depression, but also at the performance of daily activities and physical exercise, in spite of this, patients assessed the overall health status over the last week by 6 points, where 7 points is excellent health condition. Results show the decrease of the quality of life, in the background of the special treatment and the stage of disease.

Keywords: ovarian cancer, quality of life, a common questionnaire EQ-5D, a special questionnaire EORTC QLQ-C30

Автор, ответственный за переписку:

Журман Варвара Николаевна — очный аспирант кафедры общей и клинической фармакологии Тихоокеанского государственного медицинского университета; адрес: 690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2; тел. +7 (904) 622-25-77; e-mail: varvara2007@yandex.ru

Актуальность

Качество жизни (КЖ) в настоящее время применяется во многих сферах медицины. В исследованиях по онкологии оценка КЖ является важным критерием оценки эффективности лечения и имеет прогностическое значение [2]. Оценка качества представляет собой простой и надёжный метод изучения состояния здоровья человека, основанный на субъективном восприятии и дающий характеристику его физического, психологического и социального функционирования. КЖ онкологических больных определяется не только биологическими последствиями недуга для организма. Для некоторых людей болезнь (особенно опасная для жизни) и связанное с ней лечение становятся поворотным пунктом в личностном развитии. Мастэктомия является примером такого лечения, при котором для многих женщин ухудшение КЖ после операции сопоставимо с исходным страданием. При этом показатель КЖ не заменяет основных классических критериев выздоровления, а только дополняет их [1]. Актуальными на сегодняшний день являются вопросы корреляции между психопатологической симптоматикой, отмечающейся у пациентов со злокачественными опухолями, и качеством их жизни. С одной стороны, онкологическое заболевание является моментом, нарушающим психическое здоровье пациента и провоцирующим появление психопатологических симптомов, с другой, не попавшие в фокус внимания медицинских работников психические расстройства, такие как тревога, депрессия, дисфория, астения, могут длительно затруднять социальную адаптацию и препятствовать улучшению КЖ [3].

Цель исследования

Оценить КЖ больных раком яичников I–III стадии до и после специального лечения.

Материалы и методы

С целью оценки влияния проводимого лечения на качество жизни больных с раком яичников I–III стадии, проведено наблюдение за 51 пациентом, находившимися на лечении в Приморском краевом онкологическом диспансере с 2014 по 2015 гг., которые отвечали на общий опросник EQ-5D и специальный опросник EORTC QLQ-C30 до лечения и по окончании 6 курсов химиотерапии. Средний возраст пациенток составил $58,5 \pm 28,99$ лет, минимальный возраст 33 года, максимальный 74 года. Средняя масса тела — $72,49 \pm 52,32$ кг, рост — $170,02 \pm 12,73$ см. Из 51 наблюдаемой пациентки у 25 (49,0%) I стадия рака яичников, у 5 (9,8%) — II стадия и у 21 (41,2%) — III стадия рака яичников. У всех пациентов морфологически подтверждённая эпителиальная форма рака яичников. Сопутствующая патология проанализирована на основании заключения терапевта. Смешанная сопутствующая патология выявлена у 26 (51,0%), заболевания сердечно-сосудистой системы — у 6 (11,8%), дыхательной системы — у 3 (5,9%), мочевыделительной — у 1 (2,0%), нейроэндокринные нарушения — у 11 (21,5%) пациенток. Не выявлено сопутствующей патологии у 2 (3,9%) пациенток. Всем больным на первом этапе проведено хирургическое лечение. Лапаротомия, экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника выполнена 41 (80,4%) больным, без резекции сальника — 3 (5,9%) больным. Лапаротомия, надвлагалищная ампутация матки с придатками, резекция большого сальника выполнена 5 (9,8%), без резекции сальника — 2 (3,9%) больных. Сальник не удалялся из-за отсутствия технических возможностей для резекции. Вторым этапом комплексного лечения проведена адъювантная химиотерапия по схеме ТСб (паклитаксел 175 мг/м^2 , карбоплатин АУС 6) или ТР паклитаксел 175 мг/м^2 , цисплатин 75 мг/м^2 (общее количество 6 курсов). Общий опросник

EQ-5D включает 6 вопросов, первые 5 определяют общий показатель КЖ, 6-ой вопрос определяет состояние здоровья на настоящий момент по сравнению с тем, каким оно было год назад. Достоверность полученных результатов подтверждается значением ошибки p . В специальном опроснике EORTC QLQ-C30, состоящим из 30 вопросов, оцениваются уровни функционирования, выраженность симптомов и общее КЖ. Все показатели измеряются по 100-балльной шкале. Уровень функционирования оценивается по шкалам физического (ФФ), ролевого (РоФ), эмоционального (ЭФ), когнитивного (КФ) и социального (СФ) функционирования.

Результаты исследования

При оценке КЖ больных раком яичников I–III стадии по общему опроснику EQ-5D значения частоты встречаемости и среднеквадратической ошибки при I стадии рака яичников в компоненте «боль и дискомфорт: я не чувствую боли» до лечения составляли $40,00 \pm 9,80\%$, после лечения $80,00 \pm 8,00\%$ ($p < 0,05$), «небольшая боль и дискомфорт» до лечения — $60,00 \pm 9,80\%$, после лечения — $20,00 \pm 8,00\%$ ($p < 0,05$), «тревога и депрессия: я не чувствую тревоги и депрессии» до лечения — $4,00 \pm 3,92\%$, после лечения — $36,00 \pm 9,60\%$, ($p < 0,05$), в компоненте «ваше состояние здоровья по сравнению с тем какое оно было год назад» статистически достоверные показатели отмечены в варианте «не изменилось»: до лечения — $20,00 \pm 8,00\%$, после лечения — $84,00 \pm 7,33\%$ ($p < 0,05$), «ухудшилось»: до лечения — $80,00 \pm 8,00\%$, после лечения — $8,00 \pm 5,43\%$ ($p < 0,05$) (табл. 1).

Значение частоты встречаемости и среднеквадратической ошибки при II стадии рака яичников зафиксированы в компоненте «состояние здоровья по сравнению с тем, какое оно было год назад: не изменилось» составляло до лечения $0,00 \pm 0,00\%$, после лечения — $80,00 \pm 17,89\%$, $p < 0,05$ (табл. 2).

Значения частоты встречаемости и среднеквадратической ошибки при III стадии рака яичников отмечены в компоненте «самообслуживание: нет проблем» составляли до лечения $57,14 \pm 10,8\%$, после лечения — $90,48 \pm 6,41\%$ ($p < 0,05$), «самообслуживание: есть некоторые проблемы» до лечения — $42,86 \pm 10,80\%$, после лечения — $9,52 \pm 6,41\%$ ($p < 0,05$), в компоненте «повседневная активность: нет проблем» до лечения — $66,67 \pm 10,29\%$, после лечения — $33,33 \pm 10,29\%$ ($p < 0,05$), «повседневная активность: есть некоторые проблемы» до лечения — $33,33 \pm 10,29\%$, после лечения — $66,67 \pm 10,29\%$ ($p < 0,05$), в компоненте «тревога и депрессия: я не чувствую тревоги и депрессии» до лечения — $14,29 \pm 7,64\%$, после лечения — $47,62 \pm 10,90\%$ ($p < 0,05$), в компоненте «состояние здоровья сегодня по сравнению с тем какое оно было год назад» «улучшилось» до лечения — $0,00 \pm 0,00\%$, после лечения — $61,90 \pm 10,60\%$ ($p < 0,05$), «не изменилось» до лечения

— $0,00 \pm 0,00\%$, после лечения — $23,81 \pm 9,29\%$ ($p < 0,05$), «ухудшилось» — $100,00 \pm 0,00\%$, после лечения — $14,29 \pm 7,64\%$ ($p < 0,05$) (табл. 3).

При оценке КЖ больных раком яичников I–III стадии по специальному опроснику EORTC QLQ-C30 по динамике среднеарифметических значений по шкалам функционирования при I стадии рака яичников выявлены достоверные изменения по шкалам ФФ (до лечения — $114,70 \pm 63,28$, после лечения — $106,63 \pm 48,9$, $p < 0,05$), ЭФ (до лечения — $103,30 \pm 56,97$, после лечения — $104,78 \pm 50,71$, $p < 0,05$) и КФ (до лечения — $123,89 \pm 90,91$, после лечения — $110,00 \pm 56,23$, $p < 0,05$). При II стадии рака яичников достоверные изменения по шкалам ФФ составили до лечения $68,75 \pm 35,55$, после лечения — $96,15 \pm 39,32$ ($p < 0,05$), РоФ: до лечения — $170,00 \pm 48,30$, после лечения — $128,57 \pm 88,17$, $p < 0,05$). При III стадии рака яичников достоверные изменения по шкалам ФФ: до лечения — $107,14 \pm 63,01$, после лечения — $118,54 \pm 85,16$, $p < 0,05$, РоФ: до лечения — $147,00 \pm 86,84$, после лечения — $119,92 \pm 83,82$, ($p < 0,05$), ЭФ: до лечения — $98,63 \pm 44,72$, после лечения — $93,53 \pm 43,06$ ($p < 0,05$), СФ: до лечения — $91,60 \pm 37,31$, после лечения — $85,8 \pm 23,36$ ($p < 0,05$). Статистически достоверные отличия состояния здоровья при I стадии рака яичников до и после лечения отмечены в компоненте «испытываете ли вы затруднения при выполнении работы, требующей значительных физических усилий, когда несёте тяжёлую хозяйственную сумку или чемодан: не было» до лечения — $35,16 \pm 24,51$, после лечения — $50,44 \pm 36,78$, $p < 0,05$, «была ли у вас одышка: не было» до лечения — $44,75 \pm 28,93$, после лечения — $50,34 \pm 19,87$ ($p < 0,05$), «был ли у вас нарушен сон: не было» до лечения — $49,27 \pm 21,16$, после лечения — $58,18 \pm 16,73$ ($p < 0,05$), «было ли у вас чувство слабости: не было» до лечения — $54,27 \pm 27,90$, после лечения — $59,79 \pm 26,72$ ($p < 0,05$), «было ли у вас снижение аппетита: не было» до лечения — $34,83 \pm 29,55$, после лечения — $38,71 \pm 14,89$ ($p < 0,05$), «была ли у вас рвота: не было» до лечения — $25,17 \pm 14,57$, после лечения — $30,77 \pm 19,72$ ($p < 0,05$), «мешали ли вам боль заниматься повседневными делами: не было» до лечения — $50,14 \pm 25,55$, после лечения — $36,51 \pm 19,27$ ($p < 0,05$), «было ли вам трудно с чем то сосредоточиться читать газету или смотреть телевизор: не было» до лечения — $29,73 \pm 5,56$, после лечения — $33,29 \pm 16,67$ ($p < 0,05$), «испытывали ли вы чувство напряжённости: не было» до лечения — $31,37 \pm 22,65$, после лечения — $36,88 \pm 13,54$ ($p < 0,05$), «испытывали ли вы чувство беспокойства: существенное» до лечения — $52,37 \pm 21,64$, после лечения — $49,16 \pm 9,83$ ($p < 0,05$), «чувство подавленности: существенное» до лечения — $41,84 \pm 21,73$, после лечения — $35,66 \pm 4,15$ ($p < 0,05$) (табл. 4).

Статистически достоверные отличия состояния здоровья при II стадии рака яичников до и после лечения отмечены в компоненте «испытываете ли вы затруднения при выполнении работы, требующей

Таблица 1

Значение частоты встречаемости и среднеквадратичной ошибки ($P \pm m$) при оценке качества жизни больных по опроснику EQ-5D (I стадия рака яичников)

Параметр	До лечения, %	После лечения, %	Значение p
Боль и дискомфорт: «я не чувствую боль и дискомфорт»	40,00±9,80	80,00±8,00	<0,05
Боль и дискомфорт: «небольшая боль и дискомфорт»	60,00±9,80	20,00±8,00	<0,05
Тревога и депрессия: «я не чувствую тревоги и депрессии»	4,00±3,92	36,00±9,60	<0,05
Состояние здоровья по сравнению с тем как оно было год назад: «не изменилось»	20,00±8,00	84,00±7,33	<0,05
Состояние здоровья по сравнению с тем как оно было год назад: «ухудшилось»	80,00±8,00	8,00±5,43	<0,05

Таблица 2

Значение частоты встречаемости и среднеквадратичной ошибки ($P \pm m$) при оценке качества жизни больных по опроснику EQ-5D (II стадия рака яичников)

Параметр	До лечения, %	После лечения, %	Значение p
Состояние здоровья по сравнению с тем как оно было год назад: «не изменилось»	0,00±0,00	80,00±17,89	<0,05

Таблица 3

Значение частоты встречаемости и среднеквадратичной ошибки ($P \pm m$) при оценке качества жизни больных по опроснику EQ-5D (III стадия рака яичников)

Параметр	До лечения, %	После лечения, %	Значение p
Самообслуживание: «нет проблем»	57,14±10,8	90,48±6,41	<0,05
Самообслуживание: «есть некоторые проблемы»	42,86±10,80	9,52±6,41	<0,05
Повседневная активность: «нет проблем»	66,67±10,29	33,33±10,29	<0,05
Повседневная активность: «есть некоторые проблемы»	33,33±10,29	66,67±10,29	<0,05
Тревога и депрессия: «я не чувствую тревоги и депрессии»	14,29±7,64	47,62±10,90	<0,05
Состояние здоровья по сравнению с тем как оно было год назад: «улучшилось»	0,00±0,00	61,90±10,60	<0,05
Состояние здоровья по сравнению с тем как оно было год назад: «не изменилось»	0,00±0,00	23,81±9,29	<0,05
Состояние здоровья по сравнению с тем как оно было год назад: «ухудшилось»	100,00±0,00	14,29±7,64	<0,05

значительных физических усилий, когда несёте тяжёлую хозяйственную сумку или чемодан: не было» до лечения 30,35±17,84, после лечения — 60,17±18,94 ($p<0,05$), «ограничивало ли вас что-либо при выполнении вами вашей работы или других повседневных дел: слегка» до лечения — 50,58±24,69, после лечения — 65,49±19,67 ($p<0,05$), «было ли у Вас чувство слабости: существенно» до лечения — 75,28±34,12, после лечения — 60,91±13,77 ($p<0,05$) (табл. 5).

