Медицинские технологии
оценка и выбор

Экспертное мнение должно быть востребовано!

№ 1 (11) | 2013

Учредители:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО РНИМУ Минздрава России)

Фонд развития социальной политики и здравоохранения «Гелиос»

При поддержке Комитета по социальной политике Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации

Издание осуществляет информационную поддержку деятельности Российского отделения ISPOR по оценке технологий в здравоохранении

РЕДАКЦИЯ:

В. В. Омельяновский | главный редактор
М. В. Авксентьева | зам. гл. редактора
М. Д. Гроздова | научный редактор
С. Н. Козлов | научный редактор
К. И. Дорно | заведующий редакцией
М. Г. Нефёдова | редактор
А. А. Романов | дизайн и верстка
А. А. Аникин | перевод

Адрес для корреспонденции:

Россия, 117335, Москва, а/я 88

Контакты редакции:

Тел.: + 7 (495) 545-09-27
E-mail: journal@hta-rus.ru
http://www.hta-rus.ru

Издатель:

Издательство «Фолиум»

Адрес издательства:

Россия, 127238, г. Москва
Дмитровское шоссе, дом 58
Тел.: + 7 (495) 482-55-44
E-mail: info@folium.ru

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-41344,
выдано 21 июля 2010 г. Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Тираж – 6000 экз.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель Редакционной коллегии
Н. Н. Володин
д-р мед. наук, профессор, академик РАМН, заслуженный врач РФ, президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины

Заместитель председателя
В. А. Петренко
Член Комитета Совета Федерации по социальной политике, заместитель председателя Совета по делам инвалидов при Председателе Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации, д-р пед. наук

Члены Редакционной коллегии:

В. С. Антонов (Москва)
Н. В. Антонова (Москва)
Г. П. Арутюнов (Москва)
В. В. Власов (Москва)
З. М. Голант (Санкт-Петербург)
В. А. Дмитриев (Москва)
А. С. Колбин (Санкт-Петербург)
М. В. Леонова (Москва)
Е. А. Максимкина (Москва)
А. П. Мешковский (Москва)
Л. С. Намазова-Баранова (Москва)
Е. Л. Насонов (Москва)
О. Ю. Реброва (Москва)
В. Ю. Семенов (Московская область)
А. В. Соколов (Москва)
И. Г. Солдатова (Москва)
В. И. Стародубов (Москва)
А. Н. Сычев (Беларусь, Минск)
Н. Н. Хачатрян (Москва)
И. Е. Чазова (Москва)
А. М. Чухраев (Москва)
Н. Л. Шимановский (Москва)
В. Г. Шипков (Москва)

Медицинские технологии
оценка и выбор

ОТ РЕДАКЦИИ 3

ДАЙДЖЕСТ НОВОСТЕЙ 4

ИССЛЕДОВАНИЯ. АНАЛИЗ. ЭКСПЕРТИЗА

Клинико-экономический анализ

Омельяновский В. В., Федяева В. К. Анализ дополнительных затрат, связанных со специфическими условиями транспортировки и хранения различных форм выпуска комбинированного лекарственного препарата антиретровирусной терапии лопинавир + ритонавир 7

Авксентьева М. В., Омельяновский В. В., Герасимова К. В. Клинико-экономический анализ применения ромиплостима (Энплейт) при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре 14

Экспертная оценка

Сура М. В., Омельяновский В. В., Маргиева А. В. Стандартизация процесса экспертизы перечней лекарственных препаратов с использованием автоматизированных систем 21

Методология

Ивахненко О. И., Авксентьева М. В., Максимова Л. В. Методы учета непрямых затрат в оценке технологий здравоохранения 29

Симонов А. Н., Реброва О. Ю. Доверительные бутстреп-интервалы для инкрементного показателя клинико-экономической эффективности медицинских технологий 36

ПОЛИТИКА И УПРАВЛЕНИЕ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Медицинская помощь

Яровой С. К, Авксентьева М. В., Москалева Н. Г., Романов Э. Я. Клинико-экономические аспекты ранней диагностики и радикального лечения рака простаты 42

Регионы России и СНГ

Оськина Е. А., Сиротко И. И. Результаты ABC- и VEN-анализов потребления лекарственных препаратов на региональном уровне 49

Елохина Е. В., Скальский С. В., Гудинова Ж. В. Генотипирование по CYP2C19 пациентов с кислотозависимыми поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки как основа персонифицированной фармакотерапии 57

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

Джалалов С. Ч, Джалалова Д. Х., Хоч Д. С. Разделение рисков в онкологии 63

МАСТЕР-КЛАСС

Осняч В. С. Современные информационные технологии в обучении студентов. Часть 2. Эволюция компьютерных классов . . . 70

ДИСПУТ-КЛУБ

Омельяновский В. В. Основы технологии доступа на рынок (Market Access) 75

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Кулинчик Т. В. Цисплатин: история открытия противоопухолевой активности 87

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ 91

Medical Technologies
assessment and choice

EDITORIAL COLUMN 3

NEWS DIGEST. 4

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Clinical and Economic Analysis

Omelyanovsky V. V., Fedyaeva V. K. Analysis of the Additional Costs Associated with the Specific Conditions of Transportation and Storage of Antiretroviral Therapy Lopinavir + Ritonovir Formulations 7

Avxentyeva M. V., Omelyanovsky V. V., Gerasimova K. V. Economic Analysis of Romiplostim (Nplate) for Treatment of Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia in Russia 14

Expert Evaluation

Sura M. V., Omelyanovsky V. V., Margieva A. V. Standardisation of the Procedure for Evaluating Formulary Drug Lists Using Automated Systems 21

Methodology

Ivahnenko O. I., Avxentyeva M. V., Maximova L. V. Methods for Estimating Indirect Costs in Health Technology Assessment 29

Simonov A. N., Rebrova O. Yu. Confidence Bootstrap Intervals for Clinical Economical Estimates. 36

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Medical Care

Yarovoy S. K., Avxentyeva M. V., Moskalyeva N. G., Romazanov E. Ya. Clinical and Economic Aspects of Early Diagnostics and Radical Treatment of Prostate Cancer. 42

Region of Russia

Oskina Ye. A., Sirotko I. I. Outcome of ABC- and VEN-analyses of Drug Consumption at the Regional Level 49

Yelokhina Ye. V., Skalsky S. V., Gudinova Zh. V. CYP2C19 Genotyping of Patients with Acid-Dependent Diseases of the Stomach and Duodenum as the Basis for a Personalized Pharmacotherapy 57

INTERNATIONAL EXPERIENCE

Dzhalalov S. Ch., Dzhalalova D. H., Hoch D. S. Risk Sharing in Oncology 63

MASTER CLASS

Osnyach V. S. Modern Information Technologies in Student Training. Part 2. The Evolution of Computer Classes 70

DEBATE CLUB

Omelyanovsky V. V. Market Access: Main Features and Definition 75

HISTORI

Kulinchik T. V. Cisplatin: Discovery of Antitumor Activity 87

TO AUTHORS 91

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Анонсируя первый номер журнала *«Медицинские технологии. Оценка и выбор» в* 2013 году, мы хотим поделиться с вами некоторыми результатами нашей совместной работы.

За три года нашего существования все мы значительно продвинулись в осознании того, что система оценки медицинских технологий, или технологий здравоохранения (ОТЗ) должна быть сформирована и в нашей стране. Если еще три-четыре года назад понятие ОТЗ, в отличие от доказательной медицины и фармакоэкономики, в России было мало известно, то теперь необходимость создания такой системы включают в свои рекомендации и резолюции практически все конференции и конгрессы, посвященные проблемам здравоохранения. Большое количество образовательных мероприятий, проведенных нашим коллективом как с руководителями здравоохранения различных уровней, так и с практикующими врачами, позволило сформировать у аудитории стойкое представление о необходимости экспертизы управленческих решений.

Министерство здравоохранения и Росздравнадзор, Российская академия медицинских наук, профильные комитеты Государственной Думы и Общественной Палаты неоднократно указывали на целесообразность создания системы ОТЗ в рамках проходящей в России реформы здравоохранения. Однако «популяризация» термина еще не означает правильного понимания его смысла, а именно того, что ОТЗ – это не только фармакоэкономика и даже не только комплексная оценка технологий, а изменение культуры всего медицинского сообщества, ответ на сознательно сформированную потребность в понятных и научно обоснованных решениях. Этот тезис пока встречает непонимание даже среди экспертов. Продвижение идеи прозрачного принятия решений, обучение специалистов, стандартизация процесса экспертизы и создание института ОТЗ – вот то, на что дальше должна быть направлена наша деятельность и чему должен быть посвящен журнал.

На наш взгляд, ждать, что Министерство здравоохранения в ближайшей перспективе инициирует формирование системы ОТЗ, пока рано. Как показывает мировой опыт, для этого требуются взвешенные решения политиков и законодателей, имеющие целью создание независимого экспертного контроля расходования государственных средств. Именно поэтому мы планируем расширить аудиторию журнала, включив в нее депутатский корпус (журнал читают в Совете Федерации) и других ответственных лиц, участвующих в формировании политики в стране в целом.

Интерес к теме ОТЗ и к журналу определил необходимость подробно описать методологию клинической и экономической экспертизы, организационные подходы к формированию системы ОТЗ, а также ряд других аспектов этой темы в серьезном издании. Надеемся, что мы сможем представить вам его летом текущего года.

До новых встреч и успехов в нашей совместной работе!

Редакция журнала
«Медицинские технологии. Оценка и выбор»

Предлагаем вашему вниманию обзор источников информации в области оценки медицинских технологий, научных исследований, клинических рекомендаций, а также новости управления и регулирования системы здравоохранения.

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Европейская сеть агентств по ОТЗ (EUnetHTA)

Опубликована **ключевая (базовая) модель ОТЗ**, адаптированная для быстрой оценки относительной эффективности лекарственных средств. Данная модель представляет собой инструмент предоставления стандартизированной отчетности. Основными целями создания модели являлись облегчение обмена информацией, избегание дублирования работ и облегчение адаптации информации для написания национальных отчетов и совместных отчетов об относительной эффективности лекарственных средств несколькими ОТЗ-агентствами. Более подробная информация приведена в ссылке на полнотекстовую версию данной модели: http://www.eunethta.eu/outputs/new-application-hta-core-model-hta-core-model-rapid-relative-effectiveness-assessment-pharma

Источник: EUnetHTA (http://www.eunethta.eu/news/final-version-hta-core-model-and-methodological-guidelines-rapid-relative-effectiveness-assessm)

Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute of Health and Clinical Excellence, NICE)

Трастузумаб рекомендован к применению у пациентов с HER2-позитивной метастатической аденокарциномой желудка или гастроэзофагального соединения в случаях, если пациент не получал ранее терапии, направленной на лечение метастазов и при наличии оценки активности опухоли при иммуногистохимическом исследовании в 3 балла.

Источник: NICE (http://www.nice.org.uk/guidance/TA208)

Опубликован предварительный отчет (для обсуждения), касающийся применения препарата бевацизумаб у пациенток с распространенным рецидивирующим раком яичников. На настоящий момент NICE **не считает применение бевацизумаба** в комбинации с химиотерапевтическими агентами, такими как гемцитабин и карбоплатин, **затратно-эффективным лечением** и не рекомендует его применение в данной клинической ситуации.

Источник: *NICE (http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/NICEDraftGuidanceDoesNotRecommendBevacizumabForRecurrentAdvancedOvarianCancer.jsp*)

Врачам общей практики и медсестрам **рекомендован новый прибор для измерения давления, применение которого может способствовать предотвращению инсульта.** Наряду с измерением давления данный прибор также определяет нарушения пульса и эпизоды мерцательной аритмии, что позволяет вовремя принять превентивные меры и не допустить возникновения инсульта, ассоциированного с фибрилляцией предсердий. Прибор рекомендован к применению, в том числе, и при оказании первичной медицинской помощи. Экономия затрат обещает достичь 26,7 млн фунтов стерлингов в год при условии повсеместного использования такого прибора. Главным образом достижение такой экономии будет достигнуто за счет предотвращения случаев инсульта и уменьшения количества проведенных ЭКГ для проверки ложно-отрицательных результатов, которые возможны при измерении пульса с помощью руки.

Источник: NICE (http://www.nice.org.uk/newsroom/news/NICERecommendsBloodPressureDeviceHelpPreventStroke.jsp)

Канадское агентство по лекарственным средствам и технологиям здравоохранения (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)

Опубликован отчет по оценке клинической эффективности терапии

Список сокращений

АД – артериальное давление;
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота;
ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4;
КТ – компьютерная томография;
ОТЗ – оценка технологий в здравоохранении;
СД – сахарный диабет;
ХПН – хроническая почечная недостаточность;
ЭКГ – электрокардиограмма;
HER2 – human epidermal growth factor receptor 2 (рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2).

тромболитическими препаратами при остановке сердца. По результатам проведенного анализа выявлено, что **применение тромболитиков в сравнении с плацебо или стандартным уходом** увеличивает вероятность восстановления спонтанной гемоциркуляции и выживаемость до госпитализации, но не влияет на выживаемость на момент выписки из стационара или на 30-й день после остановки сердца. Также было доказано увеличение риска возникновения кровотечения (включая внутричерепное) при применении тромболитиков в сравнении с плацебо.

Источник: CADTH (http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/jan-2013/RC0422%20Thrombolytics%20for%20cardiac%20arrest%20Final.pdf)

Проведен обзор клинических исследований, исследований «затраты–эффективность» и рекомендаций, посвященных сравнению КТ колонографии с такими методами диагностики как колоноскопия и/или сигмоскопия, применяемыми для диагностики и контроля за ходом лечения у пациентов с колоректальным раком. По результатам данного обзора было выявлено, что **эффективность КТ колонографии сравнима с эффективностью колоноскопии,** а также превосходит ее в клинических случаях, в которых требуется предоперационная диагностика опухолей при наличии у пациента обструктивных масс. При обзоре клинических рекомендаций установлено, что КТ колонография рекомендована к применению либо пациентам, у которых не удалось провести колоноскопию, либо пациентам, не способным пройти колоноскопию, а также в случаях, когда требуется определить точную локализацию опухоли, что не всегда возможно с помощью колоноскопии.

Источник: *CADTH (http://www.cadth.ca/en/products/rapid-response/publication/3601)*

Подготовлена и представлена для обсуждения предварительная версия **руководства по фармакотерапии СД 2 типа 2-й и 3-й линии**. Рекомендовано следующее. При неадекватно контролируемом СД на фоне применения метформина большинству взрослых пациентов должны быть дополнительно назначены препараты сульфонилмочевины. При неадекватно контролируемом СД на фоне применения метформина и препаратов сульфонилмочевины дополнительно назначается НПХ-инсулин. Однако если для пациента невозможно использование инсулина в качестве третьей линии терапии, рекомендовано добавление ингибиторов ДПП-4. Также отмечается, что на основе существующих на нынешний момент данных вынесение рекомендаций в отношении комбинированного применения инсулина и препаратов инкретина у пациентов с СД 2 типа не представляется возможным.

Источник: *CADTH (http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes%20Update%20-%20Draft%20Recommendations%20for%202nd%20and%203rd-line%20v1.2.pdf)*

Институт качества и эффективности в здравоохранении Германии (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, IQWIG)
В систематическом обзоре **установлена добавленная терапевтическая ценность акситиниба по сравнению с сорафенибом** у пациентов с распространенным раком почки (почечно-клеточной карциномой) благодаря меньшему риску возникновения побочных явлений. При этом аналогичное сравнение с эверолимусом провести не удалось из-за недостатка существующих на нынешнее время данных.