Статистически достоверные отличия состояния здоровья при III стадии рака яичников до и после лечения отмечены в компоненте «испытываете ли вы затруднения при выполнении работы, требующей значительных физических усилий, когда несёте тяжёлую хозяйственную сумку или чемодан: не было» до лечения — 61,97±26,14, после лечения — 44,23±16,43 ($p<0,05$), «совершая длительную прогулку: слегка» до лечения — 57,17±27,19, после лечения — 70,24±14,87

($p<0,05$), «совершая небольшую прогулку: не было» до лечения — 39,87±12,64, после лечения — 61,93±23,17 ($p<0,05$), «должны ли вы проводить в постели или кресле большую часть дня: существенно» до лечения — 39,36±27,53, после лечения — 66,71±28,19 ($p<0,05$), «ограничивало ли вас что-либо при выполнении вами вашей работы или других повседневных дел: существенно» до лечения — 59,25±27,44, после лечения — 71,44±34,19 ($p<0,05$), «ограничивало ли вас что-либо тем или иным образом при занятиях любимым делом или иным проведением свободного времени: существенно» до лечения — 59,52±30,08, после лечения — 75,19±29,11 ($p<0,05$), «чувствовали ли вы тошноту: существенно» до лечения — 44,07±19,65, после лечения — 34,56±20,65 ($p<0,05$), «чувствовали ли вы усталость: очень сильно до лечения — 51,40±26,77, после лечения — 71,47±43,63 ($p<0,05$), «было ли вам трудно с чем-то сосредоточиться читать газету или смотреть телеви-

Таблица 4

**Значение среднего арифметического показателя и среднеквадратичной ошибки ($P \pm m$)
при оценке качества жизни больных по опроснику EORTC QLQ — C30 (I стадия)**

Наименование	До лечения, %	После лечения, %	Значение p
Испытываете ли Вы затруднения при выполнении работы, требующей значительных физических усилий (нести тяжёлую хозяйственную сумку или чемодан) (не было)	35,16 $\pm$ 12,5	50,44 $\pm$ 12,5	<0,05
Была ли у Вас одышка (не было)	44,75 $\pm$ 9,4	50,34 $\pm$ 11,4	<0,05
Был ли у Вас нарушен сон (не было)	49,27 $\pm$ 12,5	58,18 $\pm$ 12,7	<0,05
Было ли у Вас чувство слабость (не было)	54,27 $\pm$ 10,2	59,79 $\pm$ 8,3	<0,05
Было ли у Вас снижение аппетита (не было)	34,83 $\pm$ 17,5	38,71 $\pm$ 17,8	<0,05
Была ли у Вас рвота (не было)	25,17 $\pm$ 8,9	30,77 $\pm$ 14,4	<0,05
Мешала ли Вам боль заниматься Вашими повседневными делами (не было)	50,14 $\pm$ 19,1	36,51 $\pm$ 16,3	<0,05
Было ли Вам трудно сосредоточиться, читать газету или смотреть телевизор (не было)	29,73 $\pm$ 9,4	33,29 $\pm$ 13,9	<0,05
Испытывали ли Вы чувство напряжённости (не было)	31,37 $\pm$ 10,8	36,88 $\pm$ 14,5	<0,05
Испытывали ли Вы чувство беспокойства (существенное)	52,37 $\pm$ 17,5	49,16 $\pm$ 8,7	<0,05
Испытывали ли Вы чувство подавленности (существенное)	41,84 $\pm$ 21,2	35,66 $\pm$ 14,4	<0,05

Таблица 5

**Значение среднего арифметического показателя и среднеквадратичной ошибки ($P \pm m$)
при оценке качества жизни больных по опроснику EORTC QLQ — C30 (II стадия)**

Наименование	До лечения, %	После лечения, %	Значение p
Испытываете ли Вы затруднения при выполнении работы, требующей значительных физических усилий (нести тяжёлую хозяйственную сумку или чемодан) (не было)	30,35 $\pm$ 11,1	60,17 $\pm$ 13,7	<0,05
Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при выполнении Вами Вашей работы или других повседневных дел (слегка)	50,58 $\pm$ 22,3	65,49 $\pm$ 17,6	<0,05
Было ли у Вас чувство слабости (существенно)	75,28 $\pm$ 7,2	60,91 $\pm$ 13,6	<0,05

зор: существенно» до лечения — 40,53 $\pm$ 24,09, после лечения — 29,82 $\pm$ 10,91 ($p < 0,05$), «испытывали ли вы чувство напряжённости: существенно» до лечения — 46,40 $\pm$ 17,80, после лечения — 38,15 $\pm$ 11,04 ($p < 0,05$), «чувство подавленности: существенно» до лечения — 52,41 $\pm$ 11,67, после лечения — 60,72 $\pm$ 28,94 ($p < 0,05$), «было ли вам трудно что-то вспомнить: существенно» до лечения — 41,73 $\pm$ 11,38, после лечения — 35,79 $\pm$ 8,07 ($p < 0,05$), «как бы вы оценили в целом ваше КЖ за последнюю неделю» (как «6») до лечения — 65,42 $\pm$ 25,74, после лечения — 70,89 $\pm$ 37,08 ($p < 0,05$) (табл. 6).

Обсуждение

Таким образом, выраженные изменения в КЖ больных до лечения обусловлены проявлением основного заболевания, отсутствие «выраженных проблем» после лечения свидетельствует об эффективности проводимой противоопухолевой терапии. Нарастание «умеренных проблем» по компонентам «повседневная активность», «тревога и депрессия», «состояние здоровья по сравнению с тем, как было

год назад» указывает на наличие побочных явлений проводимой химиотерапии. При оценке КЖ по специальному опроснику EORTC QLQ-C30 до лечения и после химиотерапии у пациентов с I стадией рака яичников отмечается достоверное изменение показателей в нарастании диспепсических явлений, улучшение эмоционального фона (снижение беспокойства и подавленности, улучшение сна), снижение выполнения значительных физических нагрузок. При II стадии рака яичников после химиотерапии отмечается нарастание общей слабости, ограничение в выполнении повседневных дел и значительных физических нагрузок. При III стадии рака яичников существенные достоверные изменения отмечаются как в нарастании диспепсических явлений, эмоциональной подавленности, так и в выполнении повседневных дел и физической нагрузке, несмотря на это пациенты оценивают в целом состояние здоровья за последнюю неделю на 6 баллов, где 7 баллов — отличное состояние здоровья. Полученные результаты свидетельствуют о снижении КЖ, как на фоне проводимого специального лечения, так и от стадии заболевания.

Таблица 6

Значение среднего арифметического показателя и среднеквадратичной ошибки ($P \pm m$) при оценке качества жизни больных по опроснику EORTC QLQ — C30 (III стадия)

Наименование	До лечения, %	После лечения, %	Значение p
Испытываете ли Вы затруднения при выполнении работы, требующей значительных физических усилий (нести тяжёлую хозяйственную сумку или чемодан) (не было)	61,97±12,7	44,23±23,2	<0,05
Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая длительную прогулку (слегка)	57,17±11,6	70,24±10,1	<0,05
Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая небольшую прогулку на улице (не было)	39,87±14,7	61,93±16,9	<0,05
Должны ли Вы проводить в постели или в кресле большую часть дня (существенно)	39,36±12,7	66,71±12,1	<0,05
Ограничивало ли Вас что либо при выполнении Вами вышей работы или других повседневных дел (существенно)	59,25±23,1	71,44±18,7	<0,05
Ограничивало ли Вас что -либо тем или иным образом при занятиях любимым делом или иным проведением свободного времени (существенно)	59,52±14,7	75,19±7,7	<0,05
Чувствовали ли Вы тошноту (существенно)	44,07±22,2	34,56±12,4	<0,05
Чувствовали ли Вы усталость (очень сильно)	51,40±11,5	33,29±13,9	<0,05
Было ли Вам трудно на чём-то сосредоточиться, читать газету или смотреть телевизор (существенно)	31,37±10,8	71,47±21,3	<0,05
Испытывали ли Вы чувство напряжённости (существенно)	46,40±18,2	38,15±12,8	<0,05
Испытывали ли Вы чувство подавленности (существенно)	52,41±10,9	60,72±14,9	<0,05
Было ли Вам трудно что-то вспомнить (существенно)	41,73±19,9	35,79±12,7	<0,05
Как бы Вы оценили в целом Ваше здоровье за последнюю неделю «6» (интервал от 1 до 7, где «7» — отлично)	65,42±13,2	70,89±17,2	<0,05

Литература

1. Бурковский Г.В., Левченко Е.В., Беркман А.М. Об исследованиях здоровья и качества жизни. Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева 2004;1:27—8.
2. Fallowfield L. The quality of life: the missing measurement in health care. London: Souvenir Press, 1990.
3. Kissan D. W., Maj M., Sartorius N. Depression and cancer. World Psychiatric Association, 2010; 258.

Изучение показателей качества жизни у больных ИБС с использованием опросника SF-36

Маль Г.С.¹, Дудка М.В.², Бушуева О.Ю.³, Быканова М.А.³, Летова И.М.⁴

¹ — кафедра фармакологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск

² — ОБУЗ «Горшеченская ЦРБ», Курская область, п. Горшечное

³ — кафедра биологии, медицинской экологии и генетики ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск

⁴ — ОБУЗ «Курская городская больница № 2», г. Курск

Резюме. Было проведено простое проспективное исследование влияния гиполипидемической терапии на оценку качества жизни с помощью опросника SF-36 при ИБС у мужчин до и после фармакологического вмешательства. Не было получено статистически значимых различий в динамике показателей шкал опросника SF-36 как до лечения, так и после у больных ИБС, стабильной стенокардией I—II ФК с атерогенными ГЛП, чувствительных к лечению розувастатином, в сравнении с группой пациентов, переведённых на бикомпонентную терапию. Однако при анализе анкетных данных больных ИБС с учётом генотипа обнаружено, что исходные значения показателей качества жизни по шкалам опросника SF-36 у носителей D аллеля по полиморфизму ACE I/D отличалась от таковых в сравнении с носителями I аллеля. Так, пациенты носители D аллеля показали как изначально низкую оценку качества жизни, так и меньшую динамику значений по шкалам опросника SF-36 независимо от вида фармакологической коррекции нарушений липидного обмена. Поэтому с точки зрения профилактического подхода представляет интерес связь генетических и личностно-поведенческих особенностей, рассматриваемых в качестве психологических факторов риска ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гиполипидемическая терапия, качество жизни

The study of quality of life in patients with coronary artery disease using the SF-36 questionnaire

Mal G.S.¹, Dudka M.V.², Bushueva O.Yu.³, Bykanova M.A.³, Letov I.M.⁴

¹ — Department of Pharmacology, Medical University «Kursk State Medical University» of Ministry of Health of the Russia, Kursk

² — «Gorshechnoe's region hospital», Kursk region, Gorshechnoe

³ — Department of Biology, Medical Ecology and Genetics, Medical University «Kursk State Medical University» of Ministry of Health of the Russia, Kursk

⁴ — «Kursk city hospital № 2», Kursk

Abstract. It was conducted a simple prospective study of the effect of lipid-lowering therapy in the assessment of quality of life using the SF-36 in IHD in men before and after pharmacological intervention. We did not have a statistically significant difference in the dynamics of scales SF-36 questionnaire both before treatment and after in patients with coronary heart disease, stable angina FC I-II with atherogenic GLP-sensitive rosuvastatin treatment, in comparison with a group of patients who switched to bi-component therapy. However, in the analysis of the personal data of patients with coronary artery disease based on genotype found that the original values of quality of life on the scale of SF-36 in media D allele polymorphism ACE I/D is different from that in comparison with the native I allele. Thus, patients are carriers of D allele showed initially a bad score for quality of life and less dynamic values on the scales of SF-36, regardless of the type of pharmacological correction of disorders of lipid metabolism. Therefore, from the point of view of preventive approach is of interest to link genetic and personal-behavioral characteristics considered as psychological factors of CHD risk.

Keywords: ischemic heart disease, lipid-lowering therapy, quality of life

Автор, ответственный за переписку:

Дудка Мария Владимировна — 306800, Курская обл. р.п. Горшечное, пер. Больничный 3; 8-951-326-72-74; e-mail: promoka6ka@bk.ru.

Традиционно критериями эффективности лечения в клинических исследованиях являются физикальные и лабораторно-инструментальные показатели. Однако они не способны охарактеризовать самочувствие пациента и его функционирование в повседневной жизни — качество жизни (КЖ) [4]. Изучение КЖ позволяет получить полное представление о самочувствии пациента, увидеть «целостность ситуации болезни глазами больного». В современной медицинской литературе используется понятие «КЖ, обусловленное здоровьем» (health-related quality of life), которое оценивает компоненты данного показателя, ассоциированные с тем или иным заболеванием, и позволяет дифференцированно определять влияние болезни и лечения на физическое, психологическое, эмоциональное состояние больного и его социальный статус. Оценка КЖ у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) подвергалась критике рядом исследователей, как слишком субъективная и ненадежная. Вместе с тем, достоверность оценки состояния больного с помощью специальных опросников при ИБС сравнима с результатами нагрузочных проб [2, 9].

В настоящее время, согласно отечественным рекомендациям, увеличение продолжительности жизни и улучшение КЖ больных являются основными задачами в лечении ИБС.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находился 121 мужчина с гиперлипидемией (ГЛП), а также ИБС, относящихся к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE [3]. Выбор мужчин обусловлен их большей заболеваемостью ИБС [3]. Исследование проведено простым, проспективным методом. Группы пациентов формировались по следующим стратификационным критериям: возраст от 40 до 61 года, I или II функциональный класс стабильной стенокардии, наличие изолированной (IIA) или сочетанной (IIB) ГЛП. Пациенты имели индекс массы тела 26,8 (25,6—27,8). Фармакологическая коррекция проводилась розувастатином в дозе 10 мг/сут в течение года с контролем параметров липидного обмена в момент включения через 4, 8, 24 и 48 недель (0-, 1-, 2-, 3- и 4-я точки исследования соответственно), с переводом на комбинированную терапию (розувастатин в дозе 10 мг/сут и эзетимиб 10 мг/сут) пациентов, не достигших целевых значений по показателю ХС ЛНП (1,8 ммоль/л) к 8-й неделе исследования (3-я точка). В качестве критерия эффективности гиполипидемической терапии принималось условие достижения целевых значений уровня ХС ЛНП [3]. Протокол исследования был одобрен региональным этическим комитетом (выписка из протокола заседания регионального этического комитета ¹ 6 от 12.12.2011 г.) при Курском государственном медицинском университете.