Источник*: IQWIG (https://www.iqwig.de/axitinib-for-kidney-cancer-hint-of-considerable.1520.en.html?random=ef6816)*

Преимущества позитрон-эмиссионной томографии как в сочетании с КТ, так и без нее, не доказаны у пациентов с опухолями мягких тканей и костными опухолями. Обоснование такого заключения: отсутствие исследований, сравнивающих вышеупомянутые методы диагностики со стандартными по клинически значимым исходам, а также отсутствие выраженных преимуществ этих методов в существующих на сегодняшний день исследованиях их диагностической точности.

Источник: IQWIG (https://www.iqwig.de/benefit-of-pet-or-pet-ct-in-bone-and-soft-tissue.1524.en.html)

Не подтверждено доказательствами преимущество использования кризотиниба у ранее получавших лечение пациентов с бронхиальной карциномой с высокой активностью киназы анапластической лимфомы. Частые побочные явления (иногда серьезные) стали обоснованием такого заключения, несмотря на небольшое улучшение качества жизни данной популяции пациентов при применении кризотиниба.

Источник: IQWIG (https://www.iqwig.de/added-benefit-of-crizotinib-is-not-proven.1528.en.html)

Не удалось найти доказательства преимущества применения ингибитора ДПП-4 саксаглиптина в комбинации с метморфином у пациентов с СД 2 типа в сравнении со стандартной терапией. Причиной назван тот факт, что производитель не предоставил соответствующей релевантной информации в досье препарата.

Источник: IQWIG (https://www.iqwig.de/added-benefit-of-saxagliptin-metformin.1526.en.html)

Кокрановское сотрудничество
Опубликован Кокрановский систематический обзор, в котором

оценивалась эффективность и безопасность препаратов агонистов рецепторов ГАМК (диазепама и хлорметиазола) у пациентов с острым ишемическим и геморрагическим инсультом. Доказательств, поддерживающих применение этих препаратов, выявлено не было.

Источник: Кокрановский регистр систематических обзоров (http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009622.pub2/abstract)

Другой Кокрановский систематический обзор установил, что применение антиагрегантных средств позволяет предотвратить инфаркт миокарда, но не влияет на смертность и риск развития инсульта у пациентов с ХПН. Следует отметить, что такие закономерности выявлены вне зависимости от типа применяемой антиагрегантной терапии. В рамках данного обзора установлено, что применение противосвертывающих препаратов не облегчает нагноение от фистулы при диализе, а также не увеличивает приемлемость диализа для пациента. Авторы говорят о необходимости проведения большего количества исследований, сравнивающих антиагрегантные средства между собой, особенно новых и особенно у пациентов, которым проведена пересадка почки. Такие исследования, по мнению авторов, позволят установить, какое лечение будет являться лучшим при острых состояниях со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХПН и уменьшить нагноения при диализе.

Источник: Кокрановский регистр систематических обзоров (http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008834.pub2/abstract)

Еще один обзор посвящен вопросам оценки эффективности и безопасности применения химиотерапии и/или радиотерапии после хирургического вмешательства у пациентов с карциносаркомой яичников. Авторы с сожалением отмечают, что не было найдено ни одного исследования по данной клинической проблеме, позволяющего оценить преимущества того или иного метода химио- и радиотерапии в комбинации с хирургическим лечением по критериям пролонгирования выживаемости, улучшения качества жизни пациенток и токсичности.

Источник: Кокрановский регистр систематических обзоров (http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006246.pub2/abstract)

Один из новых обзоров посвящен оценке результатов предоставления фармацевтами (провизорами) дополнительных услуг, не ограничивающихся простым отпуском препаратов, в странах со средним и низким уровнем доходов населения. Выявлено, что если фармацевт (провизор) консультирует и обучает пациентов с хроническими заболеваниями, у таких пациентов улучшаются жизненные показатели (уровень АД, уровень глюкозы в крови), уменьшается частота обращения к врачам общей практики и госпитализаций, может отмечаться небольшое улучшение качества жизни, также возможно уменьшение стоимости медикаментозного лечения. В одном исследовании даже было показано, что благодаря консультированию фармацевтом (провизором) врачей общей практики по поводу уходу за больными астмой, пациенты с таким диагнозом могут испытывать несколько меньшее количество астматических симптомов. Однако следует отметить, что большинство вышеприведенных доказательств (кроме улучшения качества жизни) основывались на исследованиях низкого качества, были получены в странах со средними доходами и могут быть не применимы к странам с низкими доходами населения.

Источник: Кокрановский регистр систематических обзоров (http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010398/abstract)

Анализ дополнительных затрат, связанных со специфическими условиями транспортировки и хранения различных форм выпуска комбинированного лекарственного препарата антиретровирусной терапии лопинавир + ритонавир

В.В. Омельяновский[1], В.К. Федяева[2]

[1] Центр оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

[2] Фонд развития социальной политики и здравоохранения «Гелиос», Москва, Россия

В течение предшествующих лет Российская Федерация достигла существенного прогресса в противодействии ВИЧ-инфекции. В структуре государственных расходов РФ, направленных на противодействие распространению ВИЧ-инфекции, значительная часть средств расходуется на закупку лекарственных препаратов (ЛП). В данном исследовании оценивались дополнительные затраты, связанные со специфическими условиями транспортировки и хранения различных форм выпуска ЛП антиретровирусной (АРВ) терапии. В качестве репрезентативной модели использован комбинированный АРВ-препарат лопинавир+ритонавир, представленный двумя лекарственными формами, одна из которых является термостабильной (таблетки), другая – термолабильной (капсулы). Дополнительные расходы при использовании капсул составляют 1564,03 руб. на обеспечение одного годового курса лечения препаратом, что является довольно высокой величиной. Термостабильная лекарственная форма позволяет существенно сократить расходы, связанные с логистикой и дистрибуцией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, дополнительные затраты, холодовая цепь, хранение и доставка ЛП.

ВВЕДЕНИЕ

ВИЧ-инфекция и СПИД представляют собой одну из самых главных угроз безопасности человечества в целом, а эпидемия угрожает подорвать социальную и экономическую стабильность во многих странах. ВИЧ-инфекция и СПИД отнесены к разряду так называемых социальных заболеваний, распространение которых в немалой степени зависит от социально-экономических условий жизни, социального поведения населения и государственной политики. В настоящее время масштабы и скорость распространения ВИЧ/СПИДа позволяют говорить о наличии эпидемии, имеющей тенденцию к перерастанию в пандемию [1].

В течение последних лет Российская Федерация достигла существенного прогресса в противодействии ВИЧ-инфекции. Российское законодательство гарантирует всем гражданам доступ к широкомасштабным профилактическим программам и бесплатному добровольному тестированию на ВИЧ, а ВИЧ-инфицированным – доступ к бесплатной качественной медицинской помощи и социальной защите. В стране создана комплексная система мер противодействия эпидемии ВИЧ, которая реализуется в рамках национального приоритетного проекта «Здоровье» под руководством Правительственной комиссии, осуществляющей координацию действий федеральных и местных органов исполнительной власти (в 83 субъектах РФ), а также действий неправительственных организаций. Результатом реализации этой программы явилось удержание эпидемии ВИЧ-инфекции в России на некой концентрированной стадии: пораженность населения страны составляет 393,9 на 100 000 человек по состоянию на 31 декабря 2011 г. [2].

В структуре государственных расходов РФ на мероприятия по противодействию распространению ВИЧ-инфекции затраты на закупку лекарственных препаратов составляют значительную часть. Поскольку эпидемиологическая ситуация в России продолжает ухудшаться [2], в 2010–2011 гг. ассигнования из федерального бюджета на эти цели возросли и составили более 37 млрд руб. [3, 4]. В соответствии с Федеральным законом № 94 от 21 июля 2005 г. «О размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг для государственных и муниципальных нужд» техническое задание допускает взаимозаменяемость различных лекарственных форм в пределах одного международного непатентованного названия (капсулы/таблетки) и кратных дозировок.

Одним из компонентов экономической нагрузки являются затраты, связанные с необходимостью обеспечения для ряда препарато АРВ-терапии так называемой «холодовой цепи». Холодовая цепь (ХЦ) – это постоянно функционирующая система организационных и практических мероприятий, обеспечивающая оптимальный температурный режим хранения и транспортировки медицинских ЛП (в том числе используемых для иммунопрофилактики) на всех этапах пути их перемещения от предприятия-изготовителя до вакцинируемого пациента [5]. Создание ХЦ может быть абсолютно необходимо для организации иммунопрофилактики инфекционных болезней.

Проведенный анализ реальной практики транспортировки и хранения ЛП свидетельствует о том, что соблюдение ХЦ осуществляется на следующих этапах движения препаратов АРВ-терапии:

1) движение ЛП до таможенного пункта со склада производителя (завода);

2) движение ЛП от таможенного пункта до конечного склада, включая таможенную очистку;

3) движение ЛП от конечного склада до лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) и хранение в ЛПУ до передачи пациенту.

Обеспечение системы ХЦ требует наличия следующих компонентов на каждом из этапов транспортировки и хранения ЛП:

1) специально обученный персонал, обеспечивающий эксплуатацию холодильного оборудования, правильное хранение и транспортировку вакцин;

2) холодильное оборудование, предназначенное для хранения и транспортировки вакцин в оптимальных температурных условиях;

3) контроль за соблюдением требуемых температурных условий на всех этапах хранения и транспортировки вакцин.

Таким образом, помимо затрат на собственно АРВ-терапию необходимы также затраты на обеспечение ХЦ, что увеличивает экономическое бремя на государственный бюджет. В связи с этим в данном исследовании предпринята попытка оценить дополнительные затраты, связанные со специфическими условиями транспортировки и хранения различных форм выпуска ЛП АРВ-терапии. В качестве репрезентативной модели был предложен комбинированный антиретровирусный препарат лопинавир + ритонавир, представленный в РФ двумя лекарственными формами:

1) термостабильная – таблетки, покрытые оболочкой (200/50 мг),

2) требующая особых температурных условий хранения/транспортировки – желатиновые капсулы (133,3/33,3 мг).

Выбор данного ЛП для моделирования обусловлен следующим:

- препарат занимает существенное место в структуре государственных расходов (около 20 % от суммы проведенных торгов на АРВ-препараты [3, 4]);
- лопинавир + ритонавир является препаратом первой линии АРВ-терапии по международным и российским рекомендациям [6–9];
- изменение в техническом задании на проведение государственных торгов, внесенное в 2008 г., когда была заявлена новая инновационная термостабильная лекарственная форма – таблетки вместо желатиновых капсул, закупавшихся ранее.

Цель нашего исследования заключалась в медико-экономическом анализе логистики ЛП на этапе движения от конечного склада в г. Москве до региональных центров СПИД (финансируемых из государственного бюджета.) и хранения в центрах СПИД до передачи пациенту.

Для достижения поставленной цели были поэтапно выполнены следующие задачи:

1. Расчет стоимости транспортировки сравниваемых лекарственных форм препарата лопинавир + ритонавир в различные регионы РФ с учетом необходимости обеспечения ХЦ.

2. Расчет стоимости хранения каждой из лекарственных форм данного препарата в региональных центрах СПИД с учетом необходимости обеспечения ХЦ.

3. Оценка экономической эффективности хранения сравниваемых форм ЛП, осуществляемого с использованием или без использования холодильника (на основе анализа мнений экспертов).

ГИПОТЕЗА ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование направлено на анализ затрат, связанных со специфическими условиями транспортировки по территории РФ и хранения двух форм комбинированного ЛП АРВ-терапии – лопинавир + ритонавир (в форме таблеток, покрытых оболочкой, и в форме желатиновых капсул).

Гипотеза исследования: доставка ЛП без необходимости обеспечения ХЦ и хранение ЛП вне холодильной установки должно быть менее затратным, чем обеспечение ХЦ на всех этапах движения ЛП, поскольку не требует использования холодильного оборудования и сопутствующих расходов на электроэнергию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных задач был использован комплекс методов: аналитический обзор, метод оценки дополнительных затрат (расчет ожидаемых затрат на доставку и хранение ЛП с обеспечением ХЦ и без обеспечения ХЦ), математическое моделирование, опрос экспертов.

Метод оценки дополнительных затрат заключался в учете всех затрат, связанных с транспортировкой и хранением ЛП. Поскольку в рамках проекта изучалось экономическое бремя, ложащееся на государ-

ство, учитывались только те затраты, которые несет государство, а именно:

1) стоимость доставки ЛП в региональные центры СПИД в зависимости от формы выпуска препарата, требующей обеспечения ХЦ и не требующей обеспечения ХЦ:

- стоимость оборудования, необходимого для транспортировки сравниваемых форм ЛП;
- стоимость доставки сравниваемых форм ЛП в зависимости от веса;

2) стоимость хранения в региональных центрах СПИД;

- стоимость холодильников, необходимых для хранения ЛП в региональных центрах СПИД;
- затраты на электроэнергию, потребляемую холодильниками;
- амортизационные отчисления на холодильное оборудование;

3) фонд заработной платы сотрудников, участвующих в обеспечении ХЦ:

- заработная плата сотрудников, занимающихся техническим обслуживанием холодильников (уборка, размораживание и т.п.);
- заработная плата сотрудников, контролирующих ХЦ (контроль терморегистраторов при поступлении ЛП в ЛПУ, контроль за соблюдением температурного режима холодильников при хранении препарата и т.п.).

Таким образом, суммирование перечисленных показателей будет отражать дополнительные затраты на транспортировку и хранение ЛП в форме капсул, требующей обеспечения ХЦ. Для сравнения были также рассчитаны дополнительные затраты, связанные с транспортировкой термостабильной (таблетированной) формы ЛП.

Математическая модель

Для проведения расчетов была создана математическая модель, представляющая собой электронные таблицы MS Excel с расчетами параметров, включенных в модель.

Опрос экспертов

В рамках исследования был проведен опрос восьми экспертов, который решал следующие задачи:

- определение основных этапов таможенного прохождения, транспортировки и хранения ЛП АРВ-терапии;
- выяснение мнения экспертов относительно целесообразности использования технологии производства и внедрения термостабильного ЛП вместо аналогичного препарата, требующего обеспечения ХЦ;
- уточнение данных по фонду заработной платы сотрудников, участвующих в обеспечении ХЦ.

В группу экспертов, включенных в опрос, вошли администраторы здравоохранения (главные врачи ЛПУ, заведующие аптеками ЛПУ), а также представители отдела логистики компаний-производителей фармацевтических препаратов и дистрибьюторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для расчета дополнительных затрат, связанных с транспортировкой и хранением формы препарата, требующей обеспечения ХЦ, для каждого региона РФ было рассчитано прогнозируемое число ВИЧ-инфицированных в 2012 г. Прогноз основывался на данных о темпе роста числа ВИЧ-инфицированных в каждом регионе в период 2005–2011 гг. Далее мы исходили из предположения о том, что рост потребности в исследуемом препарате соответствует росту числа ВИЧ-инфицированных пациентов в указанный период. Для этих расчетов были использованы данные сайта Федерального центра СПИД [10].

Стоимость доставки в региональные центры СПИД

При анализе затрат на доставку капсулированной и таблетированной форм ЛП лопинавир + ритонавир учитывались следующие параметры.

- **Вместимость термоконтейнеров.** Рассчитывалась в соответствии с размерами упаковки капсулированной формы ЛП 12х12х6,2 см. Как выяснилось, в термоконтейнере модели ТМ-80 (внутренние габариты 60х39х33 см) можно разместить 71 упаковку ЛП и 6 хладагентов, в модели контейнера ТМ-52 (внутренние габариты 36х34х38 см) – 39 упаковок ЛП и 6 хладагентов (в соответствии с рекомендациями компании-производителя ЛП).
- **Тип контейнеров для оптимальной укладки ЛП.** Критерием оптимальности служил незаполненный объем в термоконтейнере, остающийся после укладки ЛП и хладагентов. Расчеты показали, что модель контейнера ТМ-80 является оптимальной: для нее незаполненный объем оказался меньше, чем для модели ТМ-52.
- **Необходимое количество термоконтейнеров для двух периодов поставки.** Рассчитывалось как частное от деления необходимого количества упаковок ЛП на количество упаковок, помещающихся в один термоконтейнер.
- **Вес ЛП в термоконтейнерах для каждого из двух периодов поставки.** Приняты как 55 % и 45 % от веса общего количества упаковок ЛП, что связано как с условиями госконтракта, так и с расчетами оптимальной (максимальной) загруженности холодильников в центрах СПИД. Вес складывался из общего веса упаковок ЛП, веса термоконтейнеров и веса необходимых хладагентов.
- **Затраты на покупку терморегистраторов, хладагентов и термокоробов.** Данный показатель рассчитывался исходя из предположения о том,

что в каждом термоконтейнере при транспортировке находятся 6 хладагентов соответствующих размеров и один терморегистратор.

- **Стоимость транспортировки ЛП в зависимости от веса.** Рассчитана как произведение веса каждой поставки и весового тарифа для каждого региона.

Как и следовало ожидать, компонент затрат, связанный с транспортировкой ЛП в ЛПУ в случае использования таблетированной, т.е. термостабильной формы препарата, минимален: отсутствуют затраты на покупку дополнительного оборудования, а кроме того, отсутствие необходимости в использовании хладагентов существенно снижает вес транспортируемого объема, что сказывается на стоимости доставки. Таким образом, затраты на транспортировку таблетированного препарата определяются лишь стоимостью доставки того количества его упаковок, которое поступает в каждый из регионов. Тарифы транспортировки соответствуют тарифам для капсулированной формы ЛП, однако снижение стоимости транспортировки достигается за счет отсутствия дополнительного оборудования, а также меньшего веса самой упаковки препарата.

Расчет затрат на обеспечение хранения ЛП

Хранение капсулированной формы ЛП лопинавир+ритонавир (133,3/33,3 мг), требующей обеспечения ХЦ, осуществляется в холодильных установках. Для создания математической модели использовались характеристики модели холодильника, отвечающей следующим требованиям:

- полезный объем 800 л;
- максимальная потребляемая мощность в сутки – 5,5 кВт.

Таким требованиям отвечает холодовой шкаф Polair ШХ-1,0; его средняя цена (по данным четырех поставщиков) – 48 588,75 руб.

Для вычисления стоимости хранения капсулированной формы ЛП использовались следующие данные:

- Требуемое количество холодильников. Данный показатель рассчитывался исходя из предположения о том, что количество необходимых холодильников должно вмещать максимальное число упаковок ЛП, находящихся одновременно в центре СПИД.
- Затраты на закупку холодильников. Рассчитывались исходя из количества холодильников, требуемых для хранения капсулированной формы ЛП, и усредненной цены холодильника.
- Амортизация холодильного оборудования, начисляемая за 12 календарных месяцев с использованием линейного метода начисления амортизации. Применение линейного метода связано с тем, что центры СПИД являются государственными учреждениями и освобождаются от уплаты налога на прибыль и налога на имущество.
- Затраты на электроэнергию, потребляемую холодильниками. Данный показатель рассчитывался исходя из региональных тарифов на электроэнергию, потребляемой мощности холодильника, расходования электроэнергии в условиях круглогодичного включения его в сеть, а также из данных о необходимом количестве холодильников. Региональные тарифы были извлечены из «Ценового калькулятора электрической энергии и мощности для юридических лиц», разработанного Федеральной службой по тарифам РФ (http://www.fstrf.ru/calc); использовались вводные параметры, приведенные в табл. 1.

Подчеркнем, что данный компонент затрат, связанный с хранением препарата в ЛПУ, в случае использования препарата, не требующего обеспечения ХЦ, отсутствует.

Анализ затрат на заработную плату сотрудников, участвующих в холодовой цепи, и на сервисное обслуживание холодильного оборудования

Одним из компонентов дополнительных затрат на обеспечение ХЦ являются расходы на заработную

Таблица 1. Вводные параметры «Ценового калькулятора электрической энергии и мощности для юридических лиц»

Параметр	Выбранное значение	Обоснование
Гарантирующий поставщик	Энергосбытовая компания субъекта РФ (ОАО)	–
Вид цены 1	Одноставочный тариф	Используется для упрощения расчетов
Вид цены 2	Число часов используемой мощности (ЧЧИМ) более 7000	Холодильники включены в сеть 24 часа в сутки, т.е. ЧЧИМ × 365 = 8760
Расчетный период	Июнь 2012 г. (где возможно). В остальных случаях – дата, максимально приближенная к июню 2012 г.	–
Уровень напряжения	Низкое напряжение (НН)	Холодильники работают от бытовой сети (220 В или 350 В)
Вид договора с гарантирующим поставщиком	Энергоснабжение	–
Объем энергии, кВт.ч	1	–
Единицы измерения	руб. / кВт.ч	–

плату сотрудников, контролирующих функционирование ХЦ, либо обслуживающих холодильное оборудование, а также на оплату услуг по договорам на техническое обслуживание холодильного оборудования.

Отметим, что в случае использования термостабильной формы ЛП данный компонент затрат отсутствует.

Для оценки уровня зарплат в РФ мы использовали «Калькулятор заработной платы», представленный на сайте «Моя зарплата» (http://www.mojazarplata.ru/main/salary-check). Данный сайт входит во всемирную сеть Wage Indicator (Wage Indicator Foundation, Нидерланды).

Согласно сведениям, полученным от экспертов, контролем за соблюдением ХЦ, а именно контролем за показаниями терморегистраторов при поступлении ЛП в ЛПУ, контролем за соблюдением температурного режима в холодильниках при хранении ЛП и т.п., занимается средний медицинский персонал и провизоры. Для расчетов мы использовали данные для вакансии медицинской сестры стационара. Заработная плата медицинской сестры составляет 9500–11 500 руб./месяц, провизора – 16 500–19 500 руб./месяц. Исходя из предположения о том, что центры СПИД находятся в столицах регионов, для расчетов мы использовали максимальное значение диапазона средней заработной платы для данной вакансии, при этом не учитывались отчисления в фонды. По оценке экспертов, трудозатраты персонала по данным направлениям составляют 10 % и менее, соответственно для расчетов мы использовали 10 % от годовой заработной платы персонала каждого уровня.

Согласно сведениям, полученным в ходе опроса экспертов, обслуживанием холодильников, а именно уборкой, размораживанием и т.п., занимается младший медицинский персонал (младшие медицинские сестры, санитары, сестры-хозяйки). Также по экспертным данным трудозатраты персонала по указанному направлению деятельности составляют 10 % и менее. Для расчета затрат на обслуживание холодильников мы использовали данные для вакансии санитара. Средняя по России заработная плата санитара составляет 7300–8700 руб./месяц.

По экспертной оценке, минимальная годовая договорная цена на сервисное обслуживание одного холодильника составляет 2700 руб. Умножив данное число на количество холодильников в каждом регионе и суммировав полученные величины, мы определили общие затраты на ремонт и сервис холодильного оборудования за год.

Результаты расчетов

Сравнение затрат на транспортировку и хранение ЛП лопинавир + ритонавир (200/50 мг в форме таблеток, покрытых оболочкой, и 133,3/33,3 мг в форме капсул) для каждого из перечисленных компонентов затрат представлено в табл. 2.

Таблица 2. Сравнение затрат на транспортировку и хранение ЛП лопинавир + ритонавир (200/50 мг – таблетки, покрытые оболочкой, и 133,3/33,3 мг – капсулы)

Компонент затрат	Затраты на капсулы, руб.	Затраты на таблетки, руб.	Относительная разница, %
Покупка термоконтейнеров (для транспортировки ЛП)	10 703 877	Не закупаются	100
Покупка хладагентов (для транспортировки ЛП)	3 148 800	Не закупаются	100
Покупка терморегистраторов (для проверки температурных условий при транспортировке ЛП)	406 641	Не закупаются	100
Стоимость доставки в первый период[1]	859 288	350 829	59
Стоимость доставки во второй период	708 658	287 564	59
Покупка холодильников	13 547 891	Не закупаются	100
Амортизационные отчисления за 1 календарный год	2 095 859	Не начисляется	100
Затраты на электроэнергию, потребляемую холодильниками за год	1 976 535	Отсутствуют	100
Фонд заработной платы сотрудников, обслуживающих холодильники[2]	4 707 420	Отсутствует	100
ИТОГО: затраты на обеспечение доставки в центры СПИД и хранение в центрах СПИД до момента передачи ЛП пациенту	38 154 969	638 393	98
Разница итоговых затрат = **дополнительные затраты** на обеспечение холодовой цепи	= 38 154 969 – 638 393 = **37 516 576** Относительная разница затрат = 37 516 576 / 38 154 969 = 98 %		

[1] Стоимость каждого из двух периодов доставки определяется весом заполненных термоконтейнеров и весового тарифа.

[2] Складывается из заработной платы сотрудников, осуществляющих контроль температурного режима и обслуживание холодильников (размораживание, уборка), а также ежегодных затрат на проведение технического обслуживания холодильников.

Таблица 3. **Сравнение затрат на транспортировку и хранение двух форм ЛП лопинавир + ритонавир (200/50 мг – таблетки, покрытые оболочкой, и 133,3/33,3 мг – капсулы)**

Федеральный округ	Капсулы, руб./год		Таблетки, руб./год		Относительная разница, %	
	На одно ЛПУ	На одного больного	На одно ЛПУ	На одного больного	На одно ЛПУ	На одного больного
Центральный ФО (18 регионов; 136 257 ВИЧ–инфицированных[1])	374 532	1170	1810	5,7	99,5	99,5
Южный ФО (6 регионов; 22 380 ВИЧ–инфицированных)	402 866	1299	5359	17,2	98,7	98,7
Северо–Западный ФО (11 регионов; 99 163 ВИЧ–инфицированных)	428 203	1186	5643	15,6	98,7	98,7
Дальневосточный ФО (9 регионов; 1 5554 ВИЧ–инфицированных)	184 443	2103	7300	80,9	96,2	96,2
Сибирский ФО (12 регионов; 137 902 ВИЧ–инфицированных)	473 557	1248	12 727	33,5	97,3	97,3
Уральский ФО (6 регионов; 127183 ВИЧ–инфицированных)	1 136 626	1093	23 713	22,8	97,9	97,9
Приволжский ФО (14 регионов; 175 236 ВИЧ–инфицированных)	628 123	1092	9501	16,5	98,5	98,5
Северокавказский ФО (7 регионов, 8522 ВИЧ–инфицированных)	183 166	1984	2553	27,6	98,6	98,6

[1] По прогнозу, основанному на использовании математической модели.

Также были рассчитаны следующие показатели (табл. 3):

- стоимость обеспечения ХЦ по каждому федеральному округу РФ на одно ЛПУ соответственно для разных форм выпуска исследуемого ЛП в год;
- стоимость обеспечения ХЦ по каждому федеральному округу РФ на одного ВИЧ-инфицированного пациента соответственно для разных форм выпуска исследуемого ЛП в год.

Таким образом, относительная разница в затратах на доставку и хранение сравниваемых форм ЛП, зависящая от необходимости обеспечения ХЦ, составляет около 98 %. При этом наблюдаются некоторые различия по федеральным округам, что объясняется разной степенью удаленности от Москвы и разным количеством ВИЧ-инфицированных, нуждающихся в АРВ-терапии.

Оценка целесообразности использования технологии производства и внедрения термостабильной формы ЛП

Данная оценка получена путем анализа мнений экспертов о целесообразности производства и внедрения термостабильной формы ЛП лопинавир + ритонавир (200/50 мг, таблетки, покрытые оболочкой). Отвечая на вопрос, является ли для государства выгодным применение препаратов, не требующих обеспечения ХЦ, вместо аналогичных препаратов, требующих такого обеспечения, все опрошенные эксперты высказались в пользу данной технологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор термостабильных форм лекарственных препаратов, не требующих особых условий транспортировки и хранения (обеспечения так называемой холодовой цепи), позволяет сократить экономические издержки, связанные с лечением ВИЧ-инфекции. Ввиду увеличивающейся потребности в антиретровирусных лекарственных препаратах общая сумма логистических затрат является существенной статьей расходов и требует дальнейшего анализа и контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Декларация о приверженности делу борьбы с ВИЧ/СПИДом (Резолюция S-26 специальной сессии Генеральной Ассамблеи ООН от 27.07.2001 г.). URL: http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/aidsdecl2.shtml.
2. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В., Буравцова Е.В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень. Москва, 2012; № 36: 5.
3. Фонд развития межсекторного социального партнерства. Анализ федеральных аукционов на закупку антивирусных препаратов в 2012 г. URL: http://www.spdfund.org/news1/procurement_analysis_2012.pdf
4. Фонд развития межсекторного социального партнерства. Анализ федеральных аукционов на закупку антивирусных препаратов в 2011 г. URL: http://www.spdfund.org/files/procurement_analysis_2011.pdf
5. Ясинский А.А. Организация «холодовой цепи» в России. Вакцинация. 2000; №3 (9). Май-июнь.

6. The European AIDS Clinical Society (EACS). European Guidelines for treatment of HIV infected adults in Europe. Version 6.1, November 2012. URL: http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EACSGuidelines-v6.1-English-Nov2012.pdf
7. Thompson M.et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. JAMA. 2012 Jul 25; 308 (4): 387–402.
8. Patient evaluation and antiretroviral treatment for adults and adolescents. HIV/AIDS treatment and care. Clinical protocols for the WHO European Region. 2012 Revisions. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0012/152013/ e95794.pdf
9. Покровский В.В. и соавт. Протоколы лечения больных ВИЧ-инфекцией. Рекомендации федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом применению антиретровирусных препаратов. Эпидемиология и инфекционные болезни. Приложение. 2011; № 3.
10. URL: http://www.hivrussia.ru

Сведения об авторах:

Омельяновский Виталий Владимирович

председатель Совета АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении», директор Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, д-р мед. наук, профессор

Федяева Влада Константиновна

аналитик-статистик, Фонд развития социальной политики и здравоохранения «Гелиос», Москва, Россия

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 88
Телефон: +7 (495) 545-0927
E-mail: vlada.fedyaeva@gmail.com

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Clinical and Economic Analysis

Analysis of the Additional Costs Associated with the Specific Conditions of Transportation and Storage of Antiretroviral Therapy Lopinavir + Ritonovir Formulations

V.V. Omelyanovsky, V.K. Fedyaeva

During the last years the Russian Federation has made significant progress in combating HIV. In the structure of public spending on measures for combating the spread of HIV infection costs for drugs make up a significant part of it. This study assessed the additional costs associated with the specific conditions of transportation and storage of various formulations of antiretroviral drug. As a representative model we used lopinavir+ritonavir presented as thermally stable tablet sandcapsuleswhich need cold chain. The cost of additional expenses when using capsules is 1564,03 rubles (about 50 USD) per one-year course, which is quite high value. Thermo stable formulation can significantly reduce the costs associated with the logistics and distribution.