Изучение качества жизни проводилось с использованием опросника SF-36 [7, 8]. Опросник отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияет состояние здоровья.

SF-36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье [4, 10]. Показатели каждой шкалы составлены таким образом, что чем выше значение показателя (от 0 до 100), тем лучше оценка по избранной шкале [1]. Из них формируют два параметра: психологический и физический компоненты здоровья. Оценка проводилась по следующим шкалам: физическое функционирование (physical functioning (PF)), ролевое физическое функционирование (role physical (RP)), шкала боли (bodily pain (BP)), общее состояние здоровья (general health (GH)), шкала жизнеспособности (vitality (VT)), шкала социального функционирования (social functioning (SF)), ролевое эмоциональное функционирование (role emotional (RE)), психологическое здоровье (mental Health (MH)).

Кровь для исследования брали из локтевой вены утром натощак, не ранее чем через 12—14 ч после приема пищи. Выделение геномной ДНК осуществлялось из венозной крови стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфизма ACE I/D проведено ПЦР в режиме реального времени с использованием TaqMan зондов для дискриминации аллелей на амплификаторе CFX96 Bio-Rad Laboratories (США) с использованием коммерческих наборов реактивов TaqMan SNP Genotyping Assays фирмы Applied Biosystems (США).

Проверка вида распределения данных осуществлялась с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Сравнение групп проводилось с использованием методов непараметрической статистики с поправкой Бонферрони на множественные сравнения. Влияние вида вмешательства/терапии, а также генотипов на параметры шкалы опросника SF-36 оценивалось критерием Манна—Уитни или ранговым анализом вариаций по Краскелу—Уоллису (при сравнении 3 групп) [6]. В исследовании тестировались доминантная, рецессивная и аддитивная генетические модели. Критический уровень значимости для исследования принимался равным 0,05. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием Statistica v.10 (StatSoft Inc., США).

Результаты и обсуждение

Обработка исходных данных показала, что медианы показателей качества жизни больных ИБС значительно отличались от уровня идеального здоровья и были сравнимы во всех исследуемых группах (табл. 1).

Детальный анализ КЖ позволил установить, что у пациентов с ИБС и атерогенными ГЛП на момент включения в исследование наиболее значимо были нарушены показатели психологического здоровья, физического функционирования и сфера социальных взаимоотношений.

Показатели физического функционирования у пациентов, страдающих ИБС, с атерогенными ГЛП в момент включения были снижены преимущественно за счёт шкал жизненной активности, энергии и физической боли, дискомфорта. Пациенты предъявляли жалобы на болевой синдром, плохое самочувствие, снижение жизненной энергии, повышенную утомляемость. Боль в области сердца воспринималась ими как препятствие для полноценной конструктивной жизнедеятельности. В ходе беседы выяснялось, что у большинства пациентов чувство страха вызывала

постоянная угроза возникновения боли, характерная для стенокардии, особенно для начала заболевания. Уровень независимости у пациентов трёх групп получил средние оценки, был снижен в основном за счёт зависимости от приёма лекарств и способности к выполнению повседневных дел.

Следующий этап анкетирования больных осуществлялся через 48 недель фармакологической коррекции нарушений липидного обмена. В результате анализа анкет больных ИБС с атерогенными ГЛП до и после курса гиполипидемической терапии получены результаты, представленные на рис. 1, которые свидетельствуют о положительном влиянии изучаемых препаратов.

У больных ИБС с атерогенными ГЛП, получавших гиполипидемическую терапию, в сравнении с контрольной группой оказалось статистически зна-

Таблица 1

Оценка показателей шкал опросника SF-36 у пациентов, страдающих ИБС с атерогенными ГЛП в момент включения в исследование

Шкалы SF-36	Медиана, интерквартильный размах						p-уровень
	N	Монотерапия	N	Комбинированная терапия	N	Контрольная группа	
GH	62	40 (38-46)	29	42 (38-48)	29	41(37-46)	0,134
PF	62	57 (53-62)	29	56 (52-62)	29	54 (50-65)	0,087
RP	62	36 (33-39)	29	37 (31-39)	29	37 (33-41)	0,531
RE	62	42 (39-46)	29	41 (39-45)	29	41 (38-44)	0,091
SF	62	58 (55-66)	29	58 (56-64)	29	60 (57-68)	0,063
BP	62	57 (54-61)	29	58 (55-62)	29	58 (54-62)	0,348
VT	62	45 (41-48)	29	45 (40-47)	29	46 (42-50)	0,118
MH	62	62 (60-64)	29	60 (58-63)	29	60 (57-63)	0,161

Примечание: p-уровень для рангового анализа вариаций по Красселу—Уоллису

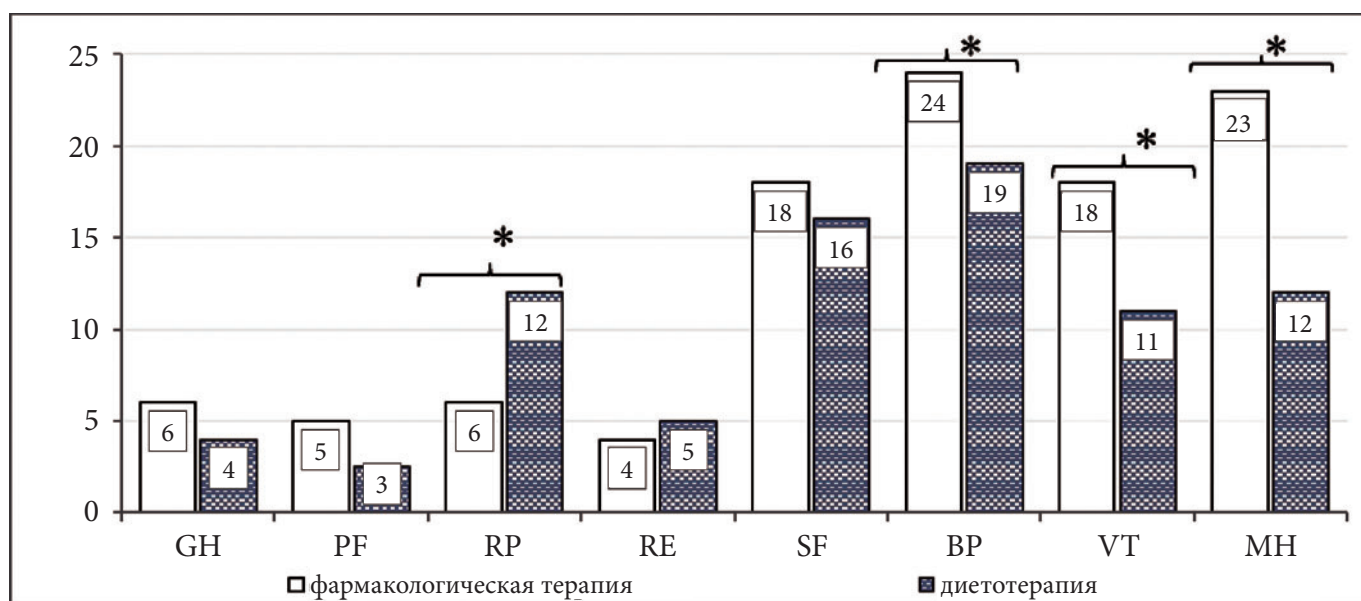


Рис. 1. Динамика показателей шкал опросника SF-36 у пациентов, страдающих ИБС, с атерогенными ГЛП на фоне 48-недельной гиполипидемической фармакотерапии или диетотерапии. * — $p < 0,05$ для критерия Манна—Уитни

чимым изменение оценки влияния болевого синдрома на качество жизни, в том числе на состояние физического здоровья, что привело к значительному приросту по шкале жизнеспособности наряду с положительной динамикой психологического здоровья. Все это говорит об улучшении качества жизни больных ИБС с атерогенными ГЛП на фоне приёма гиполипидемической терапии.

Затем нами была проведена оценка влияния гиполипидемической терапии на динамику показателей КЖ по шкалам опросника SF-36 с учётом выраженности индивидуального ответа при фармакологической коррекции нарушений липидного обмена и генотипа. У больных ИБС, стабильной стенокардией I—II ФК с атерогенными ГЛП, чувствительных к лечению розувастатином, в сравнении с группой пациентов, резистентных к проводимой монотерапии

и переведённых на бикомпонентную терапию, не было получено статистически значимых различий в динамике показателей шкал опросника SF-36 как до лечения, так и после. Однако при анализе анкетных данных больных ИБС, стабильной стенокардией I—II ФК с атерогенными ГЛП на фоне коррекции нарушений липидного обмена с учётом генотипа оказалось, что исходные значения показателей КЖ по шкалам опросника SF-36 у носителей D аллеля по полиморфизму ACE I/D отличалась от таковых в сравнении с носителями I аллеля, что отражено в табл. 2.

При дальнейшем анализе динамики значений показателей КЖ по шкалам опросника SF-36 оказалось, что изменение оценки КЖ у носителей D аллеля выражено менее значительно в сравнении с носителями I аллеля на фоне как монотерапии розувастатином 10 мг/сут., так и при добавлении эзетимиба 10 мг/сут.,

Таблица 2

Оценка показателей шкал опросника SF-36 у пациентов, страдающих ИБС, с атерогенными ГЛП с учётом генотипа ACE I/D

Шкалы SF-36	Медиана, интерквартильный размах						p-уровень
	N	II	N	ID	N	DD	
GH	38	36 (34-38)	34	40 (38-48)	18	45 (39-49)	0,012
PF	38	48 (43-52)	34	55 (53-63)	18	57 (51-66)	0,027
RP	38	31 (29-35)	34	35 (30-39)	18	37 (33-43)	0,013
RE	38	36 (31-39)	34	41 (38-44)	18	45 (39-47)	0,011
SF	38	48 (45-55)	34	52 (50-62)	18	60 (56-69)	0,031
BP	38	51 (45-54)	34	55 (50-61)	18	58 (53-63)	0,348
VT	38	42 (40-48)	34	44 (40-47)	18	47 (42-50)	0,121
MH	38	60 (59-64)	34	61 (59-63)	18	60 (58-63)	0,341

Примечание: p-уровень для рангового анализа вариаций по Краскелу—Уоллису

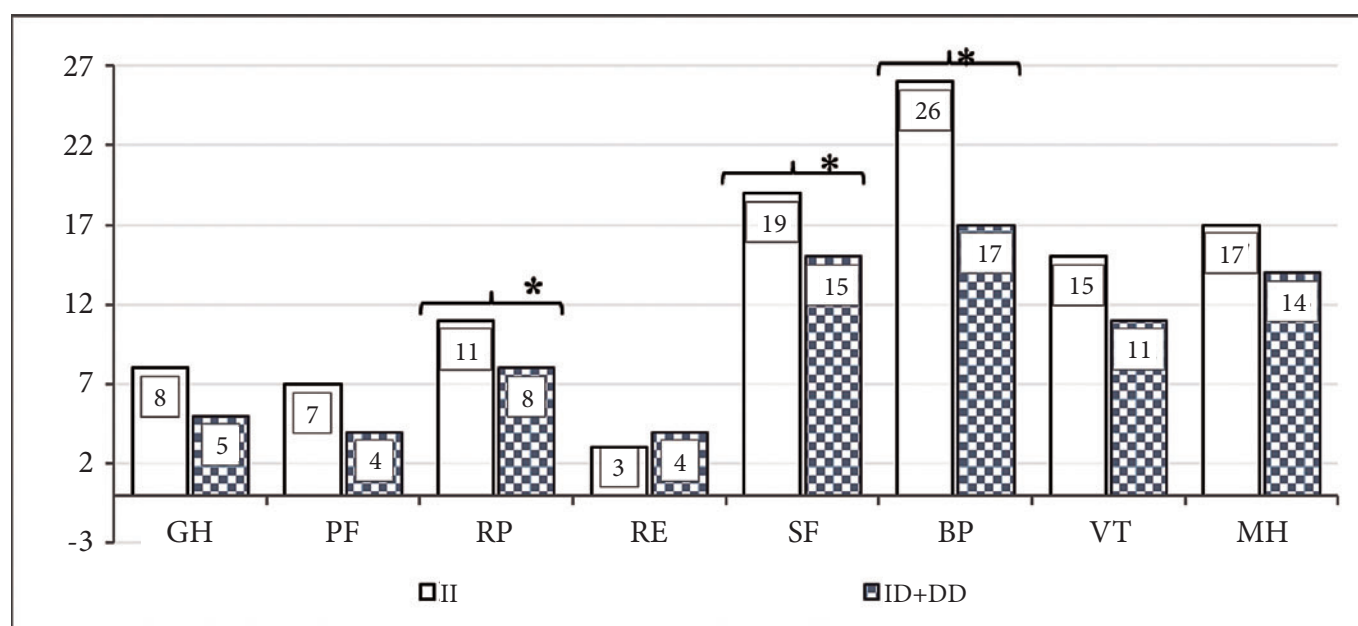


Рис. 2. Динамика показателей шкал опросника SF-36 у пациентов, страдающих ИБС, с атерогенными ГЛП в зависимости от генотипа ACE I/D. * — $p < 0,05$ для критерия Манна–Уитни

что наиболее отчётливо проявилось при тестировании доминантной модели в оценке выраженности болевого синдрома, ролевого физического и социального функционирования. Динамика значений шкал качества жизни опросника SF-36 в зависимости от генотипа без учёта вида фармакологической коррекции первичных атерогенных ГЛП у больных ИБС, стабильной стенокардией I—II ФК представлена на рис. 2.

Проведённый анализ КЖ позволил установить, что у пациентов с ИБС и атерогенными ГЛП на момент включения в исследование наиболее значимо были нарушены показатели психологического здоровья, физического функционирования и сфера социальных взаимоотношений. В ходе обсуждения полученных результатов следует обратить внимание на отсутствие статистически значимых различий в оценке КЖ у больных ИБС, стабильной стенокардией I—II ФК с атерогенными ГЛП, чувствительных к терапии розувастатином 10 мг/сут в сравнении с группой пациентов, резистентных к данному виду вмешательства и переведённых на комбинированную терапию с добавлением эзетимиба 10 мг/сут.

Другим не менее важным с практической стороны фактом является различие в оценке КЖ у пациентов с различным генотипом ACE I/D. Так, пациенты носители D аллеля показали как изначально низкую оценку КЖ, так и меньшую динамику значений по шкалам опросника SF-36 независимо от вида фармакологической коррекции нарушений липидного обмена. Поэтому с точки зрения профилактического подхода представляет интерес связь генетических и личностно-поведенческих особенностей, рассматриваемых в качестве психологических факторов риска ИБС. Осуществленный ранее [4] по полиморфизму ACE I/D генотипически дифференцированный анализ психологического портрета больных ИБС показал, что носители генотипа DD чаще, чем носители генотипов ID и II, проявляли повышенную враждебность, выражающуюся в негативных отношениях и оценках применительно к окружающим людям и событиям, и признаки поведения типа А (склонность к соперничеству, амбициозность, нетерпеливость и напряжённость), что, возможно, объясняет выявленную нами зависимость.

Литература

1. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») // Научно-практическая ревматология. 2008;1: 36—48.
2. Белов В.Н. Оценка качества жизни в коронарной хирургии // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2010; 3: 4: 384—387.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов (V пересмотр) // Атеросклероз и дислипидемии. 2012; 4: 5—54.
4. Корнева В.А. Клиническое значение генетического полиморфизма генов ангиотензин-превращающего фермента и аполипопротеина E // Клинико-лабораторный консилиум. 2010;? 2/3: 51—56.
5. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002; 314.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica. М.: МедиаСфера, 2002; 312.
7. Lahoud R. Comparing sf-36 score versus biomarkers to predict mortality in primary cardiac prevention patients / R. Lahoud, D. Brennan, L. Cho // J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 63: 12: 23—36.
8. Permission for questionnaire SF-36 use and copy. SF-36: Medical Outcomes Trust. [http: www.sf-36.com/tools/sf36.shtml](http://www.sf-36.com/tools/sf36.shtml)
9. Sullivan M. et al. The reproducibility of hemodynamic, electrocardiographic, and gas exchange data during treadmill exercise in patients with stable angina pectoris // Chest. 1984; 86: 375—382.
10. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. Sf-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide, Lincoln, RI. QualityMetric Incorporated, 2000; 150.

Влияние анксиолитика афобазола на качество жизни больных с тревожными расстройствами

Дорофеева О.А.¹, Метлина М.В.^{1,2}, Сюняков С.А.¹, Незнамов Г.Г.¹

¹ — ФБГНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва

² — ГБУЗ «ПКБ имени Ю.В. Каннабиха Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

Резюме. В работе представлены результаты изучения влияния анксиолитика афобазола на показатели качества жизни (КЖ) больных с тревожными расстройствами. Установлено, что у больных с тревожными расстройствами имеется существенное снижение КЖ, оцениваемого по краткому опроснику ВОЗ (WHOQOL-BREF), по сравнению с показателями здоровых лиц. Показано позитивное влияние афобазола на КЖ больных с тревожными расстройствами. Выявлена взаимосвязь между терапевтическими изменениями показателей КЖ при применении афобазола и редукцией психопатологической симптоматики. Результаты исследования свидетельствуют о том, что афобазол является препаратом выбора для лечения тревожных расстройств в амбулаторных условиях, при которых важное значение имеет восстановление оптимального уровня социального функционирования и поддержание субъективной оценки КЖ пациента.

Ключевые слова: тревожные расстройства, качество жизни, анксиолитическое средство, афобазол, клинико-фармакологическое исследование

The effect of anxiolytic drug afobazole on the quality of life of patients with anxiety disorders

Dorofeeva O.A.¹, Metlina M.V.^{1,2}, Siuniakov S.A.¹, Neznamov G.G.¹

¹ — FSBSI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

² — SBHF «Psychiatric Clinical Hospital named after Yu.V. Kannabikh», Moscow

Abstract. The results of the quality of life (QoL) changes study during fabomotizole treatment in patients with anxiety disorders are presented. The QoL indexes measured with WHOQOL-BREF questionnaire in patients with anxiety disorders are significantly decreased compared to healthy persons. Fabomotizole treatment is associated with both positive changes in QoL and anxiety symptoms reduction. Given the need to treat anxiety disorders in outpatient settings and importance to maintain patient's optimal social performance and QoL it is reasonable to use fabomotizole as the first line treatment.

Keywords: anxiety disorders, quality of life, anxiolytic, fabomotizole, clinical and pharmacological research

Автор, ответственный за переписку:

Дорофеева Ольга Анатольевна — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической психофармакологии ФБГНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва; адрес: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8; тел.: +7 (495) 601-21-25; +7 (916) 167-25-94; e-mail: olga1118@yandex.ru.

Введение

Современные концептуальные представления о «качестве жизни» (КЖ), основанные на субъективной её оценке различными индивидами, в настоящее время являются общепринятой методической базой социологических, медицинских и, в том числе, фармакотерапевтических исследований [1, 2].

По определению ВОЗ, качество жизни — это «восприятие модели своего положения в жизни, в зависимости от культуральных особенностей и системы ценностей, и в связи с целями, ожиданиями и заботами» [3].

Особенную значимость проблема КЖ имеет для психиатрии, так как установлено, что у больных с психической патологией отмечается значительное ухудшение параметров КЖ, превышающее их снижение у пациентов с общемедицинскими заболеваниями [4]. С позиций социальной важности данный аспект особенно актуален для больных с неглубокими непсихотическими, невротическими и невротоподобными нарушениями, учитывая достаточную сохранность их критических возможностей, работоспособности и социального функционирования.

В клинико-психофармакологических и фармакотерапевтических исследованиях оценка КЖ в насто-

ящее время всё более часто применяется для характеристики свойств и особенностей терапевтического действия психотропных препаратов [5].

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния на показатели КЖ больных с тревожными расстройствами афобазола — современного атипичного анксиолитика, одного из лидеров фармацевтического рынка России среди препаратов такого типа действия.

Материалы и методы исследования

Действие препарата изучалось у 30 больных с различными по структуре тревожными расстройствами (16 женщин и 14 мужчин) в возрасте от 21 до 55 лет (средний возраст — $33,8 \pm 8,87$ лет): с генерализованными тревожными (ГТР) — 10 человек; тревожно-фобическими (ТФР) — 10 человек; и тревожно-ипохондрическими (ТИР) — 10 человек, расстройствами. Для работы отбирались больные без текущей соматической и неврологической патологии, алкогольной и лекарственной зависимости, не принимавшие психотропных и других лекарственных препаратов не менее чем 1 неделю до включения в исследование.

Клиническая картина психических нарушений у больных генерализованным тревожным расстройством (ГТР, код по МКБ-10 — F41.1) характеризовалась проявлениями свободно флотирующей тревоги, постоянного чувства эмоционального напряжения, раздражительностью, усиливающимися по незначительным поводам. Наряду с этим у большинства пациентов отмечались повышенная истощаемость, снижение работоспособности, ухудшение концентрации внимания, соматовегетативные проявления, нарушения сна.

Состояние больных с тревожно-фобическими нарушениями (ТФР, код по МКБ-10 — F40.01) характеризовалось сочетанием проявлений когнитивной и соматической тревоги, завершающейся на высоте её генерализации в определённых ситуациях охваченностью своим состоянием, танатофобией, выраженными соматовегетативными нарушениями, разнообразными парестезиями и алгиями.

Психические расстройства у больных с тревожно-ипохондрическими расстройствами (ТИР, код по МКБ-10 — F45.2) характеризовались тревожной охваченностью своим состоянием с преобладающим когнитивным характером тревоги, ипохондрической интроспекцией и рефлексией, страхами ипохондрического содержания, патологическими телесными сенсациями с ипохондрической активностью. Панические расстройства обуславливались навязчивыми страхами или доминирующими в сознании мыслями о наличии или возможном развитии неизлечимого заболевания.

По основным демографическим показателям (возраст, пол) группы больных достоверно не различались.

Принципиальная схема исследования включала 7-дневный скрининговый этап и курсовую терапию афобазолом в течение 14 дней, с контрольной оценкой состояния до начала и в последний день терапии.

Афобазол (фабомотизол) — атипичный анксиолитик, являющийся по химической структуре производным бензоимидазола. Механизм действия афобазола связан с восстановлением стресс-индуцированного падения связывающей способности ГАМК-А-рецептора, нарушенного при тревожных расстройствах, взаимодействием с сигма-1, мелатониновыми (MT3 и MT1) рецепторами, регуляторным участком МАО-А [6, 7]. Препарат применялся в суточной дозе 30 мг, распределённой на 3 приёма в течение дня.

Методики

Шкала оценки выраженности симптоматики (ШОВС), составленная на основе «Унифицированной системы оценки клинко-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами», позволяющая получить объективные количественные данные о терапевтической динамике психопатологической симптоматики [8]. Ранее разработанные подходы к специальной группировке симптомов дают возможность оценить клинко-фармакологические эффекты препаратов: анксиолитический (тревога, повышенная раздражительность, аффективная лабильность), влияние на показатели психической активности (повышенная истощаемость, апатичность, безразличие, психомоторная заторможенность), стимулирующий/седативный (дневная сонливость), антигипотимический (пониженное настроение, суточные колебания настроения, локализованные витальные ощущения), антиневротический (сенестопатии, фобические расстройства, идеаторные навязчивости, сверхценные образования), гипнотический (нарушения засыпания и расстройства глубины и длительности ночного сна), вегетотропный (головные боли, тахикардия, потливость, сухость во рту, лабильность вазомоторов).

Шкала для оценки тревоги Гамильтона (НАМА) — объективная и валидизированная методика, позволяющая провести количественную оценку степени выраженности тревоги [9].

Шкала субъективной оценки астении (MFI-20), предназначенная для количественной оценки выраженности астении [10], а также **Визуальная аналоговая шкала астении (ВАШ-А)**, позволяющая получить в динамике субъективную интегральную оценку тяжести астенических нарушений [11].

Шкала общего клинического впечатления (CGI), используемая для оценки эффективности и выраженности побочных эффектов препаратов и позволяющая количественно оценить изменение

в процессе лечения показателей эффективности и выраженности побочных эффектов [12].

Краткий опросник для оценки КЖ ВОЗ (WHOQOL-BREF). С помощью опросника осуществляется оценка четырех «субсфер», отражающих различные аспекты, определяющие КЖ: 1) физическое и психическое благополучие, включающие влияние физической боли на КЖ, повседневное функционирование, уровень активности и энергии в быту, ночной сон; 2) самооценка, к которой относится чувство удовлетворённости своей жизнью, самооценка способности концентрировать внимание, своей внешности, а также наличие отрицательных эмоций; 3) микросоциальная поддержка, характеризующая личные взаимоотношения, удовлетворённость сексуальной активностью и поддержкой друзей; 4) социальное благополучие, где оценивается физическая безопасность и защищённость, достаточность финансовых ресурсов, медицинская и социальная помощь (доступность и качество), возможность приобретения новой информации и навыков, возможность отдыха и развлечений, а также удовлетворённость окружающей средой. Кроме того, отдельно интегрально оценивается уровень КЖ в целом [13].

Статистическую обработку данных проводили с использованием общей линейной модели непараметрических критериев Уилкоксона, Манна-Уитни и корреляционного анализа методом Спирмена, регрессионного анализа. При проведении статистических расчётов использовались уровни достоверности при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$. Статистические расчёты производились при помощи программ Microsoft Excel 2007, IBM SPSS Statistics 22.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 приведены данные о динамике показателей состояния больных с тревожными расстройствами, зарегистрированные на 14-й день терапии афобазолом. Они подтверждают ранее установленные закономерности особенностей действия препарата в виде избирательной его направленности на тревогу и связанную с ней симптоматику, на астенические нарушения, без терапевтически значимого влияния на структуру более сложных невротических и неврозоподобных расстройств с когнитивным характером тревоги, проявлениями агорафобии и избегающего поведения, гетерономными телесными ощущениями и ипохондрической активностью [14, 15]. Этим объясняются и более значительные позитивные изменения под влиянием афобазола состояния больных с простой структурой тревожных расстройств при ГТР, по сравнению с его действием при структурно сложных состояниях — ТФР и ТИР (табл. 1).

По показателям подшкалы «Общее улучшение» шкалы CGI в результате терапии афобазолом очень большое и большое улучшение отмечалось у 100% больных с ГТР, у 50% — с ТФР и у 30% — с ТИР.

Таким образом, подтверждаются данные спектральных характеристик афобазола в виде сочетания избирательного анксиолитического действия со стимулирующим компонентом.

Анализ оценки КЖ исследованных больных с различными по структуре тревожными расстройствами до начала терапии афобазолом свидетельствует о том, что показатели отдельных компонентов, а также средний суммарный показатель КЖ у них достоверно ниже, чем у здоровых лиц (табл. 2).