KEYWORDS: HIV infection, antiretroviral therapy, additional costs, cold chain, storage and delivery of the drug.

Клинико-экономический анализ применения ромиплостима (Энплейт) при хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуре

М.В. Авксентьева[1, 2], В.В. Омельяновский[1], К.В. Герасимова[1, 2]

[1] Центр оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Обоснование исследования. Ромиплостим, агонист рецепторов тромбопоэтина, является новым лекарственным препаратом для лечения взрослых пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП). Клинические испытания показали, что он увеличивает количество тромбоцитов и тем самым снижает риск кровотечения и необходимость применения неотложной дорогостоящей терапии. Мы провели анализ «затраты-эффективность» применения ромиплостима для лечения ИТП в условиях российского здравоохранения.

Цель исследования: оценить соотношение «затраты/эффект» (затраты на пациента с достигнутым общим тромбоцитарным ответом, т.е. количеством тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9$/л в течение ≥ 4 недель) при лечении ромиплостимом по сравнению со стандартной медицинской помощью пациентам с хронической ИТП, как перенесших спленэктомию, так и без спленэктомии в анамнезе.

Методы. В модели проведен клинико-экономический анализ «затраты-эффективность». Основой для моделирования послужили данные двух рандомизированных контролируемых клинических испытаний ромиплостима (*Kuter*, 2008) фазы III, изучавших применение этого препарата в сравнении со стандартной медицинской помощью у пациентов с ИТП, перенесших спленэктомию и без спленэктомии в анамнезе, а также результаты экспертного опроса. Пациенты, получавшие ромиплостим, как и пациенты в контрольных группах, могли получать дополнительное лечение ИТП (даназол, кортикостероиды, азатиоприн) и при необходимости – неотложную помощь (например, иммуноглобулин при кровотечениях). Нами были рассчитаны затраты на лечение в течение 24 недель, включая затраты на ромиплостим, госпитализацию и неотложную помощь при кровотечениях.

Результаты. В клинических исследованиях общий тромбоцитарный ответ на лечение ромиплостимом был достигнут у 79 % пациентов, перенесших спленэктомию, и у 88 % пациентов без спленэктомии в анамнезе, тогда как у пациентов, получавших стандартную медицинскую помощь, частота общего тромбоцитарного ответа составляла 0 % и 14 % случаев, соответственно. Общие затраты на ведение больного, перенесшего спленэктомию и получающего ромиплостим, составили 1 713 668,13 руб., при стандартном лечении – 220 225,91 руб. Расходы на пациентов, которым спленэктомия не выполнялась (они получали ромиплостим в меньшей дозе, чем пациенты, перенесшие спленэктомию) составили 1 173 067,07 руб. и 222 341,16 руб., соответственно. В группе пациентов, перенесших спленэктомию и получавших ромиплостим, затраты на пациента с достигнутым общим тромбоцитарным ответом составили 2 169 200,16 руб. Для группы стандартного лечения соотношение «затраты/эффект» не рассчитывалось, поскольку ответ на это лечение у таких пациентов отсутствовал. В группах пациентов, которым спленэктомия ранее не проводилась, соотношение «затраты/эффект» составляло 1 333 030,76 руб. и 1 588 151,16 руб. для ромиплостима и стандартной практики, соответственно. Наибольшее влияние на этот показатель оказывает частота применения иммуноглобулина, назначаемого для лечения и профилактики кровотечений: у пациентов без спленэктомии в анамнезе, получавших ромиплостим, соотношение «затраты/эффект» будет ниже, чем в стандартной практике, если иммуноглобулин используется не менее чем у 81 % больных с тяжелыми и среднетяжелыми кровотечениями.

Заключение. Результаты проведенного исследования позволяют считать обоснованным применение ромиплостима у больных ИТП как альтернативы стандартного лечения. У пациентов, перенесших спленэктомию, затраты на достижение общего тромбоцитарного ответа при лечении ромиплостимом будут меньше, чем при стандартном лечении. Та же закономерность верна и для пациентов без спленэктомии в анамнезе, если не менее чем в 81 % случаев тяжелых и среднетяжелых кровотечений используется иммуноглобулин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ромиплостим, хроническая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, анализ «затраты–эффективность».

ВВЕДЕНИЕ

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся низким количеством тромбоцитов (<100 х 10^9/л) из-за их избыточного разрушения или уменьшенного производства [1, 2]. Клинические проявления заболевания могут отсутствовать, а могут варьировать – от петехий или пурпуры и легких кровоподтеков до потенциально опасных для жизни кровотечений. У детей, как правило, наблюдается острое течение заболевания с тенденцией к спонтанному разрешению. Для взрослых характерно хроническое течение ИТП ($\geq$ 12 месяцев) с постепенным началом; спонтанное разрешение встречается, но редко. Заболеваемость и распространенность ИТП точно не известны, но по данным различных европейских авторов заболеваемость ИТП составляет от 2,2 до 5,3 случаев на 100 000 детей и около 3,3 случаев на 100 000 взрослых [3].

Лечение рекомендуется начинать при уровне тромбоцитов менее 30×10^9 /л, а при наличии кровотечения или высокого риска его развития – от 30 до 50×10^9 /л [1, 2]. В качестве терапии первой линии обычно на-

значают короткий курс глюкокортикостероидов, они же в комбинации с иммуноглобулином G и/или моноклональным анти-Rh_0(D)-иммуноглобулином (анти-D) применяются для неотложного лечения [2]. Примерно 70–80 % пациентов отвечают на первичную терапию. Тем не менее, у многих пациентов возникают рецидивы, им требуется повторный или длительный курс лечения глюкокортикоидами для поддержания достаточного количества тромбоцитов.

Вторая линия терапии включает хирургическое удаление селезенки, а также ряд лекарственных препаратов: азатиоприн, циклофосфамид, даназол, циклоспорин, анти-CD20 моноклональные антитела, ритуксимаб (вне инструкции, off-label) и новый класс препаратов – агонистов рецептора тромбопоэтина [1, 2].

Пациентам, у которых развиваются острые кровотечения, может потребоваться госпитализация и внутривенное введение высоких доз кортикостероидов и/или иммуноглобулина G и трансфузия тромбоцитов. Госпитализация и использование дорогостоящих препаратов, таких как иммуноглобулины, являются основными факторами, формирующими общую стоимость ведения пациентов с хронической ИТП во многих странах [4, 5]. Ромиплостим, первый в своем классе агонист рецептора тромбопоэтина, был одобрен в Европейском союзе в 2008 г. для использования в лечении взрослых пациентов с хронической ИТП, у которых спленэктомия не дала результата, либо в качестве второй линии терапии у пациентов с противопоказаниями к операции.

Два основных клинических исследования фазы III (результаты, опубликованные в одной статье, показали, что у большинства пациентов с ИТП, получавших ромиплостим, удавалось повысить число тромбоцитов до $\geq 50 \times 10^9$/л, при этом одновременно снижалось количество кровотечений и необходимость в поддерживающей и неотложной терапии ИТП [6]). Таким образом, можно предположить, что высокие затраты на лечение ромиплостимом могут, по крайней мере частично, компенсироваться уменьшением расходов, связанных с дорогостоящей профилактикой и лечением кровотечений у пациентов с ИТП. В результате затраты на пациента с достигнутым ответом на лечение (соотношение «затраты/эффективность») при использовании ромиплостима могут быть ниже, чем без его применения. Данная гипотеза была проверена нами в клинико-экономическом исследовании использования ромиплостима для лечения хронической ИТП у взрослых пациентов в условиях российского здравоохранения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Литературный поиск

В базе данных MEDLINE был проведен поиск клинических исследований эффективности и безопасности применения ромиплостима (ключевые слова: «romiplostim AND purpura» с ограничителем «adults») для лечения хронической ИТП и клинических рекомендаций по лечению хронической ИТП у взрослых.

Клинические испытания

Эффективность и безопасность использования ромиплостима у взрослых пациентов с ИТП была описана в упомянутых выше двух параллельных, многоцентровых, рандомизированных, плацебо-контролируемых, двойных слепых исследованиях, включавших 63 пациента с проведенной спленэктомией и 62 пациента без спленэктомии в анамнезе [6]. Пациенты в возрасте старше 18 лет, с числом тромбоцитов $< 30 \times 10^9$/л, резистентные к первой линии терапии (глюкокортикоиды, иммуноглобулины), были рандомизированы в 2 группы для получения либо ромиплостима, либо стандартного лечения, включавшего кортикостероиды, азатиоприн или даназол по постоянной схеме и в одинаковой для всех стандартно леченых больных дозировке. В основных группах было 42 человека, перенесших спленэктомию, и 41 без спленэктомии в анамнезе, в контрольных – 21 пациент, перенесший спленэктомию, и 21 без спленэктомии в анамнезе.

В любой момент исследования допускалось усиление сопутствующей терапии или применение препаратов для экстренной профилактики и лечения кровотечений. Лечение продолжалось 24 недели. Первичной конечной точкой являлось достижение устойчивого тромбоцитарного ответа – количества тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9$/л, по крайней мере, в шести из последних 8 недель лечения. Если пациенту оказывалась необходима неотложная терапия, ответ, согласно протоколу, не считался устойчивым. Неотложной считалась терапия, включавшая увеличение дозы препаратов для сопутствующего лечения или применение любого нового препарата для профилактики и лечения кровотечений. Частота достижения устойчивого тромбоцитарного ответа (в соответствии с протоколом) и общего тромбоцитарного ответа (уровень тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9$/л в течение ≥ 4 недель) при лечении ромиплостимом была значимо выше, чем при стандартном лечении, причем как у пациентов со спленэктомией, так и без нее. Общий тромбоцитарный ответ был достигнут у 79 % пациентов со спленэктомией и у 88 % без спленэктомии, получавших ромиплостим, по сравнению с 0 % и 14 % пациентов, получавших стандартную медицинскую помощь. Устойчивый тромбоцитарный ответ наблюдался у 38 % пациентов со спленэктомией и 61 % без спленэктомии, получавших ромиплостим, по сравнению с 0 % и 5 % пациентов, получавших стандартную медицинскую помощь. Кроме того, у пациентов, получавших ромиплостим, среднетяжелые и тяжелые кровотечения отмечались реже, чем у тех, кто получал стандартное лечение: 16 и 34 % случаев соответственно (в том числе тяжелых

и опасных для жизни – 7 и 12 % соответственно). Пациентам, которые получали ромиплостим, реже требовалась и неотложная терапия.

Экспертный опрос

Для уточнения параметров клинико-экономической модели нами были опрошены 3 эксперта-гематолога: 2 сотрудника специализированных гематологических отделений городских больниц и один сотрудник специализированного гематологического учреждения федерального подчинения. Все эксперты имели научные степени (2 – кандидаты и 1 – доктор медицинских наук) и собственный опыт ведения взрослых пациентов с хронической ИТП. Экспертам была предложена для заполнения карта, содержащая вопросы по тактике ведения больных: типичной терапии 1-й, 2-й и 3-й линии, показаниям к госпитализации, профилактике и лечению кровотечений.

Опрос показал, что критическое снижение количества тромбоцитов (менее 20×10^9 / л) и геморрагический синдром считаются показаниями для госпитализации больных с ИТП. Преднизолон или метилпреднизолон, аминокапроновая кислота, иммуноглобулин и трансфузии тромбоцитов используются для неотложной терапии. Частота использования иммуноглобулина при кровотечениях у госпитализированных пациентов с ИТП, по данным разных экспертов, значительно варьирует – от 16 до 50 % в зависимости от тяжести кровотечения и доступности иммуноглобулина. Кроме того, при тяжелых, угрожающих жизни кровотечениях, иногда применяется другой дорогостоящий препарат – эптаког альфа (фактор VIIa). Мнения экспертов относительно частоты использования этого препарата разошлись: один из них указал, что препарат применяют в 30 % случаев тяжелых кровотечений, по мнению другого – в 3 % случаев всех кровотечений, хотя использование также зависит от наличия препарата. Третий эксперт не упоминал о применении эптакога альфа у больных ИТП.

МОДЕЛЬ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ АНАЛИЗА «ЗАТРАТЫ–ЭФФЕКТИВНОСТЬ»

Нами была разработана математическая модель для расчета ожидаемых затрат на лечение взрослых больных хронической ИТП с использованием ромиплостима и без него в двух группах пациентов (перенесших спленэктомию и без нее) в течение 24-недельного периода (соответствует продолжительности лечения ромиплостимом в указанных выше клинических исследованиях [6]).

На основании данных клинических исследований и экспертного опроса были сформулированы следующие допущения модели:

1. Средняя доза ромиплостима составляет у пациентов со спленэктомией 3 мкг/кг в неделю, у пациентов без спленэктомии – 2 мкг/кг в неделю.

2. Масса тела пациента – в среднем 70 кг.

3. Затраты на ромиплостим рассчитываются исходя из цены 1 мкг ромиплостима (эксперты подтвердили, что один флакон этого дорогостоящего препарата может быть разделен на нескольких пациентов).

4. Пациенты с тяжелым или среднетяжелым кровотечением или нуждающиеся в неотложной терапии для профилактики кровотечений госпитализируются в стационар.

5. Частота госпитализаций составляет:

- у пациентов, перенесших спленэктомию и получавших ромиплостим, – 26 % (в том числе 16 % в связи с тяжелым и среднетяжелым кровотечением, 10 % в связи с профилактикой кровотечений);
- у пациентов, перенесших спленэктомию и не получавших ромиплостим, – 57 % (в том числе 34 % в связи с тяжелым и среднетяжелым кровотечением; 23 % с целью профилактики кровотечений);
- у пациентов, не подвергавшихся спленэктомии и получавших ромиплостим, – 17 % (в том числе 16 % в связи с тяжелым и среднетяжелым кровотечением, 1 % с целью профилактики кровотечений);
- у пациентов, не подвергавшихся спленэктомии и не получавших ромиплостим, – 62 % (в том числе 34 % в связи с тяжелым и среднетяжелым кровотечением; 28 % с целью профилактики кровотечений);

6. В случае тяжелого и среднетяжелого кровотечения все включенные в базовую модель больные получают иммуноглобулин внутривенно в дневной дозе 1 г/кг (70 г в день) в течение 2 дней.

Источники данных для построения модели приведены в табл. 1.

Затраты

В модель были включены следующие затраты:

- на лекарственную терапию ромиплостимом;
- на госпитализацию больного ИТП в стационар в связи с необходимостью неотложной терапии;
- на терапию среднетяжелого и тяжелого кровотечения дорогостоящими лекарственными средствами (иммуноглобулины).

Затраты на иммуноглобулин рассчитывались на основании информации о предельных отпускных ценах производителей с 10 % оптовой надбавкой и НДС на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты в субъектах Российской Федерации для Москвы. Рассчитывалась средняя стоимость 1 мг и 1 мкг препарата исходя из всех имеющихся торговых наименований и упаковок. Затраты на ромиплостим рассчитывались на основе его средней оптовой цены в Москве в 2012 г. (данные ЦМИ «Фармэксперт»).

Затраты на госпитализацию рассчитывались на основании тарифов обязательного медицинского страхования (ОМС) г. Москвы. Для оценки общих расходов системы здравоохранения на госпитализацию (ОМС покрывает только часть расходов) тариф ОМС умножался на по-

Таблица 1. Источники данных для построения модели

Показатель	Значения	Источник информации
Доза ромиплостима	Пациенты, перенесшие спленэктомию: 3 мкг/кг/нед. Пациенты без спленэктомии: 2 мкг/кг/нед.	Kuter 2008 [6]
Частота тяжелых и средних кровотечений	16 % ромиплостим, 34 % стандартное лечение	Kuter 2008 [6], Gernsheimer 2010 [9] Weitz 2012 [10]
Частота применения неотложной терапии (= частота госпитализаций в модели)	У пациентов со спленэктомией в анамнезе: 26 % при применении ромиплостима; 57 % при стандартном лечении У пациентов без спленэктомии в анамнезе: 17 % при применении ромиплостима; 62 % при стандартном лечении	Kuter 2008 [6], Gernsheimer 2010 [9]
Частота ответа на лечение	См. таблицы 2 и 3	Kuter 2008 [6]
Доза и частота применения иммуноглобулина для лечения и профилактики тяжелых и среднетяжелых кровотечений	70 г (1 г/кг веса; доза для 70 кг) х 2 дня в 100 % случаев тяжелых и среднетяжелых кровотечений	Допущение, сформулированное на основе клинических рекомендаций и опроса экспертов
Стоимость препаратов	Ромиплостим: 79 881,00 руб./флакон (250 мг); 319,52 руб. за мг Иммуноглобулин: 4 120 руб./г Эптаког альфа (в анализе чувствительности): 26,42 руб./мкг	Информация о предельных отпускных ценах производителей на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты в субъектах Российской Федерации для Москвы в 2012 г. Для ромиплостима – средняя оптовая цена в Москве за 2012 г., данные ЦМИ «Фармэксперт»
Стоимость госпитализации	42 305,10 руб. за случай госпитализации	Тарифы ОМС Москвы за 2012 г. с поправочным коэффициентом 1,86, отражающим долю средств ОМС в структуре расходов на здравоохранение

правочный коэффициент, отражающий долю средств ОМС в общих расходах государства на здравоохранение. В 2012 г. средства ОМС составили 53,75 % от всех расходов по Программе государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи гражданам РФ; соответственно, поправочный коэффициент равнялся 1,86.

Поскольку локализация кровотечений, развившихся у больных, не была указана в публикации [6], затраты на стационарное лечение больного с тяжелым кровотечением в настоящей модели были приняты равными затратам на госпитализацию в гематологический стационар пациента с идиопатической аутоиммунной тромбоцитопенией. Расходы на иммуноглобулин были рассчитаны отдельно, в дополнение к базовой стоимости госпитализации, исходя из того, что приобретение дорогостоящих препаратов не покрывается базовым тарифом и производится централизованно. Режим дозирования препаратов был основан на результатах опроса экспертов, дозировки соответствовали инструкциям по применению препаратов.

Расходы на другие препараты, назначаемые при кровотечениях, такие как кортикостероиды, не рассматривались отдельно, поскольку они были включены в стоимость госпитализации. Затраты на стандартное сопутствующее лечение и наблюдение за пациентами в амбулаторных условиях не подсчитывались, так как в публикации [6] не было подробных сведений об использованных препаратах и режимах их дозирования. Было сделано допущение, что в сравниваемых группах не было различий в применяемых препаратах, за исключением ромиплостима, и не было оснований предполагать обратное. Затраты на лечение кровотечений легкой степени тяжести также не учитывались в связи с отсутствием данных о таких кровотечениях в публикации [6], однако в обычной практике, по мнению экспертов, они не требуют дорогостоящей терапии.

Клинико-экономический анализ проводился методом «затраты-эффективность». Достижение общего тромбоцитарного ответа (устойчивый уровень тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9$/л в течение ≥ 4 недель) было использовано в соответствии с международными рекомендациями [2] в качестве критерия эффективности.

Рассчитывалось соотношение «затраты/эффективность» (cost-effectiveness ratio, CER, затраты на больного с достигнутым общим ответом) для двух вариантов лечения: с применением ромиплостима и без применения ромиплостима – для пациентов, перенесших спленэктомию, и пациентов, у которых спленэктомия не проводилась. Формула расчета:

$CER = C/Ef$,

где C – затраты на лечение пациента, Ef – эффективность лечения (вероятность достижения общего тромбоцитарного ответа).

Анализ чувствительности результатов расчетов к вариабельности исходных параметров проводился с использованием альтернативного критерия эффективности – достижения устойчивого тромбоцитарного ответа, как это было определено в фазе III исследования ромиплостима [6]. Также изучалась зависимость результатов расчетов от различий в частоте примене-

ния дорогостоящего неотложного лечения кровотечений иммуноглобулином и от цен на иммуноглобулин.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общие затраты на ведение больного, перенесшего спленэктомию и получающего ромиплостим, составили 1 713 668,13 руб., а на больного, получающего стандартное лечение, – 220 225,91 руб. Расходы на пациентов, которым спленэктомия не выполнялась (получали ромиплостим в меньшей дозе, чем пациенты, перенесшие спленэктомию), составили 1 173 067,07 руб. и 222 341,16 руб. соответственно (табл. 2).

Как уже указывалось выше, в клиническом исследовании [6] при лечении ромиплостимом общий тромбоцитарный ответ был достигнут у 79 % больных, перенесших спленэктомию, и 88 % пациентов без спленэктомии в анамнезе, тогда как при стандартной терапии – у 0 % и 14 % пациентов соответственно.

В группе пациентов, перенесших спленэктомию, затраты на больного с достигнутым общим тромбоцитарным ответом при применении ромиплостима составили 2 169 200,16 руб. Для группы стандартного лечения рассчитать этот показатель было невозможно, поскольку у 100 % таких больных общий тромбоцитарный ответ отсутствовал (эффективность лечения равнялась 0). В группах больных, которым спленэктомия не проводилась, затраты на одного больного с достигнутым общим тромбоцитарным ответом были ниже для ромиплостима, чем для стандартной медицинской помощи, и составили 1 333 030,76 руб. и 1 588 151,16 руб. соответственно (см. табл. 2).

АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Затраты на больного с достигнутым устойчивым тромбоцитарным ответом (критерий эффективности лечения согласно протоколу клинического исследования фазы III, т.е. устойчивый – в течение по крайней мере 6 последних недель лечения – ответ у пациентов, не нуждавшихся в неотложной терапии) составили 4 516 327,49 руб. для пациентов, перенесших спленэктомию и получающих ромиплостим. В группе стандартного лечения устойчивый ответ зафиксирован не был. Среди пациентов, которым спленэктомия не выполнялась, стоимость достижения устойчивого тромбоцитарного ответа была ниже в группе ромиплостима – 1 927 218,67 руб. по сравнению с аналогичным показателем в группе стандартной медицинской помощи (4 554 616,84 руб.). Если критерием эффективности лечения считать достижение устойчивого тромбоцитарного ответа без учета потребности в неотложной терапии, соотношение «затраты/эффект» у пациентов, перенесших спленэктомию, выше в группе стандартного лечения, а у пациентов без спленэктомии в анамнезе, напротив, немного выше в группе ромиплостима (табл. 3).

Анализ чувствительности модели к вариациям частоты применения иммуноглобулина и цены на иммуноглобулин показал, что соотношение «затраты/эффект» у больных без спленэктомии остается меньшим для ромиплостима, чем для стандартного лечения при использовании иммуноглобулина не менее, чем у 81 % больных с тяжелыми и среднетяжелыми кровотечениями или при цене иммуноглобулина не менее 3,31 руб. за 1 мг.

Если для лечения пациентов с тяжелыми, угрожающими жизни кровотечениями (у 7 % в группе с ромипластимом и у 12 % в группе стандартного лечения), используется эптафаг альфа, то при сохранении остальных параметров модели неизменными соотношение «затраты/эффективность» будет еще в большей степени сдвинуто в пользу ромиплостима.

Таблица 2. Результаты анализа «затраты-эффективность» применения ромиплостима по сравнению со стандартным лечением взрослых больных с хронической ИТП

Показатель	Больной, перенесший спленэктомию		Больной без спленэктомии в анамнезе	
	Ромиплостим	Стандартное лечение	Ромиплостим	Стандартное лечение
Затраты на ромиплостим, руб.	1 610 380,80	–	1 073 587,20	–
Затраты на профилактику кровотечений, руб.	4 230,51	9 730,17	423,05	11 845,43
Затраты на лечение кровотечений, руб.	99 056,82	210 495,73	99 056,82	210 495,73
Общие затраты, руб.	1 713 668,13	220 225,91	1 173 067,07	222 341,16
Частота достижения общего тромбоцитарного ответа*, %	79,0	0	88,0	14,0
Затраты на достижение общего тромбоцитарного ответа, руб. на больного с достигнутым эффектом	2 169 200,16	–	1 333 030,76	1 588 151,16
Показатель приращения эффективности затрат (ICER), руб. на дополнительного больного с достигнутым эффектом	1 890 433,19		1 284 764,74	

** Уровень тромбоцитов ≥50x109/л в течение ≥4 недель.*

Таблица 3. Результаты анализа «затраты-эффективность» применения ромиплостима у взрослых больных с хронической ИТП при устойчивом тромбоцитарном ответе (анализ чувствительности)

Показатель	Больной, перенесший спленэктомию		Больной без спленэктомии в анамнезе	
	Ромиплостим	Стандартное лечение	Ромиплостим	Стандартное лечение
Частота достижения устойчивого тромбоцитарного ответа (по протоколу), %	38,0	0	61,0	5,0
Затраты на достижение устойчивого тромбоцитарного ответа, руб. на больного с достигнутым эффектом	**4 516 327,49**	-	**1 927 218,67**	**4 554 616,84**
ICER, руб. на дополнительного больного с достигнутым эффектом	**3 922 602,26**		**1 692 629,54**	
Частота достижения устойчивого тромбоцитарного ответа, не включая используемую неотложную терапию, по протоколу, %	45	5	66	14
Затраты на достижение устойчивого тромбоцитарного ответа, руб. на больного с достигнутым эффектом, не включая используемую неотложную терапию, по протоколу	**3 813 787,66**	**4 512 311,74**	**1 781 217,25**	**1 626 648,87**
ICER, руб. на дополнительного больного с достигнутым эффектом	**3 726 472,15**		**1 822 831,82**	

Примечание. *В клинических исследованиях фазы III, положенных в основу модели, устойчивым ответом считалось достижение числа тромбоцитов ≥50х109/л в течение не менее чем 6 недель на протяжении последних 8 недель наблюдения. Если пациент нуждался в неотложной терапии, то согласно протоколу ответ не мог считаться устойчивым [6].*

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы сравнили ожидаемые затраты на лечение взрослых больных хронической ИТП, получающих и не получающих ромиплостим, используя модель, построенную на основе результатов клинических исследований, а также с учетом российской клинической практики. Моделирование исходов и затрат проводилось на период лечения 24 недели.

При использовании ромиплостима частота тяжелых кровотечений и кровотечений средней тяжести, а также потребность в неотложной терапии снижаются. Благодаря этому, как показала наша модель, расходы на приобретение ромиплостима немного компенсируются сокращением расходов, связанных с лечением кровотечений. Использование дорогостоящего иммуноглобулина для неотложной терапии является ключевым фактором, определяющим затраты, что показано и в других исследованиях [5]. Если при тяжелом, угрожающем жизни кровотечении, применяется еще и эптаког альфа, то соотношение «затраты/эффект» в еще большей степени сдвигается в пользу ромиплостима.

В нашей модели не было возможности учесть затраты, обусловленные локализацией кровотечений, так как в публикации клинических результатов [6] не было указано распределение больных по видам кровотечений. Однако это ограничение не должно существенно повлиять на результаты моделирования, так как расценки на госпитализацию больных с наиболее распространенными вариантами тяжелых кровотечений мало различаются. Так, тариф на законченный случай госпитализации с субарахноидальным, внутримозговым или другим нетравматическим внутричерепным кровоизлиянием составлял в 2009 г. в Москве 20 372,60 руб., с кровотечением из желудочно-кишечного тракта – 30 426,88 руб. Это незначительно отличается от тарифа на госпитализацию больного с ИТП в гематологическое отделение, включенного в нашу модель (22 744,68 руб.).

Затраты на лечение легких кровотечений и последующего мониторинга пациентов с ИТП (посещений врача в амбулаторных условиях и лабораторные тесты) не были включены в модель, но в российской системе здравоохранения эти расходы невелики и не могут существенно влиять на результаты моделирования.

Мы не учитывали нематериальные блага, которые получает пациент в результате нормализации количества тромбоцитов и снижения частоты кровотечений. У пациентов с хронической ИТП снижается качество жизни: наблюдаются усталость, беспокойство по поводу своего внешнего вида и нарушение способности к выполнению повседневной рутинной деятельности [7]. Анализ данных клинических исследований с использованием специфического ИТП-опросника (ITP-PAQ) для изучения качества жизни пациентов показал, что лечение с применением ромиплостима значительно улучшает качество жизни в этой популяции [8].

В заключение стоит отметить, что частота неотложной госпитализации и применения иммуноглобулина может быть уменьшена за счет использования ромиплостима. Затраты на достижение устойчивого тромбоцитарного ответа будут меньше в случае применения ромиплостима по сравнению со стандартным лечением у пациентов, перенесших спленэктомию. Такое же за-

ключение верно для пациентов без спленэктомии, если при тяжелых и среднетяжелых кровотечениях иммуноглобулин используется не менее чем в 81 % случаев. Результаты проведенного исследования позволяют считать обоснованным применение ромиплостима у больных ИТП как альтернативы стандартного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura (ITP) of adults and children: Report from an International Working Group. Blood. 2009; 113: 2386–2393.
2. Provan D., Stasi R., Newland A.C., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010; 115: 168–186.
3. Terrell D.R., Beebe L.A., Vesely S.K., et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. Am J Hematol. 2010; 85:174–80.
4. Danese M.D., Lindquist K., Gleeson M., et al. Cost and mortality associated with hospitalizations in patients with immune thrombocytopenic purpura. Am J Hematol. 2009; 84: 631–635.
5. Khellaf M., Le Moine J.G., Poitrinal P., et al. Costs of managing severe immune thrombocytopenia in adults: a retrospective analysis. Ann Hematol. 2011; 90: 441–446.
6. Kuter D.J., Bussel J.B., Lyons R.M., et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2008; 371: 395–403.
7. McMillan R., Bussel J.B., George J.N., et al. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. Am J Hematol. 2008; 83: 150–154.
8. George J.N., Mathias S.D., Go R.S., et al. Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. Br J Haematol. 2009; 144: 409–415.
9. Gernsheimer T.B., George J.N., Aledort L.M., et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). J Thromb Haemost. 2010; 8: 1372–1382.
10. Weitz I., Sanz M., Henry D. Evaluation of bleeding-related episodes in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with romiplostim in phase 3 placebo-controlled clinical trials. Curr Med Res Opin. 2012; 28 (5): 789–796.