Таблица 1

Терапевтические изменения показателей психического состояния больных с тревожными расстройствами на 14-й день терапии афобазолом

Показатели	Выраженность изменений		
	ГТР	ТФР	ТИР
Тревожные расстройства ¹	0,69±0,22**	0,32±0,49	0,33±0,4*
Астенические расстройства ¹	0,41±0,51*	0,5±0,4*	0,4±0,48*
Расстройства настроения ¹	0,44±0,45*	0,32±0,47	0,18±0,61
Расстройства сна ¹	0,86±0,33	0,20±0,56	0,43±0,46
Дневная сонливость / уровень бодрствования ¹	0,45±0,50	0,25±0,64	0,23±0,58
Невротические, неврозоподобные расстройства ¹	0,69±0,39	0,57±0,33	0,07±0,51
Вегетативные расстройства ¹	0,44±0,58	0,57±0,38	0,36±0,31
Шкала тревоги Гамильтона (НАМА)	0,75±0,1**	0,48±0,32*	0,35±0,15*
Шкала самооценки выраженности астении (MFI-20)	0,26±0,24*	0,06±0,4	0,2±0,12*
Визуальная аналоговая шкала астении (ВАШ-А)	2,5±4,16*	0,86±1,08	0,74±0,82*

Примечания: Показатели — (Do-Dn)/ Do (где Do — значение до начала, а Dn — в последний день терапии) — приведены в виде $M \pm \delta$ (где M — среднее арифметическое, а δ — стандартное отклонение), достоверные различия (критерий Манна-Уитни), * — $p \leq 0,05$, ** — $p \leq 0,01$.¹ — соответствуют группировке симптомов шкалы ШОБС, приведённой в разделе методики.

При этом обращает на себя внимание то, что исходные показатели КЖ больных всех трёх групп сопоставимы, однако выявляются статистически достоверные различия ($p<0,05$) по параметру микро-социальной поддержки, свидетельствующие о более низкой оценке личных взаимоотношений, удовлетворенности сексуальной активностью и поддержкой друзей больными ТИР по сравнению с больными ГТР и ТФР. Также имеется тенденция к снижению всех показателей у больных с клинически более

сложными и выраженными тревожными нарушениями (ТИР).

Установлено, что терапия афобазолом по-разному влияет на показатели КЖ у больных с разной структурой тревожных расстройств.

У больных ГТР регистрируются статистически достоверные позитивные изменения в оценке физического и психического благополучия, включающие влияние на КЖ физической боли, повседневное функционирование, уровень активности и энергии в

Таблица 2

Показатели КЖ у больных с тревожными расстройствами и у здоровых лиц

Показатели	Значения показателей	
	М	σ
ГТР		
Физическое и психическое благополучие	50,36**	9,37
Самовосприятие	49,17**	7,86
Микросоциальная поддержка	58,33** ¹	19,0
Социальное благополучие	54,69**	11,71
Средний суммарный показатель качества жизни	74,40**	6,77
ТФР		
Физическое и психическое благополучие	53,21**	12,72
Самовосприятие	50,00**	6,97
Микросоциальная поддержка	55,83** ¹	14,93
Социальное благополучие	52,81**	7,96
Средний суммарный показатель качества жизни	74,50**	7,44
ТИР		
Физическое и психическое благополучие	50,71**	6,93
Самовосприятие	47,92**	12,25
Микросоциальная поддержка	40,83** ¹	16,44
Социальное благополучие	49,38**	10,16
Средний суммарный показатель качества жизни	70,40**	5,63
Тревожные расстройства (суммарные данные)		
Физическое и психическое благополучие	51,43**	10,21
Самовосприятие	49,03**	9,52
Микросоциальная поддержка	51,67**	18,88
Социальное благополучие	52,29**	10,48
Средний суммарный показатель качества жизни	73,1**	6,29
Здоровая популяция		
Физическое и психическое благополучие	73,5**	18,1
Самовосприятие	70,6**	14,0
Микросоциальная поддержка	71,5**	18,2
Социальное благополучие	75,1**	13,0
Средний суммарный показатель качества жизни	91,3**	6,73

Примечания: ¹ — достоверность различий ТИР по сравнению с ТФР, ГТР; * — достоверность различий тревожных расстройств по сравнению со здоровой популяцией — $p<0,05$ и ** — $p<0,01$; данные здоровых лиц — Interpreting the WHOQOL-Brèf: Preliminary Population Norms and Effect Sizes, Social Indicators Research, May 2006; 77: 1: 37-59.

быту и качество ночного сна, а у больных ТФР и ТИР — социального благополучия, с повышением оценки своей физической безопасности и защищённости, достаточности финансовых ресурсов, медицинской и социальной помощи, её доступности и качества, возможности приобретения новой информации и навыков, возможности отдыха и развлечений, а также удовлетворенности окружающей средой. При ГТР отмечается также достоверное улучшение суммарного показателя КЖ.

Выявлена статистически достоверная положительная динамика в оценке микросоциальной поддержки, социального благополучия, а также улучшение суммарного показателя КЖ больных с тревожными расстройствами при анализе по группе в целом (табл. 3).

При анализе суммарных данных по всей группе исследованных больных в целом выявлена взаимосвязь между терапевтическими изменениями при применении афобазола показателей КЖ и психопатологической симптоматикой¹. Установлена отчётливая связь улучшения самовосприятия с редукцией тревоги ($r = 0,373$), аффективной лабильности ($r = 0,436$), нарушений сна ($r = 0,378$), вегетативных нарушений в виде цефалгий ($r = 0,359$). Улучшение показателей социального благополучия коррелировало с антиастеническим эффектом препарата ($r = 0,331$) и редукцией астенической симптоматики по шкале MFI-20 ($r = 0,369$), а также локализованных витальных ощущений ($r = 0,308$), вегетативной симптоматики в виде головных болей ($r = 0,354$) и тошноты ($r = 0,424$). Кроме того, отмечалась достоверная связь

Таблица 3

**Влияние афобазола (30 мг в сутки) на показатели КЖ
у больных с разными по структуре тревожными расстройствами**

Показатели качества жизни	Выраженность показателей			
	Фон		14-й день терапии	
	М	σ	М	σ
ГТР				
Физическое и психическое благополучие	50,36	9,37	63,93*	9,24
Самовосприятие	49,17	7,86	47,50	7,95
Микросоциальная поддержка	58,33	19,0	61,67	23,92
Социальное благополучие	54,69	11,71	59,38	15,12
Средний суммарный показатель качества жизни	74,40	6,77	79,70*	5,14
ТФР				
Физическое и психическое благополучие	53,21	12,72	51,07	9,04
Самовосприятие	50,00	6,97	54,58	10,61
Микросоциальная поддержка	55,83	14,93	61,67	17,56
Социальное благополучие	52,81	7,96	58,75*	7,76
Средний суммарный показатель качества жизни	74,50	7,44	77,60	8,32
ТИР				
Физическое и психическое благополучие	50,71	6,93	48,57	8,33
Самовосприятие	47,92	12,25	45,83	12,77
Микросоциальная поддержка	40,83	16,44	47,50	19,02
Социальное благополучие	49,38	10,16	52,50*	9,04
Средний суммарный показатель качества жизни	70,40	5,63	71,10	7,42
Общая группа				
Физическое и психическое благополучие	51,43	10,21	54,52	11,33
Самовосприятие	49,03	9,52	49,31	11,48
Микросоциальная поддержка	51,67	18,88	56,94*	21,78
Социальное благополучие	52,29	10,48	56,88**	11,73
Средний суммарный показатель качества жизни	73,10	6,29	76,13**	8,70

Примечания: достоверные изменения по сравнению с исходными показателями (критерий Уилкоксона), * — $p \leq 0,05$, ** — $p \leq 0,01$; М — среднее арифметическое, а σ — стандартное отклонение.

между динамикой интегрального показателя КЖ и улучшением настроения ($r = 0,394$), уменьшением выраженности фобий ($r = 0,379$), головной боли ($r = 0,338$) и гипертензии ($r = 0,394$).

Для субсферы 2 (самовосприятие) (А) и 4 (социальное благополучие) (Б) установлены при использовании регрессионного анализа высокие коэффициенты детерминации (R^2 — 0,61 и 0,64 соответственно) терапевтических изменений показателей КЖ больных и психопатологической симптоматики при применении афобазола (рис. 1).

Таким образом, результаты проведённого исследования свидетельствуют о том, что у больных с тревожными расстройствами отмечается существенное снижение КЖ, оцениваемого по краткому опроснику ВОЗ (WHOQOL-BREF), по сравнению с показателями здоровых лиц, при тенденции к ухудшению показателей такой самооценки при усложнении структуры тревожных нарушений (при ТИР). Принципиально эти данные соответствуют описанным ранее закономерностям [16]. Показано, что афобазол оказывает позитивное влияние на КЖ больных

с тревожными расстройствами, наиболее выраженное у больных ГТР, при котором наиболее полно реализуется терапевтическое действие препарата [17]. Установлена взаимосвязь влияния афобазола на КЖ с редукцией психопатологической симптоматики у исследованных больных. Однако у больных со сложной структурой тревожных расстройств также имеются позитивные изменения отдельных параметров КЖ. Динамика показателей социального благополучия у больных ТФР и, особенно, ТИР, вероятно связанная с активирующим действием афобазола, что можно предположить по результатам корреляционного анализа, играет существенную роль в оценке социальных параметров, а также удовлетворенности окружающей средой у данной группы пациентов. Результаты исследования свидетельствуют о том, что афобазол даже при проведении короткого курса терапии является препаратом выбора для лечения тревожных расстройств в амбулаторных условиях, при которых важное значение имеет восстановление оптимального уровня социального функционирования и поддержание субъективной оценки КЖ пациента.

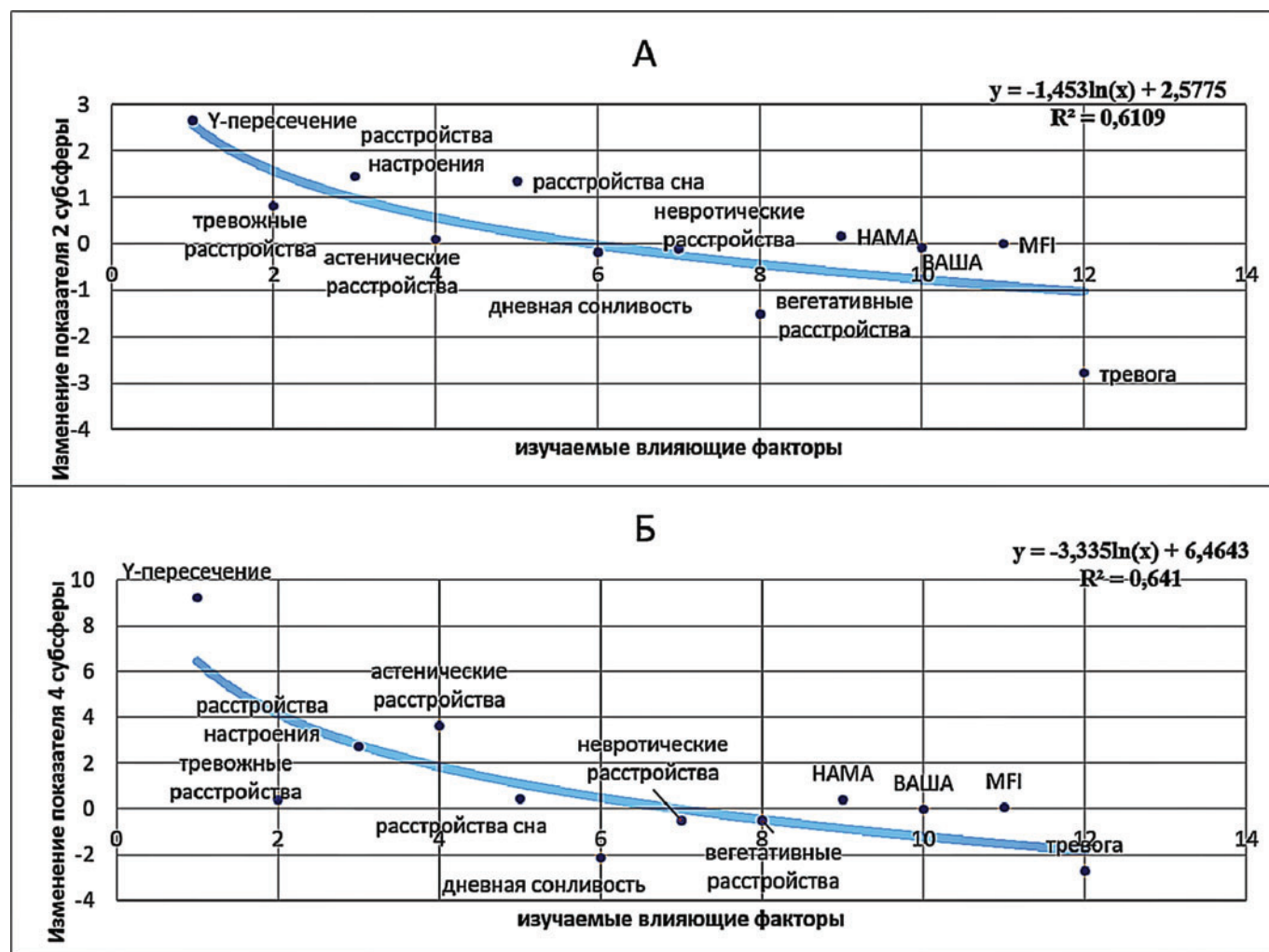


Рис.1. Зависимости терапевтических изменений показателей качества жизни от динамики психопатологической симптоматики при применении афобазола

Литература

1. *Bowling A.* Measuring health: a review of quality of life measurement scales. // Maidenhead: Open University Press. 2004; 224.
2. *Ritsner M.S., Awad A.G.* Quality of life impairment in schizophrenia, mood and anxiety disorders: new perspectives on research and treatment. // New York: Springer, 2007; 388.
3. WHOQOL Group. The development of Life assessment instrument (the WHOQOL). In: Orley J., Kuyken W. (eds). Quality of Life assessment: international perspectives. // Berlin — Heidelberg: Springer Verlag, 1994; 41—57.
4. *Тиганов А.С.* Круглый стол. Качество жизни: методологические проблемы и перспективы исследования / А.С.Тиганов // Психические расстройства и сердечно-сосудистая патология. — М., 1994. — С. 166-180.
5. *Незнамов Н.Г., Иванов М.В., Мазо Г.Э. и др.* Динамика показателей качества жизни больных шизофренией в процессе лечения рисполептом // Психиатрия и психофармакотерапия. 2002; 5: 194—195.
6. *Середенин С.Б., Воронина Т. А., Незнамов Г.Г. и соавт.* / Фармакогенетическая концепция анксиолитического эффекта. // Вестник АМН, 1998; 11: 47—52.
7. *Середенин С.Б., Воронин М.В.* Нейрорецепторные механизмы действия Афобазола // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009; 1: 3—11.
8. *Александровский Ю.А., Руденко Г.М., Незнамов Г.Г. и др.* Унифицированная система оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами. // М.: 1984; 69.
9. *Hamilton M.* — The assesment of anxiety states by rating. // Br. Soc. Med. Psychol. 32:1959; 50—55.
10. *Smets E.M.A., Garssen, Bonke J.C., J. M. De Haes.* The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. // Journal of psychosomatic research, 1995: 39: 5: 315—325.
11. *Miller M.D., Ferris D.G.* Measurement of subjective phenomenon in primary care research: the visual analogue scale. // Fam Pract ResJ, 1993; 13: 15—24.
12. National Institute of Mental Health: 12- CGI. Clinical Global Impression // W.Guyo (Ed.). ECDEU Assesment Manual for Psychopharmacology. Rev. Ed. Rockville, Maryland, 1976; 217—222.
13. WHOQOL Group (1998). Development of World Health Organization WHOQOL-Bref quality of life assessment. // Psychl Med; 28: 551—558.
14. *Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В., Маметова Л.Э.* Новый селективный анксиолитик афобазол. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2005; 105: 4: 48—54.
15. *Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и др.* Результаты клинического изучения селективного анксиолитика афобазола // Экспериментальная клиническая фармакология. М.: 2001; 64: 2: 15—19.
16. *Spitzer R.* Health related qualitu of life in patients with mental disorders according to research in primary care II / Spitzer R., Kroenke K., Linzer M. // JAMA. 1995; 274: 1511—1517.
17. *Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В., Телешова Е.С. и др.* Новый анксиолитик афобазол: результаты сравнительного клинического исследования с диазепамом при генерализованном тревожном расстройстве // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006; 8: 4: 8—13.