Сведения об авторах:

Авксентьева Мария Владимировна

заместитель директора Центра оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований РАНХ и ГС, профессор кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д-р мед. наук

Омельяновский Виталий Владимирович

директор Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, д-р мед. наук, профессор

Герасимова Ксения Владимировна

ассистент кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины ФУЭЗ, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 88
Телефон: +7 (495) 545-0927
E-mail: kvgerasimova@gmail.com

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Clinical and Economic Analysis

Economic Analysis of Romiplostim (Nplate) for Treatment of Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia in Russia

M.V. Avxentyeva, V.V. Omelyanovsky, K.V. Gerasimova

Background and Objectives: Romiplostim, a novel thrombopoietin receptor agonist, is a new medical treatment option for adult patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). Clinical trials have shown that it increases platelet counts, while reducing the risk of bleeding and, in turn, the need for expensive rescue medications. We conducted a cost-effectiveness analysis from a national payer perspective in Russia. The aim was to compare treatment costs per overall platelet response (≥ 4weekly platelet responses ≥ 50 x 109/L) achieved with romiplostim treatment versus standard of care in splenectomized and non-splenectomized patients with chronic ITP.

Methods: Cost-effectiveness analysis was performed. Data were derived from two randomized phase III parallel clinical trials comparing romiplostim and standard of care in splenectomized and non-splenectomized patients and from expert survey. Patients in both treatment groups could be receiving concurrent ITP medication (danazol, corticosteroids, azathioprine) and receive rescue medication (e.g., intravenous immunoglobulins) for bleeding episodes. Treatment costs were calculated over a 24-week period and included costs for romiplostim, hospitalization and rescue medication for management of bleeding-related events.

Results: An overall platelet response was achieved in 79 % of splenectomized and 88 % of non-splenectomized patients treated with romiplostim, versus 0 % and 14 % of patients treated with standard of care. The total treatment costs in splenectomized patients were 1,713,668.13 rubles for romiplostim versus 220,225.91 rubles for standard of care. Corresponding costs for non-splenectomized patients (who received a lower romiplostim dose than splenectomized patients) were 1,173,067,07 vs 222,341,16 rubles. The mean treatment cost per overall platelet response in splenectomized patients was 2,169,200.16 rubles for romiplostim but could not be determined for standard of care (no responses). Corresponding costs per response in non-splenectomized patients were 1,333,030.76 vs 1,588,151.16 rubles. Rate of IG use in common practice is the most important factor that impacts the results: more favorable cost-effectiveness ratio for romiplostim in non-splenectomized patients can be expected in the clinical settings where IG is used in no less than 81 % of severe and moderately-severe bleeding events.

Conclusions: In patients with chronic ITP, the acquisition costs of romiplostim are to some extent offset by a reduction in costs incurred for treating bleeding episodes, including rescue therapy. The cost to achieve platelet response is more favorable for romiplostim if compared with standard approach for splenectomized patients. The same conclusion is true for non-splenectomized patients if IG is used in no less than 81 % of severe and moderately-severe bleeding events.

KEYWORDS: romiplostim, chronic immune thrombocytopenia, cost-effectiveness analysis.

Стандартизация процесса экспертизы перечней лекарственных препаратов с использованием автоматизированных систем

М.В. Сура[1,2,3], В.В. Омельяновский[1,2], А.В. Маргиева[1]

[1] Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении, Москва, Россия

[2] Центр оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

[3] Факультет управления и экономики здравоохранения Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва, Россия

В статье описаны основные принципы работы автоматизированной системы экспертизы ограничительных перечней лекарственных препаратов «ФармЭк», а также результаты ее апробации на примере экспертизы перечня региональной льготы. Система «ФармЭк» позволяет в режиме on-line проводить междисциплинарную стандартизованную экспертную оценку перечней лекарственных препаратов различного уровня. Процесс экспертизы включает несколько последовательных этапов: ABC/VEN (формальный) /DDD-анализ; экспертный VEN-анализ по заданным критериям оценки с участием клинических фармакологов, клиницистов, специалистов в области доказательной медицины; анализ полученных результатов и проведение итогового согласованного VEN-анализа с формированием рекомендаций по оптимизации перечня. В ходе экспертизы перечня региональной льготы, включившего 311 лекарственных препаратов по международным непатентованным названиям (МНН), в рамках системы «ФармЭк» с участием 20 экспертов различного профиля был проведен всесторонний анализ закупок препаратов и подготовлены рекомендации по его оптимизации. Несмотря на в целом благоприятную картину закупок ЛП в рамках региональной льготы, экспертами был определен список препаратов (49 МНН), которые следует исключить из перечня в связи с их недоказанной эффективностью, наличием на рынке более эффективных и клинико-экономически целесообразных терапевтических аналогов. Следование рекомендациям экспертов дает возможность сократить ассортиментный перечень закупаемых препаратов на 15,76 %, что должно привести к экономии бюджетных средств в пределах 5 %. Таким образом, описываемые принципы проведения экспертизы, а именно: стандартизация экспертной оценки перечней лекарственных препаратов, вовлечение в процесс специалистов различного профиля, автоматизация процесса экспертизы, унификация критериев оценки препаратов и принятия решений, основанных на строго научном подходе, позволяют повысить эффективность системы формирования перечней на различных уровнях системы здравоохранения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: экспертиза перечней лекарственных препаратов, ABC/VEN/DDD-анализ, автоматизированная система «ФармЭк».

АКТУАЛЬНОСТЬ

Перечни лекарственных препаратов, формулярные списки, перечни основных лекарств, ограничительные перечни и т.д. – все эти термины с их многочисленными определениями вот уже не одно десятилетие присутствуют в качестве важной составляющей системы лекарственного обеспечения в нашей стране. Перечни формируются на разных уровнях системы здравоохранения, различаются по функциям, качественному и количественному наполнению. Их формируют различные экспертные структуры, использующие свои правила принятия решений и критерии оценки лекарственных препаратов (ЛП), зачастую не закрепленные ни в каких нормативных документах или даже носящие чисто декларативный характер [1, 2]. Отсутствие научно обоснованных, единых, стандартизованных механизмов формирования списков не позволяет этой системе гарантировать закупку действительно эффективных, экономически приемлемых ЛП и исключить нерациональное расходование государственных средств на лекарственное обеспечение населения. Двадцатилетний период, прошедший со дня утверждения первого отечественного перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП), кажется достаточным, чтобы, наконец, принять и утвердить единые правила включения препаратов в списки и стандартизировать (унифицировать) процесс принятия решений и критерии экспертной оценки.

Одним из важных шагов на пути повышения эффективности системы, ответственной за формирование перечней ЛП, может стать их всесторонняя клиническая и экономическая экспертиза. В 2012 г. в НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РНИМУ им. Н.И. Пирогова[1] была разработана и апробирована автоматизированная система экспертизы ограничительных перечней лекарственных пре-

[1] В настоящее время коллектив работает в составе АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении» (НЦ ОТЗ) и Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ.

паратов «ФармЭк» (далее система), представляющая собой интернет-систему стандартизованной междисциплинарной экспертизы перечней ЛП различных уровней и функционального назначения. Разработка данной системы стала логичным продолжением работы НЦ ОТЗ по созданию автоматизированных систем формирования и экспертизы перечней лекарственных препаратов, в частности программы ФармКомпайл «ABC/VEN/DDD-анализ» и автоматизированной системы по формированию ограничительных перечней «Досье» [3].

ОПИСАНИЕ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ ЭКСПЕРТИЗЫ ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫХ ПЕРЕЧНЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ «ФармЭк»

«ФармЭк» представляет собой многопользовательскую интернет-систему, вход в которую осуществляется через уникальные логины и пароли (рис. 1). Система обеспечивает проведение стандартизованной, многоуровневой, междисциплинарной экспертизы перечней ЛП по определенному набору заданных критериев оценки в режиме on-line.

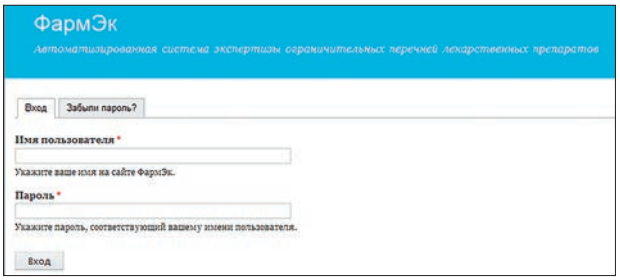

Рис. 1. **Главная страница автоматизированной системы экспертизы ограничительных перечней лекарственных препаратов «ФармЭк».**

Рис. 2. **Алгоритм экспертизы перечней лекарственных препаратов в рамках автоматизированной системы «ФармЭк».**

Экспертиза перечня – многоэтапный процесс, в котором участвует неограниченное количество специалистов – экспертов различного профиля: клинические фармакологи, клиницисты, специалисты в области доказательной медицины (рис. 2). Процесс экспертизы и связь с экспертами поддерживает руководитель экспертизы, который имеет максимальный доступ ко всем разделам системы: проводит первичный («ABC/VEN (формальный) /DDD) анализ перечня[2], вводит перечень в систему, назначает экспертов и предоставляет им пароли доступа, следит за ходом выполнения экспертизы, а также анализирует полученные результаты, формируя итоговое согласованное экспертное заключение.

При вводе перечня в систему его необходимо оформить согласно определенному шаблону, который в максимальном своем объеме включает следующие разделы:

- международное непатентованное название (МНН);
- торговое название (ТН);
- результаты ABC-анализа (группа ЛП – A, B или C, затраты (руб.), доля затрат на каждый ЛП);

[2] **ABC-анализ перечня ЛП** – метод распределения ЛП по доле затрат на каждое из них в общей структуре расходов от наиболее затратных к наименее затратным в соответствии с их фактическим потреблением за предыдущий период с выделением трех групп: **группа A** – ЛП, на которые расходуется 80 % бюджета; **группа B** – ЛП, на которые расходуется 15 % бюджета; **группа C** – ЛП, на которые расходуется 5 % бюджета, выделяемого на закупку ЛП.
VEN-анализ перечня ЛП – распределение ЛП по степени их значимости на жизненно важные (Vital; V), необходимые (Essential; E) и второстепенные (Non-essential; N).**Формальный** подход предполагает сравнение анализируемого перечня с утвержденными нормативными документами; **экспертный** – заключение экспертов относительно жизненной важности ЛП.
DDD-анализ перечня ЛП – анализ количества потребленных DDD. DDD (Defined Daily Dose) – расчетная средняя поддерживающая суточная доза ЛП, применяемого по основному показанию у взрослых.

- результаты формального VEN-анализа, проведенного согласно действующему ПЖНВЛП и перечню, действующему в рамках программы обеспечения необходимыми лекарственными препаратами (ОНЛП);
- результаты DDD-анализа, коды классификации МКБ-10, по которым выписывались ЛП.

При необходимости количество вводимых в систему разделов шаблона может быть сокращено до минимума, например только до названий (МНН и ТН) препаратов. Шаблоны с максимальным объемом вносимой в систему информации можно подготовить, используя программу ФармКомпайл «ABC/VEN/DDD-анализ».

После внесения перечня в систему руководитель экспертизы назначает клинических фармакологов (до 3 специалистов) для проведения экспертного VEN-анализа перечня. Наряду с определением индексов жизненной важности ЛП, клинические фармакологи выбирают, каких по профилю клиницистов следует впоследствии привлечь к дополнительному проведению экспертного VEN-анализа перечня по конкретным фармакотерапевтическим группам. Уведомление о том, что эксперт может приступить к работе, а также логины и пароли доступа в систему отправляются в автоматическом режиме на адрес электронной почты назначенного эксперта.

Как клинические фармакологи, так и клиницисты при определении индексов жизненной важности ЛП в рамках проведения VEN-анализа должны следовать определенным стандартизованным критериям принятия решения, подтверждая выбранные критерии фактологическим материалом, в частности стандартами медицинской помощи, отечественными и/или международными рекомендациями по лечению, результатами клинических и клинико-экономических исследований и др. (рис. 3).

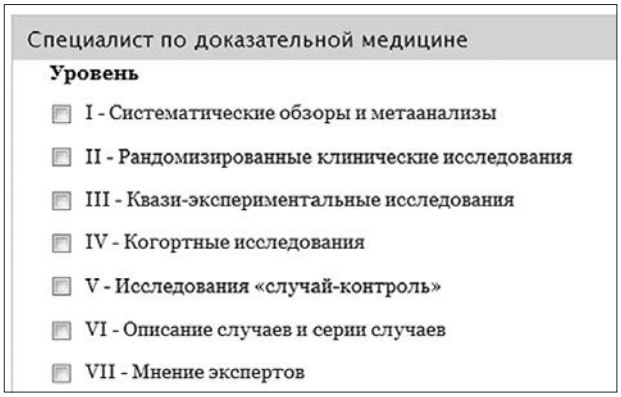

Рис. 4. **Шкала уровней доказательности эффективности лекарственных препаратов, используемая специалистом по доказательной медицине в рамках автоматизированной системы «ФармЭк».**

После проведения экспертного VEN-анализа клиническими фармакологами и клиницистами к экспертизе приступают специалисты в области доказательной медицины. Для них руководитель экспертизы определяет перечень ЛП, итоговая оценка которых оказалась затруднительной в связи со значительными расхождениями в заключениях экспертов (например, несовпадение индексов жизненной важности, противоположные суждения и аргументы клиницистов и клинических фармакологов по одному и тому же препарату). В таких спорных случаях специалист по доказательной медицине на основании поиска и анализа клинических исследований определяет уровни доказательности эффективности ЛП, используя специальную шкалу, отмечая соответствующие уровни и аргументируя свой выбор результатами конкретных клинических исследований (рис. 4).

Заключительный этап экспертизы предполагает анализ всех полученных в результате формального и экспертного VEN-анализа индексов жизненной

Критерии принятия решения для групп жизненно важных и необходимых (**V** и **E**) ЛП	Критерии принятия решения для группы второстепенных (**N**) ЛП
1. ЛП входит в федеральные стандарты медицинской помощи 2. ЛП входит в национальные рекомендации по лечению 3. ЛП входит в международные рекомендации по лечению 4. ЛП имеет надежные доказательства эффективности и безопасности 5. Отсутствуют более эффективные и безопасные аналоги ЛП 6. Отсутствуют более экономически целесообразные аналоги ЛП 7. Другие	1. ЛП не входит в федеральные стандарты медицинской помощи 2. ЛП не входит в национальные рекомендации по лечению 3. ЛП не входит в международные рекомендации по лечению 4. ЛП не имеет надежные доказательства эффективности и безопасности 5. Имеются более эффективные и безопасные аналоги ЛП 6. Имеются более экономически целесообразные аналоги ЛП 7. Другие

Рис. 3. **Критерии решения экспертов (клинических фармакологов и клиницистов) при проведении VEN-анализа в рамках автоматизированной системы «ФармЭк».**

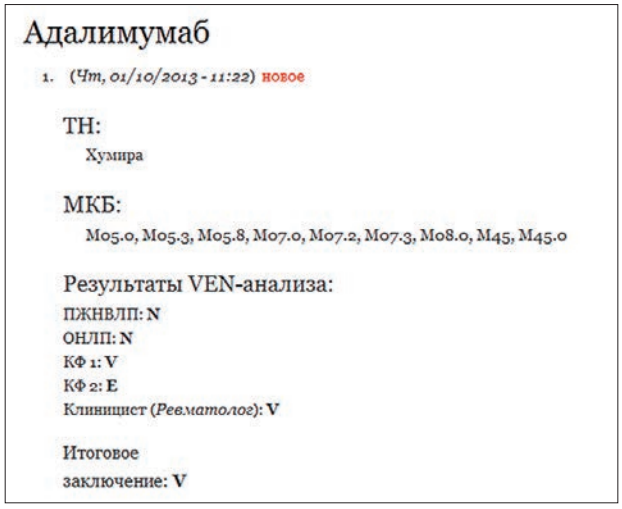

Рис. 5. **Результаты VEN-анализа препарата адалимумаб, проведенного в рамках автоматизированной системы «ФармЭк».**

Условные обозначения:
ПЖНВЛП: N – препарат не включен в перечень ПЖНВЛП.
ОНЛП: N – препарат не включен в перечень ОНЛП.
$КФ_1$: V – клинический фармаколог 1 оценил препарат как жизненно важный.
$КФ_2$: E – клинический фармаколог 2 оценил препарат как необходимый.
Клиницист (ревматолог): V – ревматолог оценил препарат как жизненно важный.
Итоговое заключение, V – на основании анализа заключений экспертов и всех индексов жизненной важности принято согласованное заключение, что препарат является жизненно важным.

важности ЛП в перечне и определение согласованного итогового индекса жизненной важности каждого ЛП. В среднем в экспертизе одного перечня лекарственных препаратов, включающего 300–350 ЛП по МНН, участвуют 17–20 специалистов различного профиля, при этом по каждому ЛП может быть представлено от 3 до 6 экспертных заключений (с учетом результатов формального VEN-анализа количество индексов для отдельных препаратов может увеличиться до 8) (рис. 5).

Важной интеллектуальной составляющей системы «ФармЭк» является так называемый **Справочник лекарственных препаратов**, включающий в настоящее время экспертные заключения примерно на 400 ЛП по МНН. Справочник объединяет результаты проведенных экспертиз перечней ЛП (индексы жизненной важности, а также заключения экспертов – клинических фармакологов, клиницистов, специалистов по доказательной медицине). Каждый вновь вносимый в систему «ФармЭк» перечень автоматически проходит через «фильтр» Справочника, при этом происходит сверка ЛП перечня и Справочника и при совпадении МНН – обмен экспертной информацией (данные из Справочника автоматически присоединяются к анализируемому перечню). Это в значительной мере сокращает временны́е затраты на экспертизу новых перечней ЛП и уменьшает число необходимых для экспертизы специалистов. Информация в Справочнике может при необходимости обновляться.

В настоящее время система «ФармЭк» полностью готова к работе и прошла этап апробации в рамках экспертизы региональных перечней лекарственных препаратов для обеспечения льготных категорий граждан на амбулаторном этапе.

Одним из перспективных направлений дальнейшего совершенствования системы «ФармЭк» может стать включение в нее различного рода справочной информации: стандартов медицинской помощи, клинических рекомендаций, данных клинических исследований, являющихся основой для принятия экспертных решений. Все это будет способствовать дальнейшей унификации и стандартизации процесса экспертизы перечней лекарственных препаратов и принятию решений на основании единых качественных информационно-справочных материалов.

АПРОБАЦИЯ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ ЭКСПЕРТИЗЫ ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫХ ПЕРЕЧНЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ «ФАРМЭК»

Система «ФармЭк» в 2012 г. была апробирована в одном из регионов России в рамках экспертизы регионального перечня ЛП для обеспечения льготных категорий граждан на амбулаторном этапе (далее – «перечень региональной льготы»). Данный регион характеризуется высоким уровнем финансирования системы здравоохранения (подушевой норматив финансирования региональной программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи в 2012 г. превысил 20 000 руб.).

Целью экспертизы являлась оптимизация перечня региональной льготы для повышения клинико-экономической эффективности закупок лекарственных препаратов.

В экспертизе перечня региональной льготы приняли участие 20 специалистов-экспертов различного профиля, включая клинических фармакологов, клиницистов, специалистов по доказательной медицине, организаторов здравоохранения.

В ходе экспертизы были проведены: ABC/VEN (формальный) /DDD-анализ перечня региональной льготы, экспертный VEN-анализ перечня с участием клинических фармакологов и клиницистов различного профиля. Кроме того, по ЛП, в отношении которых имелись значительные расхождения в заключениях экспертов, проводился поиск и анализ доказательств их эффективности. В заключение были определены итоговые согласованные индексы

жизненной важности ЛП на основании обобщения данных формального и экспертного VEN-анализа, а также подготовлены рекомендации по оптимизации перечня региональной льготы. Таким образом, анализируемый перечень прошел через все 5 этапов экспертизы системы «ФармЭк».

На экспертизу был представлен перечень региональной льготы, включивший 311 ЛП по МНН. Перечень содержал информацию о МНН, торговых наименованиях, лекарственных формах, количестве закупленных упаковок, стоимости упаковки, кодах МКБ-10, по которым были отпущены ЛП, а также о фирмах-производителях. Шаблон, необходимый для внесения перечня в систему «ФармЭк» с результатами ABC/VEN/DDD-анализа, был подготовлен с использованием программы ФармКомпайл «ABC/VEN/DDD-анализ».

Результаты ABC-анализа перечня региональной льготы представлены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты ABC-анализа перечня региональной льготы

Группа	Доля затрат на ЛП, %	Количество наименований ЛП	
		Абс.	%
A	80,39	49	15,76
B	15,06	61	19,61
C	4,55	201	64,63
Итого	100	311	100

Как видно из приведенных данных, в наиболее затратной группе А (80,39 % затрат) оказалось 49 (15,76 %) ЛП, включенных в перечень, в группе В (15,06 % затрат) – 61 (19,61 %) ЛП, в группе С (4,55 % затрат) – 201 (64,63 %) ЛП. Первые 10 наиболее затратных ЛП представлены в табл. 2.

Таблица 2. Первые 10 наиболее затратных лекарственных препаратов группы А (80,39 % затрат), закупленных по перечню региональной льготы

№	МНН	Доля в общей структуре затрат, %
1	Трастузумаб	9,04
2	Инсулин гларгин	6,40
3	Периндоприл	4,11
4	Инсулин–изофан [человеческий генно–инженерный]	2,78
5	Метформин	2,62
6	Дазатиниб	2,26
7	Темозоломид	2,18
8	Будесонид+формотерол	2,10
9	Тиоктовая кислота	2,10
10	Вальпроевая кислота	1,98

Проведенный DDD-анализ перечня региональной льготы представляет картину потребления 248 ЛП (79,7 %) из общего количества препаратов, включенных в перечень (на 63 ЛП перечни DDD пока не разработаны). В ходе DDD-анализа было показано, что в группу А (80 % потребленных DDD) вошли 16 ЛП. При этом наибольшее количество потребления приходилось на группу кардиологических (лизиноприл, периндоприл, эналаприл, амлодипин, индапамд и др.) и эндокринологических (метформин, глибенкламид, гликлазид, глимепирид и др.) препаратов. Первые 10 ЛП с наибольшей частотой потребления представлены в табл. 3.

Таблица 3. Перечень лекарственных препаратов с наибольшей частотой потребления среди региональных льготников

№ п/п	МНН	DDD на 1000 льготников в сутки	DDD
1	Метформин	85,3	2,00 г
2	Лизиноприл	79,6	10,00 мг
3	Периндоприл	79,0	4,00 мг
4	Амлодипин	63,5	5,00 мг
5	Эналаприл	53,9	10,00 мг
6	Индапамид	49,9	2,50 мг
7	Глибенкламид	36,0	10,00 мг
8	Гликлазид	35,4	60,00 мг
9	Тиоктовая кислота	33,1	0,20 г
10	Бисопролол	31,4	10,00 мг

Среди всех ЛП максимальная частота потребления была у метформина – 85,3 DDD на 1000 льготников в сутки (т.е. 8,5 % льготников получали по 2 г метформина в сутки в течение года). За метформином с небольшим отставанием следовал ингибитор АПФ лизиноприл – 79,6 DDD на 1000 льготников в сутки (т.е. примерно 8 % льготников получали по 10 мг лизиноприла в сутки в течение года). Все 10 препаратов из перечня региональной льготы, характеризующиеся наибольшей частотой потребления, входят в ПЖНВЛП и в перечень ОНЛП, а также были оценены экспертами как жизненно важные и необходимые. Отсутствие среди лекарств с наибольшей частотой потребления пульмонологической и онкологической групп препаратов обусловлено тем, что значительная их часть была исключена из анализа в связи с отсутствием на них данных по DDD.

На первом этапе экспертизы был также проведен формальный VEN-анализ, при котором перечень региональной льготы сравнивался с ПЖНВЛП и перечнем ОНЛП [4, 5]. Например, если препарат из перечня региональной льготы был также включен в ПЖНВЛП, то он «формально» считался жизненно важным и ему присваивался индекс V, если же нет – то второстепен-

Таблица 4. Результаты ABC- и формального VEN-анализов перечня региональной льготы

Группа	Доля лекарственных препаратов каждой категории, %			
	ПЖНВЛП*		ОНЛП*	
	V	N	V	N
A	81,63	18,37	79,59	20,41
B	73,77	26,23	78,69	21,31
C	72,64	27,36	77,61	22,39
Всего	74,28	25,72	78,14	21,86

** Примечание: V – жизненно важный ЛП; N – второстепенный ЛП; ПЖНВЛП – перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов; ОНЛП – перечень, действующий в рамках программы обеспечения необходимыми лекарственными препаратами.*

ным с индексом N. Результаты ABC- и формального VEN-анализа представлены в табл. 4.

Согласно полученным данным, доля ЛП, относящихся к категории жизненно важных, колебалась в зависимости от сравниваемого перечня от 74,28 % (83,82 % затрат) до 78,14 % (84,22 % затрат), а второстепенных – от 21,86 % (15,78 % затрат) до 25,72 % (16,18 % затрат). При этом наибольшее количество препаратов с индексом N как при сравнении с ПЖНВЛП, так и с перечнем ОНЛП, было в наименее затратной группе С, а наименьшее – в наиболее затратной группе А. Таким образом, согласно формальной оценке жизненной важности ЛП в перечне региональной льготы, более 70 % этих ЛП и более 80 % денежных средств уходило на закупку жизненно важных препаратов.

Результаты ABC- и экспертного VEN-анализа представлены в табл. 5.

Согласно заключениям экспертов относительно жизненной важности ЛП, включенных в перечень, наибольшее количество второстепенных (N) препаратов было в наименее затратной группе С (от 6,47 % до 26,87 %), а наименьшее − в наиболее затратной группе А (от 0 % до 16,33 %). Результаты, обобщающие заключения экспертов по всем группам перечня (A, B и C), показали, что доля второстепенных (N) препаратов варьировалась в диапазоне от 5,47 % до 23,47 %, при колебании в затратах от 0,63 % до 11,13 %.

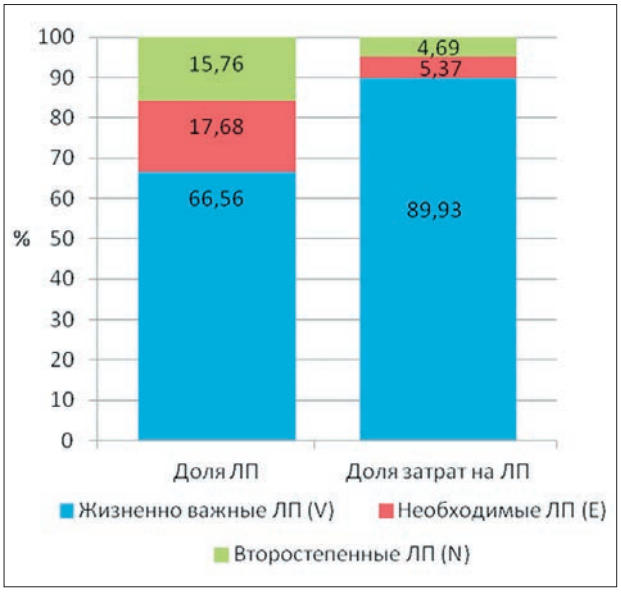

Рис. 6. **Результаты итогового согласованного экспертного VEN-анализа перечня региональной льготы.**

Что касается ЛП, в отношении которых имелись значительные расхождения в экспертных заключениях, то анализ, проведенный специалистами по доказательной медицине, выявил отсутствие надежных доказательств эффективности таких препаратов, как гопантеновая кислота, циннаризин, пирацетам, клонидин и др., что делает закупки этих ЛП в рамках перечня региональной льготы нецелесообразными.

Выполненный на завершающем этапе экспертизы итоговый анализ всех экспертных заключений и данных формальногоVEN-анализа показал, что 66,56 % всех ЛП (89,93 % затрат), вошедших в перечень региональной льготы, были жизненно важными, 17,68 % (5,37 % затрат) необходимыми и 15,76 % (4,69 % затрат) второстепенными, что в наибольшей мере коррелировало с заключениями клиницистов (рис. 6). При этом в наиболее затратной группе А было только 3 второстепенных ЛП − ленограстим, адеметионин и клодроновая кислота, и на них пришлось менее 3 % от общих затрат на ЛП, закупленные в течение года.

Таблица 5. Результаты ABC- и экспертного VEN-анализов перечня региональной льготы

Группа	Доля лекарственных препаратов каждой категории, %								
	По оценке клинического фармаколога 1			По оценке клинического фармаколога 2			По оценке клиницистов		
	V	E	N	V	E	N	V	E	N
A	97,96	2,04	0,00	81,63	2,04	16,33	81,63	12,24	6,12
B	80,33	13,11	6,56	78,69	3,28	18,03	72,13	16,39	11,48
C	58,71	34,83	6,47	65,17	7,96	26,87	60,70	19,90	19,40
Всего	69,13	25,40	5,47	70,42	6,11	23,47	66,24	18,01	15,76

Таблица 6. Перечень 10 наиболее затратных лекарственных препаратов, рекомендованных к исключению из перечня региональной льготы

№	МНН	ТН	АВС-анализ	Доля затрат, %
1	Ленограстим	Граноцит	A	0,94
2	Адеметионин	Гептор Гептрал	A	0,93
3	Клодроновая кислота	Бонефос	A	0,92
4	Фенотерол	Беротек Беротек Н	B	0,18
5	Моксонидин	Моксонитекс Физиотенз	B	0,17
6	Силибинин	Карсил	B	0,16
7	Бифидобактериибифидум	Бифидумбактерин Бифидумбактерин сухой	B	0,15
8	Хилак форте	Хилакфорте	B	0,15
9	Церебролизин	Церебролизин	B	0,15
10	Интести–бактериофаг	Интести Бактериофаг Интести Бактериофаг жидкий	B	0,11

Таким образом, доля жизненно важных и необходимых ЛП в перечне региональной льготы составила, по согласованному экспертному заключению, 84,24 %, и на них было затрачено 95,31 % всех денежных средств.

Несмотря на в целом, благоприятную картину закупок ЛП в рамках региональной льготы, в ходе экспертизы перечня были определены 49 лекарственных препаратов, которые следует исключить (с заменой или без замены) из перечня. В табл. 6 представлены 10 наиболее затратных ЛП, рекомендованных к исключению из перечня.

Исключение (с заменой или без замены) данных препаратов из перечня региональной льготы было рекомендовано по разным основаниям. Так, часть препаратов не имела надежных доказательств эффективности (адеметионин, клодроновая кислота, силибинин, хилак форте, церебролизин и др.), другие были экономически нецелесообразными (ленограстим) в виду наличия на рынке более клинико-экономически выгодных альтернатив. При этом некоторые ЛП можно было бы заменить на более эффективные и безопасные (например, клодроновую кислоту – на золедронат, ибандронат) или экономически целесообразные терапевтические аналоги (например, ленограстим – на филграстим), другие же были рекомендованы к исключению без замены.