Анализ качества проведения исследований биоэквивалентности и фармакокинетики в России

Хохлов А.Л., Лилеева Е.Г.

ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Ярославль

Резюме. В России оценка биоэквивалентности лекарственных средств вот уже более десяти лет является главным требованием медико-биологического контроля генерических препаратов. Вне зависимости от производителя к дженерикам, точно так же, как и к оригинальным препаратам, должны предъявляться следующие требования: качество, эффективность и безопасность. В связи с увеличением за последние годы исследований биоэквивалентности лекарственных средств, требуется тщательный контроль за качеством проведения этих исследований на территории Российской Федерации.

Ключевые слова: исследования биоэквивалентности, исследования фармакокинетики, качество проведения исследований, фармакогенетическое тестирование

Analysis of the quality of bioequivalence and pharmacokinetics studies in Russia Federation

Khokhlov A.L., Lileeva E.G.

FGBOU IN Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl

Abstract. In Russia the evaluation of bioequivalence of drugs for more than ten years the main requirement of medical and biological control of generic drugs. Regardless of manufacturer to the generic drugs are exactly the same as the original drug, must meet the following requirements: quality, efficiency and safety. In connection with the increase in recent years of bioequivalence studies of medicinal products requires careful control over the quality of these studies on the territory of the Russian Federation.

Keywords: bioequivalence studies, pharmacokinetic studies, quality of research, pharmacogenetic testing

Автор, ответственный за переписку:

Лилеева Елена Георгиевна — доцент кафедры клинической фармакологии с курсом института последипломного образования, к.м.н. ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России; адрес: 150010, г. Ярославль, ул. Попова, 24; тел. +7 (980) 659-40-58; e-mail: elileeva2006@yandex.ru

Введение

Одним из актуальных направлений в России, направленных на реализацию Стратегии развития фармацевтической промышленности на период до 2020 г., является оценка биоэквивалентности лекарственных средств (ЛС). Вне зависимости от производителя к дженерикам, как и к оригинальным препаратам, предъявляются следующие требования: качество, эффективность и безопасность. Неправильное планирование и проведение исследований биоэквивалентности сопряжены с дополнительными рисками: для производителя — выпуск некачественной продукции, для пациента — приём некачественного воспроизведенного препарата, обострение заболевания или побочное действие.

Дженерики или воспроизведённые препараты составляют значительную часть рынка ЛС и их количество постоянно возрастает, поэтому вопросам оценки эффективности и безопасности при их регистрации уделяют большое внимание [1]. Оценка биоэквивалентности (фармакокинетической эквивалентности) лекарственных средств в настоящее время считается одним из основных видов медико-биологического контроля качества дженериков — ЛС, содержащих одно и то же лекарственное вещество в одинаковой дозе и в той же

лекарственной форме, что и оригинальное ЛС [2].

Федеральный закон Российской Федерации № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» также предусматривает необходимость проведения исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств [3, 4]. Вне зависимости от производителя к дженерикам, точно так же, как и к оригинальным препаратам, предъявляются следующие требования: качество, эффективность и безопасность [5].

В качестве препарата сравнения следует использовать соответствующий оригинальный препарат, если он официально зарегистрирован в Российской Федерации (РФ), или его аналог, нашедший в РФ наиболее широкое медицинское применение [6]. Аналитический метод в исследованиях биоэквивалентности должен обеспечивать избирательное, точное и воспроизводимое определение концентрации препаратов при выбранных условиях в соответствии с утверждённым протоколом фармакокинетического исследования. Кинетические исследования проводятся в независимых (от фирм-изготовителей) сертифицированных кинетических лабораториях.

В исследованиях биоэквивалентности с однократным приёмом лекарственного препарата (ЛП) к исследуемым фармакокинетическим параметрам относятся: AUC_{0-t} или AUC_{0-72} соответственно и C_{max} . Отношение данных

параметров исследуемого препарата к референтному препарату должно лежать в интервале 80,00 — 125,00% при 90%-ном доверительном интервале (ДИ). Если результаты находятся на уровне верхней границы ДИ, то нельзя исключить, что при курсовой терапии возможно нарастание равновесной концентрации, и ЛС (антидиабетические ЛС, α - и β -стимуляторы, иммуносупрессоры и т.д.), имеющие чёткую взаимосвязь между показателями фармакокинетики и фармакодинамики, могут вызывать нежелательные лекарственные реакции (НЛР) [6].

В исследованиях биоэквивалентности наиболее часто применяется перекрёстный дизайн, в котором учитывается внутрисубъектная вариабельность. Если внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетического параметра превышает 30%, то такие лекарственные препараты признаются высоко вариабельными. Лекарственные препараты с высокой вариабельностью, для которых большее различие в $C_{\max}$ считается клинически незначимым (подтверждённое строгим клиническим обоснованием), её оценка может осуществляться на основании расширенных интервалов. В этом случае критерий приемлемости для $C_{\max}$ может быть расширен до 69,84 — 143,19%. В целях расширения критерия приемлемости дизайн исследования биоэквивалентности должен быть повторным и в нём необходимо подтвердить, что вариабельность $C_{\max}$ референтного ЛП в исследовании действительно превышает 30%. При повторном дизайне используют 3- или 4-периодную перекрёстную схему исследования. Сравнительные исследования проводятся в тех случаях, если лекарственные препараты имеют большой период полувыведения (препараты стронция ранелата).

Допустимый интервал для AUC лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном следует сузить до 90,00 — 111,11%. Поскольку $C_{\max}$ занимает особое место с точки зрения эффективности, безопасности и мониторинга концентрации ЛС, допустимый интервал для данного параметра также следует сузить до 90,00 — 111,11% [8].

В рамках программы соблюдения требований GCP в исследованиях биоэквивалентности выполняются инспекционные проверки регулятивными органами и контрактными исследовательскими организациями. В результате выявлено много недостатков общего характера: неправильное составление протоколов (31%), недостаточное обеспечение защиты испытуемых (19%), отсутствие определения обязанностей исследователя (28%), распределения обязанностей между спонсором и организаторами клинического исследования (24%) и т.д. Нередко отмечали ошибки в биоаналитической части исследования (использование невалидированных методик, аппаратуры и т.п.), некорректность проведения статистического анализа. Часто наблюдали неправильное ведение документации (не указан спонсор, методы анализа фармакокинетических параметров, обоснование применения статистических методов), ошибки в сохранении данных, трудность доступа к ним. Иногда спонсоры не проводили мониторинг и аудит исследований в необходимом объёме, возникали сомнения в

аутентичности результатов лабораторных и инструментальных методов исследований. Кроме того, нередко исходные данные вообще невозможно было найти [5].

Сейчас, когда контроль качества ЛП является одной из основных проблем из-за огромного поступления в нашу страну ЛП, далеко не всегда качественных, контроль биоэквивалентности приобретает большое значение [9]. Риски неправильного планирования исследований биоэквивалентности для производителя — выпуск некачественной продукции, для пациента — приём воспроизведенного препарата с риском получить недостаточный эффект (обострение заболевания) или побочное действие. Для общества в целом: снижение эффективности лекарственной терапии и здоровья населения, падение доверия к дженерикам, повышение затрат на лекарственную терапию.

В исследованиях биоэквивалентности накапливается всё больше данных о связи полиморфизмов различных генов с индивидуальной фармакокинетикой, фармакодинамикой, эффективностью и безопасностью различных ЛС. Так результаты фармакогенетического тестирования могут быть критерием включения или не включения добровольца в исследование. Но в таком случае, если дойдёт дело до регистрации ЛС, результаты фармакогенетического тестирования будут фигурировать в инструкции по медицинскому применению. Перспективным, является использование фармакогенетического тестирования по ферментам биотрансформации для отбора добровольцев в исследования биоэквивалентности, что позволяет не включать в исследования «медленных» или «быстрых» метаболизаторов, что способствует уменьшению коэффициента вариации фармакокинетических показателей, а значит уменьшить количество необходимых для участия добровольцев, что может быть сопряжено со снижением стоимости исследования в целом [12].

В связи с этим, исследования биоэквивалентности имеют большое фармацевтическое, экономическое и клиническое значение. Важнейшим условием получения достоверных результатов исследований биоэквивалентности является контроль за качеством, как на этапе планирования, так и на всех этапах выполнения данных исследований.

Материалы и методы

Результаты. Приведём опыт работы одного из клинических центров, что позволит более полно охарактеризовать аспекты качества проведения исследований. Исследования биоэквивалентности и фармакокинетики в ГАУЗ ЯО «Клиническая больница №2» (клиническая база кафедры клинической фармакологии ЯГМУ) проводятся с 2011 г. в соответствии со ст.21 Конституции РФ, ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств», Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», Хельсинкской декларацией ВМА. Все исследования выполняются на основании «Стандартных операционных процедур клинического центра». Исследования биоэквивалентности проводятся на койках дневного стационара поликлиники в ГАУЗ ЯО КБ №2 с возможностью одновременного

размещения 45 добровольцев. Для проведения исследования выделяются сотрудники, обладающие профессиональным опытом в области биоэквивалентности и фармакокинетики. На базе ГАУЗ ЯО КБ №2 было проведено 144 исследования по биоэквивалентности и фармакокинетики в период с 2011 — 2016 гг. Из них 27 исследований иностранных спонсоров и 117 — отечественных.

В исследованиях участвовали добровольцы обоих полов из собственной базы данных клинического центра ГАУЗ ЯО КБ №2 в количестве 2 227 человек. Из них женского пола — 1 305 человек (58,6%) и мужского пола — 922 человек (41,4%). Средний возраст добровольцев составил — 26,37 года. Курящих добровольцев было около 35% от общего числа испытуемых. Работающие добровольцы составили 27% от общего числа добровольцев, а студенты — 73% (военнослужащих — не было). База данных добровольцев клинического центра формировалась и обновлялась в течение 3-х лет и содержит данные по ФИО, возрасту, полу, телефону добровольца, социальному положению, статусу курения, названия клинических исследований, в которых участвовал доброволец, и сроки последнего участия, а также комментарии по нарушению протокола в предыдущих исследованиях (если таковые имелись).

В каждом исследовании принимали участие от 18 до 133 добровольцев в зависимости от дизайна протокола исследования. При этом отечественные исследования включали от 18-24 добровольцев, зарубежные от 30-133 добровольцев. Число дублеров в отечественные исследования составляло от 2-12 человек, а в зарубежные от 6-22 человек. Число не включенных добровольцев в исследования по биоэквивалентности составляло 10-15% от числа испытуемых.

Исследования биоэквивалентности разделяют на три этапа:

- 1-й этап — клиническая часть (подбор добровольцев, соответствующих критериям включения, выполнение требований протокола, стандартизация условий проведения исследования, отбор и хранение проб);
- 2-й — биоаналитическая часть (проводится в соответствии с требованиями GLP — определение активного вещества в биоматериале, валидация методик);
- 3-й — статистический анализ (обработка полученных данных, их оценка и подготовка заключительного отчёта).

Обсуждение. В процессе проведения исследований по биоэквивалентности и фармакокинетики мы столкнулись со следующими этическими проблемами проведения исследований в нашем клиническом центре:

Комплаентность добровольцев

Первая причина недостаточной комплаентности добровольцев связана с процедурой дозирования исследуемого препарата. Все добровольцы принимают исследуемый препарат на этапах исследования, как правило, двухкратно. Каждая доза исследуемого продукта упаковывается накануне или в день дозирования в закрываемый контейнер (конверт) с этикеткой, содержа-

щей следующую информацию: номер исследования, номер периода, номер добровольца, тестируемый или референтный лекарственный препарат. Исследуемый и референтный препараты применяются согласно протоколу исследования: распределение, дозировка, время приёма и схема рандомизации должны быть тщательно проверены перед приёмом координатором клинического центра. Контроль за процедурой дозирования осуществляется врачом-исследователем и координатором исследования путём осмотра полости рта и рук добровольца (с помощью шпателя и фонарика).

Однако, несмотря на тщательный контроль, в 0,4% случаев мы получили пробы с отсутствием концентрации исследуемого препарата. Это послужило причиной исключения данных добровольцев из базы данных исследовательского центра. Данное явление также может быть связано с возникновением рвоты в течение первых двух часов после приёма препарата, что требует контроля за добровольцем персоналом исследовательского центра и ведению лога по посещению санузлов.

Другая причина связана с несоблюдением добровольцами установленных сроков участия в исследованиях биоэквивалентности и фармакокинетики. В Методических рекомендациях для России от 2011 г. указано, что срок между участием в исследованиях по биоэквивалентности составляет 3 месяца. Мы в своей практике отслеживаем срок между исследованиями для добровольцев по собственной базе данных, где содержится информация о дате последнего участия добровольца в клиническом исследовании. Однако, так как не существует единой базы данных добровольцев при наличии многих клинических центров в рядом располагающихся регионах, есть вероятность, что добровольцы могут не соблюдать эти сроки переходя из одного клинического центра в следующий. Решением данной проблемы является формирование единой базы данных для добровольцев (волонтеров) для Ярославской и близлежащих областей.

Соблюдение протокола исследования

В условиях специализированной клиники доброволец огражден от нежелательных контактов, соблюдается конфиденциальность его участия и т.п. Кроме того, только там можно учесть особенности диеты добровольцев согласно требованиям протокола (определенный питьевой режим, продолжительность периода голодания, отсутствие в пище красящих веществ, определенных специй, продуктов, содержащих кофеин и т.п.).

Все добровольцы, подписав информированное согласие, обязуются соблюдать все требования протокола. Однако, не все готовы соблюдать режим, ограничение по курению и вождению автотранспорта. Курящие добровольцы, обязующиеся курить не более 10 сигарет в сутки, требуют контроля со стороны персонала исследовательского центра и ведения лога по курению. На прогулках, в местах, специально отведённых для курения добровольцы не могут находиться самостоятельно, а только под контролем сотрудника исследовательского

центра. Дверь в отделение биоэквивалентности запирается на ключ, окна в отделение опечатаны.

Более проблематичным представляется контроль за вождением автотранспорта добровольцами после выписки из стационара в исследованиях ЛП, влияющих на реакцию и внимание. Решением данной проблемы может быть увеличение сроков госпитализации добровольцев в протоколах клинических исследования до выведения из крови препарата исследования.

Несмотря на то, что на скрининге все добровольцы предупреждаются о том, что вовремя госпитализации запрещено употреблять продукты питания и напитки, за исключением предоставляемых клиникой (стандартизированное питание), в 35% случаев сталкивались с попытками принести и передать запрещенные продукты и напитки в клинику. Это послужило причиной ужесточения контроля за процедурой приёма добровольцев в клинику, блокирования добровольцев в отделение стационара, контроля за добровольцами со стороны медицинского персонала на прогулках и встречах с родственниками. Для контроля за добровольцами выделялся отдельный ответственный персонал, который обеспечивал соблюдение режима и протокола клинического исследования.

Здесь необходимо напомнить о регулярности тренингов для персонала по работе с добровольцами. Разработка Стандартных операционных процедур клинического центра позволяет проводить регулярные тренинги для медицинского персонала, как по правилам «Надлежащей клинической практики», так и по новым протоколам клинических исследований.

Для добровольцев созданы комфортные условия пребывания в стационаре во время госпитализации, обеспечены все необходимыми санитарно-гигиенические условия (раздельные душевые и туалеты для мужчин и женщин). В зоне особого внимания соблюдение корректного отношения персонала исследовательского центра. Обеспечен досуг добровольцев путём проведения Wi-Fi, доставкой свежей прессы, настольных игр и телевидения.

Все эти проблемы вставали особенно остро во время проведения исследований по биоэквивалентности, требующих многодневных госпитализаций (от 2-6 дней). При этом в центре старались соблюдать «принцип уважения к личности» (возможность отозвать информированное согласие), что послужило причиной отказа добровольцами продолжать исследования в 0-3,7% случаев.

Все этапы проведения исследования должны тщательно фиксироваться, анализироваться, описываться в соответствии с предварительно разработанным протоколом клинического испытания и стандартными операционными процедурами клинического центра. Трудности с соблюдением протоколов клинических исследований нередко связаны с некорректным содержанием самих протоколов, особенно отечественных. Например, проведение исследований лекарственных препаратов у определенных половых категорий (например, только у мужчин) является не корректным, в случае, если данное ЛС применяется у пациентов обоих полов.

Также наиболее частой ошибкой является госпита-

лизация и рандомизация утром в день дозирования, так как исследователю бывает сложно оценить, насколько доброволец соблюдал протокол (пришёл ли натошак, не употреблял жидкости, не курил и т.д.). С целью повышения комплаентности добровольцев необходима госпитализация накануне дозирования вечером одновременно с дублёрами.

Не корректным является уменьшения сроков госпитализации менее периода полувыведения ЛС путём замены госпитализации дополнительными визитами. Это не обеспечивает соблюдение безопасности добровольцев и мониторинга нежелательных явлений.

Дизайн исследования может быть разработан некорректно: например, в исследование не предусмотрено наличие дублёров. В ходе исследования часть добровольцев может досрочно выбыть, и число тех лиц, которые завершают участие в проекте в полном объёме, бывает недостаточным для обеспечения 80% мощности статистического критерия. В связи с этим возникает необходимость повторного набора добровольцев и проведения исследования, что в реальных условиях может занять несколько месяцев (6 — 12). В одном из таких исследований из заявленных в качестве участников 40 человек на этапе скрининга выбыло 4. Таким образом, завершили исследование полностью 36 добровольцев.

Для подтверждения биоэквивалентности потребовалось чёткое обоснование того, что оставшегося количества человек достаточно для решения поставленных задач. Медицинская документация разработана некорректно и не позволяет собирать данные, необходимые для адекватной интерпретации результатов [10, 11]. Например, в индивидуальной регистрационной карте отсутствуют некоторые разделы, предусмотренные протоколом. При обработке невозможно оценить ряд показателей, и возникает необходимость обращения к первичной документации с участием исследователей клинического центра, что также может занять достаточно много времени. Так, в одном из исследований в индивидуальной регистрационной карте не содержалось таблиц для внесения данных лабораторных тестов на скрининге, а регуляторные органы запросили предоставить эту информацию. Для реализации поставленной задачи врачи-исследователи были вынуждены возвращаться к первичной документации и предоставлять результаты лабораторных тестов заказчику. Медицинская документация заполнена некорректно.

При отсутствии контроля со стороны исследовательской организации или спонсора в некоторых случаях информация может быть отображена неправильно (опечатки, неправильное понимание процесса заполнения документов и т.д.) — данная информация будет требовать доработки, что опять же приводит к значительным временным затратам. В одном из проектов, который не контролировался со стороны заказчика специалистом по клиническим исследованиям, при обработке результатов были выявлены некорректно оформленные данные. С учётом того, что все это происходило в период отпусков, было большой проблемой пригласить врачей, участвующих

щих в данном исследовании для работы, и процесс подготовки отчёта затянулся на длительный срок. Постоянно меняющиеся требования регуляторных органов к подготовке отчётов по клиническим исследованиям зачастую доходят до клинических центров со значительным опозданием. В данном случае возможен отказ в приёме отчёта и возникновение необходимости в его доработке с последующим повторным предоставлением данных.

Нежелательные явления

Нежелательные явления должны отслеживаться как во время госпитализации, так и на дополнительных визитах, и между этапами исследований. Добровольцы должны получить своевременную и квалифицированную помощь со стороны медперсонала. В отделение клиник должна быть круглосуточно постовая медицинская сестра и дежурный реаниматолог. В отделение биоэквивалентности и фармакокинетики постоянно находится все необходимое для оказания неотложной медицинской помощи: каталка для транспортировки больных, ЭКГ-аппарат, дефибриллятор, сумка-укладка для оказания неотложной медицинской помощи, баллон с кислородом и маска.

Оценка связи нежелательного явления должна производиться врачом-исследователем в пользу добровольца (для предупреждения вопросов со стороны страховой компании). В различных исследованиях в нашем центре число нежелательных явлений колебалось от 0% до 78%, серьёзных среди них не было. В основном, данные нежелательные явления были связаны с применением исследуемых препаратов, и информация о них содержалась в информированном согласии и протоколе исследования. Около 11% нежелательных явлений связаны с процедурой катетеризации. Для контроля за самочувствием добровольцев нами была введена система персональных сигнальных кнопок, расположенных на шее каждого добровольца, которая при нажатии добровольцем отображается на пульте наблюдения, что оповещает персонал об ухудшении состояния здоровья добровольцев.

Отдельного внимания требует вопрос возникновения беременности у участников клинического исследования. Доброволец должен быть информирован о возможных рисках и последствиях применения лекарственного препарата у беременных женщин. Беременность характеризуется как серьёзное нежелательное явление и, в случае её сохранения, наблюдается до её разрешения. В нашем центре за 3 года работы мы лишь однократно столкнулись с возникновением беременности у добровольца, которая разрешилась в срок здоровым плодом.

Проблемы при проведении биоаналитической части

Препараты с длительным периодом выведения

Особенностью исследования биоэквивалентности препаратов, содержащих действующие вещества с длительным периодом элиминации, является необходимость отбора проб крови в течение продолжительного периода времени. Это усложняет исследование

с организационной и экономической точек зрения, в силу чего разработчики протоколов, как правило, стремятся максимально сократить число повторных визитов добровольцев. При этом возможны неточности в оценке параметра AUC в случаях, когда снижение концентрации до нуля достигается раньше момента отбора последней пробы при недостаточной частоте отбора проб в терминальную фазу элиминации. Примером может служить исследование препаратов стронция ранелата, в котором, в соответствии с протоколом, интервал времени между отбором двух последних проб составляет 2 недели. В данной ситуации возможно завышение значений AUC при расчёте традиционного параметра AUC_{0-t} , для ситуаций, когда достижение нулевой концентрации наступило, например, на неделю раньше отбора последней пробы.

В данной ситуации более объективным подходом является расчёт площади под фармакокинетической кривой в интервале времени от 0 до измерения последней ненулевой концентрации (AUC_{last}), что предусмотрено рекомендациями ряда стран, но отсутствует в рекомендациях, принятых в РФ.

Тестирование добровольцев на предмет употребления наркотических, психотропных и лекарственных веществ

Одним из факторов, способных оказать существенное влияние на фармакокинетику исследуемого ЛС, является приём добровольцем наркотических, психотропных и/или лекарственных веществ. Общеизвестным фактом является способность одних лекарственных веществ влиять на фармакокинетику других; применительно к рассматриваемой проблеме, наибольшее значение имеет ускорение элиминации действующих веществ исследуемых препаратов в результате индукции метаболизирующих их ферментов в результате воздействия таких соединений, как барбитураты, димедрол, фенотиазины, наркотические средства и др. Вместе с тем, на данный момент отсутствует единый объективный подход к выявлению употребления добровольцем наркотических, психотропных и лекарственных веществ. В таблице приведены перечни групп веществ, на предмет которых осуществляется тестирование мочи добровольцев на этапе скрининга.

Можно констатировать, что между протоколами различных исследований имеются существенные различия по перечню определяемых групп веществ. В ряде протоколов тест на употребление наркотиков предусмотрен, но перечень детектируемых веществ не указан.

Важным моментом, который следует учитывать при планировании клинических исследований фармакокинетики и биоэквивалентности, является наличие широкого спектра соединений, не детектируемых предварительными иммунохимическими тестами. В число таких веществ входит значительное число ЛС, способных оказать существенное влияние на фармакокинетику

Таблица

Скрининг на предмет наркотических, психотропных и лекарственных веществ

№ п.п.	Действующие вещества	Группы веществ
1	Аминосалициловая кислота	Группы веществ не указаны
2	Валсартан	Амфетамины, барбитураты, бензодиазепины, каннабис, кокаин, опиаты, фенциклидин
3	Вориконазол	Группы веществ не указаны
4	Гранисетрон	Группы веществ не указаны
5	Моксонидин	Кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды
6	Оланзапин	Амфетамины, барбитураты, бензодиазепины, каннабис, кокаин, опиаты, фенциклидин
7	Оланзапин	Кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды
8	Пипемидовая кислота	Кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды
9	Пирацетам + циннаризин	Морфин/героин, марихуана, амфетамин
10	Прамипексол	Кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды
11	Розувастатин	Кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды
12	Стронция ранелат	Кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды
13	Такролимус	Группы веществ не указаны
14	Урсодезоксихолевая кислота	Кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды
15	Эрлотиниб	Кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды

исследуемых препаратов (например, карбамазепин, парацетамол, димедрол, салицилаты, фенотиазины и многие другие), а также значительное число современных наркотических средств. Следует отметить, что в приведённых выше перечнях определяемых групп веществ присутствует такая позиция, как «опиоиды»; при этом необходимо учитывать, что широко применяемый тест на опиаты (морфин/героин, кодеин) не позволяет выявить такие значимые вещества рассматриваемой группы, как метадон, налбуфин, буторфанол, трамадол и производные фентанила. Серьёзной проблемой использования предварительных иммунохимических тестов при скрининге добровольцев являются ложноположительные и ложноотрицательные результаты.

Ложноположительные результаты возможны в результате перекрёстного реагирования в отношении некоторых компонентов пищи, т.е. могут возникнуть даже у лиц, не принимавших каких-либо препаратов, что приведёт к необоснованному исключению добровольцев из исследования. Ложноотрицательные результаты могут иметь место из-за недостаточной чувствительности используемых тест-систем; при этом большое значение имеет выявление даже следовых концентраций веществ целевых групп, например, барбитуратов, вызывающих индукцию печеночных ферментов, которая может сохраняться в течение 7-10 дней после приёма. Как правило, клинические центры не располагают возможностями для контроля качества закупаемых тест-систем.

В силу вышеизложенного, целесообразным является выполнение скрининга на предмет употребления добровольцами наркотических, психотропных и лекарственных веществ в специализированных химико-токсикологических лабораториях, располагающих возможностью выявления всего спектра актуальных соединений с использованием объективных подтверждающих методов.

Подготовка заключительного отчёта

Итоговый отчёт является конечным и одним из самых важных этапов в проведении клинического исследования. От того, насколько правильно и аккуратно он подготовлен, зависит то, пройдет регистрацию заявленный препарат или нет. Подготовка отчёта по клиническому исследованию включает следующие этапы: подготовка документации к обработке; подготовка данных фармакокинетического анализа к обработке; создание электронной базы данных; обработка данных с использованием методов описательной статистики и дисперсионного анализа (ANOVA); анализ данных и подтверждение/опровержение биоэквивалентности.

Основные трудности при написании отчёта по исследованиям биоэквивалентности: в дизайне исследования неточно указаны точки забора крови добровольцев для определения концентрации препаратов. В связи с этим на ключевых для данного лекарственного средства временных точках возможны провалы, которые впоследствии могут негативно сказаться при подтверждении биоэквивалентности. Так, к примеру, в одном из проводимых исследований, где была заявлена лекарственная форма быстрого усвоения (капсулы), у тестируемого препарата наблюдались различия во времени достижения максимальной концентрации. По сути дела, получился препарат обычного (не ускоренного) действия. Однако, в связи с тем, что биоэквивалентность оценивается по нескольким параметрам, в совокупности данные препараты были признаны эквивалентными. Для подтверждения биоэквивалентности потребовалось четкое обоснование того, что оставшегося количества человек достаточно для решения поставленных задач.

Медицинская документация может быть разработана некорректно и не позволяет собирать данные, необходимые для адекватной интерпретации результатов.

Например, в индивидуальной регистрационной карте отсутствуют некоторые разделы, предусмотренные протоколом. При обработке невозможно оценить ряд показателей, и возникает необходимость обращения к первичной документации с участием исследователей клинического центра, что также может занять достаточно много времени. Так, в одном из исследований в индивидуальной регистрационной карте не содержалось таблиц для внесения данных лабораторных тестов на скрининге, а регуляторные органы запрашивают эту информацию. Для реализации поставленной задачи врачи-исследователи были вынуждены возвращаться к первичной документации и предоставлять результаты лабораторных тестов заказчику.

При отсутствии контроля со стороны исследовательской организации или спонсора в некоторых случаях информация может быть отображена неправильно (опечатки, неправильное понимание процесса заполнения документов и т.д.) — данная информация будет требовать доработки, что опять же приводит к значительным временным затратам. В одном из проектов, который не контролировался со стороны заказчика специалистом по клиническим исследованиям, при обработке результатов были выявлены некорректно оформленные данные. В связи с этим, процесс подготовки отчёта затянулся на длительный срок.

Фармакогенетическое тестирование

При проведении исследований биоэквивалентности НПВС фармакогенетическое тестирование на присутствие в генотипе добровольца аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома P450 имело разбросы в значениях, по-видимому, вызванных различиями в метаболизме добровольцев, связанными с полиморфизмом гена цитохрома P450 (CYP2C9). Например, было выявлено, что фармакокинетика лорноксикама в значительной степени зависит от полиморфизма CYP2C9, приводящему к значительному возрастанию AUC и периода полувыведения препарата, а также к уменьшению клиренса в гетерозиготах по гену изофермента цитохрома P450 по сравнению с гомозиготами. Показано,

что встречаемость аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 среди населения РФ составляет 18%. Поскольку присутствие аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 (как у гетерозиготных, так и у гомозиготных форм) значительно изменяет метаболизм лорноксикама, поэтому целесообразным считается проведение определения полиморфизма гена цитохрома P450 у людей для снижения вариабельности фармакокинетических параметров лорноксикама.

Заключение

В заключение необходимо отметить, что в связи с увеличением за последние годы исследований биоэквивалентности всех ЛС, требуется тщательный контроль за качеством проведения этих исследований на территории РФ и соблюдений прав и этических норм для добровольцев всех категорий. Неправильное планирование исследований по биоэквивалентности ведёт к снижению эффективности лекарственной терапии и здоровья населения, падение доверия к дженерикам и повышение затрат на лекарственную терапию. Клиники, где проводятся исследования биоэквивалентности, должны соответствовать тем требованиям, которые позволяют определять эффективность и безопасность исследуемых лекарственных средств с учётом интересов добровольцев исключительно в соответствии с принципами качественной клинической практики.

Только благодаря слаженной работе нашей команды, собственной базе данных здоровых добровольцев, прошедших строгий предварительный отбор, а также партнерским договорам с биоаналитическими лабораториями можно получить надлежащие результаты.

Недостаточный уровень обеспечения качественной медицинской помощью и лекарственными средствами на фоне неконтролируемого отпуска рецептурных препаратов и низкой культуры потребления лекарственных средств населением страны интенсифицируют так называемое самолечение граждан, приводящее к увеличению длительности временной нетрудоспособности, снижению производительности труда, а также сокращению продолжительности жизни населения.

Литература

1. Кулес В.Г., Раменская Г.В., Насонов А.С. Исследование генерических препаратов ЛС — основной этап их экспертизы. Презентация, 2006.
2. Белоусов Ю.Б. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации. Москва 2005.
3. Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005).
4. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
5. Белоусов Ю.Б. Проблема эквивалентности оригинальных и воспроизведенных ЛС с позиции клинического фармаколога. Ведомости НЦ ЭСМП 2007; (1): 12-17.
6. Петров В.И., Недогода С.В., Сабанов А.В. Воспроизведенные лекарственные препараты: проблемы оценки и выбора. Ведомости НЦ ЭСМП 2007; (1): 32-36.
7. Стратегия Фарма-2020. 2008.
8. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств евразийского экономического союза. Версия 2.0 от 20.02.2015 г.
9. Киселева Г.С. Биоэквивалентность и качество лекарственных средств. Провизор 1999, №4: 1-4.
10. Седова Н.Н. Правила этической экспертизы инициативных научных исследований. Методическое пособие для докторантов, аспирантов и соискателей ученых степеней. Волгоград 2006.
11. Соколов В.А. Правила исследования биоэквивалентности лекарств. Фармакокинетика и фармакодинамика 2004; № 1(1) 1-9.
12. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование в клинических исследованиях. Фармакогенетика и фармакогеномика, №1, 2016, с.13.

Риск-ориентированный мониторинг не снижает стоимость клинических исследований

Стефанов И.В.

ООО «Синерджи Ресерч Групп», г. Москва

Резюме. Описаны вопросы стоимости проведения клинических исследований, применения риск-ориентированного мониторинга (РОМ). Проблема состоит в том, что новая модель мониторинга требует также и новой модели бюджетирования, основанного на оценке стоимости рисков, тогда как на сегодняшний день в исследованиях с РОМ применяется традиционная модель фиксированного бюджета.

Ключевые слова: клинические исследования, риск-ориентированный мониторинг, стоимость исследований, бюджетирование клинических исследований

Risk based monitoring does not reduce the cost of clinical trials

Stefanov I.V.

LLC «Synergy CRO», Russian Federation, Moscow

Abstract. The article covers the topics of clinical trial budgeting when applying risk-based monitoring (RBM) model. The problem is that the new monitoring model requires the new model of clinical trial budgeting too, while today, the common practice is to apply an old, traditional fixed-price budgeting.

Keywords: clinical trials, cost of trials, risk based monitoring, study budgeting, clinical trial budgeting

Автор, ответственный за переписку:

Стефанов Игорь Валерьевич — генеральный директор ООО «Синерджи Ресерч Групп». E-mail: i.stefanov@synergycro.ru, сайт: www.synergycro.ru, тел. +7 (495) 600-44-45

Как говорит Линн Кинг (Lynn King), старший директор по клиническим операциям компании TLK Research, «Risk Based Monitoring (RBM, риск-ориентированный мониторинг) — это инструмент борьбы с постоянно растущими расходами на проведение клинических исследований (КИ)». Её прошлогодняя статья в Clinical Leader [1], несомненно заслуживает внимания и содержит немало тонких наблюдений. Тем не менее, с одним постулатом я никак не могу согласиться. К сожалению, Линн, как и многие другие, уверена в том, что RBM — это стратегия сокращения расходов.

Нет, нет и ещё раз нет! RBM — это стратегия ускорения КИ, а не сокращения расходов на них.

RBM: инновация или просто здравый смысл?

Я не одинок в своём мнении. RBM Consortium — это транснациональный альянс экспертов в области управления рисками, риск-ориентированных компаний, аналитиков и стратегов биофармацевтиче-



ского рынка. В прошлом году, в журнале Applied Clinical Trials ими были опубликованы ответы на 10 наиболее животрепещущих вопросов об управлении КИ на основе оценки и управления рисками [2].

Общее заключение экспертов таково: «в настоящее время у нас нет объективных доказательств того, что RBM позволяет добиться существенного сокращения расходов. Однако то одна, то другая компании заявляют, что им удалось добиться небольшой экономии. Мы твёрдо уверены в том, что внедрение практики RBM в управлении исследованиями... приведёт к тому, что КИ наконец будут проводиться по плану, т.е. заканчиваться в срок и в рамках запланированного бюджета».

Вовремя и по средствам — вот истинная цель RBM!

Немудрено, что многие истинные профессионалы и по-настоящему талантливые люди ошибочно

видят смысл и задачу в экономии средств, нежели времени. Как все мы прекрасно знаем, около 30% бюджета среднестатистического КИ уходит на мониторинг (читай, на визиты). Меньше визитов, меньше денег. А ведь базовая, краеугольная идея RBM — это просто обычный здравый смысл: надо контролировать только то, что действительно надо контролировать. Чем лучше исследовательский центр, тем меньше нужно плотного контроля, мониторинговых визитов. Лучше центр, меньше визитов.

В реальности случаются сюрпризы, мы все это знаем. Теоретически, теория и практика — это одно, практически — это «две большие разницы». Однако, даже создавая наши бюджеты с учётом RBM, мы, как правило, в конце имеем только одну сумму. В основном, соответствующую лучшему сценарию развития событий. А они, события, редко, когда развиваются по самому благоприятному сюжету. Не только в нашей индустрии, а вообще. В жизни. Однако, речь сейчас не об этом...

И вот, тендер окончен (как правило, побеждает минимальный из представленных бюджетов), лёд тронулся, исследование запущено и, оп! Оно случается. Непредвиденное в кавычках событие, аккуратно как нежелательные явления в КИ. Почему в кавычках? Да потому что все это подозревали, возможно, даже озвучивали, но закрыли на это глаза. А тут ещё наш традиционный русский «авось». И мы все знаем, что потом от этого бывает наоборот, хуже. И тогда начинается тушение пожаров. Как летом в программе «Время», — brave пожарные борются с лесными пожарами. Этот режим работы всем нам хорошо известен, поэтому даже примеров приводить не нужно. Хотя мы, казалось бы, не пожарники.

Итак, в проекте возникают непредвиденные обстоятельства, надо делать *Change Order* (намеренно не перевожу, т.к. пока не имею достойного перевода). Снова начинаются бесконечные согласования, переговоры и торговля, исследование при этом начинает буксовать и может на время остановиться вообще. Но, в любом случае, проект начинает отставать от календарного графика.

Цена риска

Куда лучший подход — посмотреть правде в глаза и оценить ВСЕ риски заблаговременно, до начала исследования. Технология нехитрая — оценить риски,

установить триггеры и спланировать тактики нормализации рисков. Тем более, что на сегодняшний день в мире полностью разработаны как методология [3], так и недорогие «облачные» инструменты [4].

Проблема состоит в том, что мы **не знаем, сколько будет стоить** тушение возможных пожаров, и сколько денег нам нужно зарезервировать в годовом бюджете «на всякий случай». Только в нашем случае мы точно знаем, что это могут быть за случаи, что при этом надо делать и сколько это будет стоить. С точностью до копейки.

Самое главное, что календарный план проекта при этом не пострадает. Сроки сдвигать не нужно, поскольку мы ни на чём не теряем ни секунды. Как в кино, короткий звонок спонсору: «У нас ситуация «четыре». В ответ — «Действуйте по плану Б». И все точно знают, что делать и «сколько вешать в граммах». Препарат будет зарегистрирован в срок!

Опять революция?

Отнюдь! Никаких революционных или сверхновых идей тут нет. Это просто здравый смысл, который мы почему-то редко применяем в своей работе. Как сказал любимый мной Джек Траут (*Jack Trout*), большинство менеджеров оставляют свой здравый смысл на парковке, вместе с машиной.

Когда у Вас есть переменная часть бюджета, «пожарный водоём», и в нём есть вода, а рядом, на щите — топоры, вёдра, лопаты и багры, никакие будущие пожары Вам не страшны. Вы к ним попросту готовы, — предупреждены, значит вооружены.

Всё, что я хочу сказать — это то, что наша индустрия должна перестать однобоко смотреть на RBM как на инструмент экономии средств и увидеть в нём гораздо больший потенциал в плане экономии времени и сокращения сроков вывода препарата на рынок.

Единственная загвоздка — корпоративные нормы и правила, которые не позволяют такой роскоши, как резервная часть бюджета. Страны, и то не все могут себе позволить «золотой запас», не говоря уж о довольно худых кошельках отечественных производителей.

RBM подразумевает также и Risk Based Budgeting (RBB).

Готовы ли наши уважаемые спонсоры к таким инновациям?

Литература

1. Risk-Based Monitoring: Understanding The Future Of Clinical Trial Monitoring. By Lynn King, senior director, clinical operations, TKL Research. Clinical Leader, июнь 2015.
2. RbM Guidance Document: Ten Burning Questions about Risk-Based Study Management. By Moe Alsumidaie, Beat Widler, PhD, Johanna Schenk, MD, PhD, Peter Schiemann, PhD, Artem Andrianov, PhD, Mar?a Proup?n-P?rez, PhD. Applied Clinical Trials, январь 2015.
3. TransCelerate BioPharma. Risk-Based Monitoring.
4. <https://cyntegrity.com/products/clinical-trials-with-earlybird/>



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



Миссия:

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

Фокус:

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

Наши услуги:

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



Мы всегда рады сотрудничеству:

☎ +7 (910) 400-88-87

✉ info@marketaccess.ru

🌐 www.Market-Access-Solutions.ru