В целом, доля второстепенных ЛП в общей структуре перечня составила 15,76 %, а в структуре затрат – 4,69 %. Отказ от закупок этих препаратов или их замена на более эффективные и экономически целесообразные терапевтические аналоги в последующем может привести к дополнительной экономии финансовых средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренный подход к оценке перечней ЛП, включающий стандартизацию экспертной оценки, вовлечение в процесс специалистов различного профиля, автоматизацию процесса экспертизы, а также унификацию критериев оценки ЛП и принятия решений, дает возможность повысить эффективность системы формирования перечней ЛП на различных уровнях системы здравоохранения. Научно обоснованная экспертиза уже существующих перечней ЛП и повышение прозрачности принимаемых решений благодаря использованию автоматизированных систем позволят определить наиболее оптимальные – клинически и экономически – варианты перечней, что будет способствовать экономии бюджетных средств с одновременным повышением качества оказания медицинской помощи населению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Солдатова И.Г., Сура М.В., Зорин Н.А., Крысанов И.С. Клиническая и экономическая экспертиза при формировании перечней лекарственных средств. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2010; №1: 28–31.
2. Сура М.В., Омельяновский В.В. Эволюция системы экспертизы при формировании Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011; №3 (5): 30–33.
3. Сура М.В., Омельяновский В.В. Правила работы в автоматизированной системе по формированию ограничительных перечней «Досье». Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012; №1 (7): 24–31.
4. Распоряжение Правительства РФ от 07.12.11 г. №2199-р. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.
5. Приказ Минздравсоцразвития России от 18.09.2006 г. №665 в ред. Приказов Минздравсоцразвития РФ от 19.10.2007 №651, от 27.08.2008 №451н, от 01.12.2008 №690н, от 23.12.2008 №760н. Перечень лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи.

Сведения об авторах:

Сура Мария Владимировна

ведущий научный сотрудник отдела клинико-экономического анализа АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении», старший научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, доцент кафедры управления здравоохранением и лекарственного менеджмента факультета управления и экономики здравоохранения Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, канд. мед. наук

Омельяновский Виталий Владимирович

председатель Совета АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении», директор Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, д-р мед. наук, профессор

Маргиева Алана Викторовна

научный сотрудник отдела клинико-экономического анализа АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении»

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 88
Телефон: +7 (495) 545-0927
E-mail: mariasoura@hta-rus.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Expert Evaluation

Standardisation of the Procedure for Evaluating Formulary Drug Lists Using Automated Systems

M.V. Sura, V.V. Omelyanovsky, A.V. Margieva

We present the main features of PharmEc, an automated system for expert evaluation of limited drug lists, and the results of its testing, using as an example the evaluation of a regional reimbursement list. PharEc makes it possible to perform on-line an interdisciplinary, multi-level, standardized expert evaluation of drug lists at different levels. The process of expert evaluation includes several stages: ABC/VEN (formal)/DDD analysis; expert VEN analysis based on specified evaluation criteria and involving clinical pharmacologists, clinicians, specialists in evidence-based medicine; analysis of the results and a final coordinated VEN analysis leading to recommendations for optimizing the list. In the course of expert evaluation of a regional reimbursement list including 311 international nonproprietary names (INN) of pharmaceutical drugs, which was conducted with the help of PharmEc and 20 experts in various fields, we performed a comprehensive analysis of drug purchase and suggested a number of recommendations for the optimization of this process. Despite the positive overall impression of drug purchase under the regional reimbursement program, the experts agreed upon a list of medications (49 INNs) that should be taken off the formulary list because of the lack of proven efficacy and availability of alternatives treatments with better efficacy and cost-effectiveness. If the experts' recommendations are followed, the range of reimbursed drugs may be reduced by 15.76 %, saving up to 5 % of the budget. Standardization of expert evaluation of formulary lists, involvement of experts from various fields, automatization of the evaluation process, unification of criteria for drug assessment and strictly scientific decision making improves the effectiveness of the process of creating formulary lists at different levels of the health care system.

KEYWORDS: evaluation of formulary lists, ABC/VEN/DDD analysis, PharmEc automated system.

Методы учета непрямых затрат в оценке технологий здравоохранения

О.И. Ивахненко[1], М.В. Авксентьева[1,2], Л.В. Максимова[3]

[1] Центр по оценке технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

[3] АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении», Москва, Россия

Здоровье населения является одним их ключевых компонентов экономического развития страны. Поскольку каждый случай заболевания, временной или стойкой утраты трудоспособности, преждевременной смерти приводит в конечном итоге к финансовым издержкам со стороны государства, важной задачей является разработка унифицированных методик по оценке потерь «капитала здоровья» в денежном эквиваленте не только в аспекте изучения прямых затрат, но и учета непрямых (косвенных) потерь. Анализу существующих на сегодняшний момент методов учета непрямых затрат посвящена данная статья.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: непрямые (косвенные) затраты, метод «человеческого капитала», метод «фрикционных затрат», оценка «готовности платить».

«Самые важные инвестиции из всех –
это инвестиции в здоровье,
ум и характер человека»
А. Пигу, 1947

Объективная зависимость экономики и здоровья являлась предметом исследований еще со времен Уильяма Петти, который в 1664 году в своей книге «Слово о мудрости» подсчитал выгодность здоровых работников и показал зависимость между убылью населения в результате эпидемии чумы и убытками государства, а также между затратами государства на профилактику болезней и экономическими потерями в результате заболеваемости населения.

Человеческий ресурс государства определяется как количественными (численность населения), так и качественными характеристиками населения. Здоровье, как одна из качественных категорий, оказывает значительное влияние на экономическое благосостояние. Являясь основным компонентом трудового потенциала, здоровье может рассматриваться в аспекте отдельного индивидуума, в рамках предприятия, региона или страны в целом. С экономической точки зрения каждый случай болезни, временной или стойкой утраты трудоспособности, смерти приводит к финансовым издержкам как со стороны государства, так и со стороны самих граждан.

Таким образом, экономика и здравоохранение тесно взаимосвязаны: общественное здоровье зависит от экономического потенциала государства и, наоборот, состояние здоровья населения – один из ключевых компонентов экономического развития страны (рис. 1).

Для современной России характерны низкое качество здоровья населения и высокий уровень смертности лиц в трудоспособном возрасте, особенно в мужской популяции. По данным различных исследований, ежегодное ухудшение здоровья населения РФ, занятого в экономике, соразмерно потерям от 6,5 до 15 % ВВП [1, 2]. Столь удручающая медико-демографическая ситуация является предметом постоянных дискуссий и комментариев, однако методические аспекты учета экономических потерь чаще всего выпадают из поля зрения.

Экономические потери, связанные с нарушениями состояния здоровья населения, складываются из расходов на медицинское обслуживание заболевших, выплаты социальных трансфертов (пособий по причине утраты временной нетрудоспособности, социальных пенсий по инвалидности, пособий по потере кор-

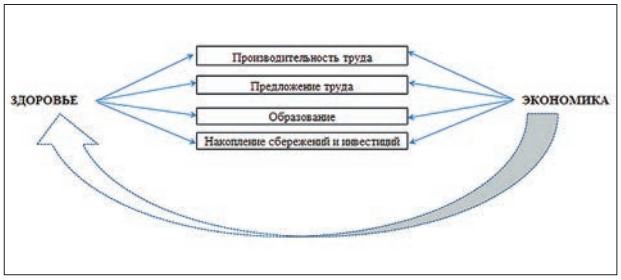

Рис. 1. **Взаимосвязь экономики и здравоохранения.**
Источник: *Bloom, Canningan d Jamison, 2004 г.*

мильца), а также упущенной выгоды в производстве (последнее известно как косвенные, или непрямые затраты). Суммарное выражение выше перечисленных затрат отражает величину экономического бремени, обусловленного заболеваемостью, инвалидизацией или смертностью, иными словами, определяет потери капитала здоровья в денежном эквиваленте. В условиях достаточно напряженной социально-демографической обстановки экономические оценки потерь капитала здоровья могут стать более весомым аргументом для обоснования финансового обеспечения различных медико-социальных программ, чем в сравнении с обычно представляемыми данными о динамике статистических показателей, характеризующими эпидемиологию заболевания. Кроме того, учет непрямых затрат является составным элементом расчета расходов, ассоциированных с применением конкретных медицинских вмешательств в клинико-экономическом (фармакоэкономическом) анализе. Очевидно, что для полноценного анализа взаимосвязи общественного здоровья и экономики требуется целостная методика оценки экономического ущерба для различных возрастных групп с учетом видов заболеваний.

На сегодняшний момент большинство исследований в области экономики здравоохранения носят узкоспецифичный характер и не учитывают экономический ущерб, связанный с косвенными затратами. В научной литературе представлены лишь отдельные исследования и методические разработки, в которых используются различные подходы, позволяющие провести оценку косвенных затрат. Включение этих затрат в исследования по анализу экономического бремени заболеваний и в клинико-экономические (фармакоэкономические) исследования отдельных технологий до сих пор остается предметом обсуждений. С одной стороны, это обусловлено отсутствием единой методики в отношении того, что и каким образом следует измерять, и актуально для всех стран. С другой стороны, в России существуют еще и определенные трудности с оценкой косвенных затрат, поскольку значительная часть данных, необходимых для расчета, либо не собирается в органах государственной или ведомственной статистики, либо требует усилий по сбору и обработке огромного объема информации, не находящейся в открытом доступе.

МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ КОСВЕННЫХ ЗАТРАТ

В фармакоэкономике при оценке результатов исходов того или иного заболевания термин «косвенные затраты» относится к потере производительности в результате заболеваемости (временной или стойкой утраты трудоспособности) или преждевременной смертности экономически активной части населения [3, 4]. Эти потери подлежат исчислению, но не принимают формы прямых денежных затрат. Однако в структуре экономического бремени для большого числа патологических состояний косвенные затраты могут занимать существенную долю. Помимо этого, косвенные издержки включают и нематериальные затраты, обусловленные снижением качества жизни. С социально-экономической точки зрения анализ косвенных затрат основывается на том, что вклад отдельного человека в экономическое благосостояние общества измеряется с позиции потенциальных доходов индивидуума.

В зависимости от перспектив и целей клинико-экономического анализа косвенные затраты могут быть определены несколькими способами. На сегодняшний день общепринятыми считаются следующие подходы [5–10]:

- метод «человеческого капитала» (human capital approach, HCA);
- метод «фрикционных затрат» (friction cost approach, FCA);
- метод «готовности платить» (willingness-to-pay, WTP);

К фундаментальным и наиболее часто используемым в исследованиях методам относят метод «человеческого капитала» и метод « фрикционных затрат».

Метод человеческого капитала

Понятие «человеческий капитал» является комплексным и его изучению и теоретическому обоснованию посвящено уже немало исследований. Как экономическая категория идея человеческого капитала формировалась постепенно. Корни данной концепции прослеживаются в работах Адама Смита и Уильяма Петти, в трудах Карла Маркса и многих других крупных экономистов прошлого. Впервые термин «человеческий капитал» был введен в научный оборот в середине XX века американским экономистом Теодором Шульцем. Дальнейшее свое развитие современная неоклассическая теория человеческого капитала получила в работах Гэри Беккера, Джорджа Минцера и их последователей [11].

Теория человеческого капитала позволяет исследовать те компоненты потенциала человека, которые существенно влияют на изменение доходов. Данная концепция подчеркивает влияние уровня здоровья и уровня образования населения на состояние экономики. Согласно данному методу, ценность человеческого капитала эквивалентна его ожидаемой производительности в будущем. Исходя из этого, потеря производительности вследствие временного отсутствия на работе, стойкой утраты трудоспособности или преждевременной смерти рассматривается как рыночная стоимость ожидаемого вклада индивидуума в производство, если бы он вносил этот вклад, находясь в состоянии полного здоровья. По существу, при использовании метода человеческого капитала потери

Таблица 1. **Расчет потерь производительности с использованием метода человеческого капитала [10]**

Тяжесть несчастного случая (травмы)	Ключевые параметры для расчета	Формула расчета
Несчастный случай (травма) с летальным исходом	Inc,D1,D2,D4,Dr^b	Inc*365*D4*Dr^b*(D1–D2)
Нефатальный несчастный случай (травма)	Inc,D3,D4	Inc*365*D3*D4

Inc (от incidence) – показатели заболеваемости и смертности по причине несчастного случая (травмы);
D1 – средний возраст наступления смерти;
D2 – средний возраст выхода на пенсию;
D3 – число дней временной утраты трудоспособности;
D4 – средний размер заработанной платы с учетом пола и возраста;
Dr^b– коэффициент дисконтирования (1/0,03 – 1/[1,03)$^{p2-p1+1}$].

производительности рассматриваются как безвозвратные [5, 7].

В качестве ключевых параметров для расчета непрямых потерь методом человеческого капитала используются медико-демографические и экономические данные, которые учитываются и при определении бремени заболевания (показатели заболеваемости, численность умерших и ставших инвалидами людей с учетом пола и возраста, средняя длительность временной нетрудоспособности в результате заболевания, средний уровень заработной платы с учетом пола, возраста и уровня образования).

Как один из вариантов существующих методик расчета ниже приведен подход, рекомендованный ВОЗ для оценки потерь производительности по причине несчастных случаев (травм) [10].

В зарубежных исследованиях непрямых затрат в краткосрочном периоде (в течение года) объем упущенной выгоды, обусловленной преждевременной смертью в трудоспособном возрасте, оценивается как сумма номинально начисленной оплаты труда в год с учетом пола, возраста и уровня образования индивидуума и недополученных с него налогов. При оценке непрямых затрат в долгосрочной перспективе учитывается снижение производительности за весь период недожития до возраста выхода на пенсию. Однако во втором случае не принимается во внимание тот факт, что в отдельных ситуациях человек может выйти на пенсию ранее официально установленного пенсионного лимита или, наоборот, продолжать работать после выхода на пенсию. Помимо этого, использование метода человеческого капитала для оценки непрямых затрат имеет еще ряд ограничений. Во многих случаях доход, который мог быть получен, не отражает будущей производительности. Метод не учитывает стоимости свободного времени и участия в других видах деятельности. Критика этого метода связана и с лежащим в его основе допущением, что работник не может быть замещен даже в условиях высокого уровня безработицы. Как следствие метод человеческого капитала переоценивает значение потенциальных потерь.

В СССР и позже в РФ при оценке косвенных затрат в экономке здравоохранения вместо заработной платы традиционно используется объем валового внутреннего продукта (ВВП), производимого на душу населения в год [12]. Такой подход, на наш взгляд, в еще большей степени переоценивает потери. ВВП это макроэкономический показатель, выражающий исчисленную в рыночных ценах совокупную стоимость конечного продукта (продукции, товаров и услуг), созданного в течение года внутри страны с использованием факторов производства, принадлежащих как данной стране, так и другим странам [14]. Очевидно, что заболевание и инвалидизация далеко не всегда сводят роль индивидуума в производстве ВВП к нулю, а кроме того, ВВП зависит не только от числа занятых в производстве, но и от увеличения производительности труда в результате научно-технического прогресса, использования более продуктивных технологий и повышения квалификации работников. Причем определить относительную значимость каждого из этих факторов довольно затруднительно. Зарубежные коллеги также предпринимают отдельные попытки оценить потери ВВП, ассоциированные с заболеваемостью и смертностью (в том числе в проектах ВОЗ), однако используют для этого более сложные эконометрические модели с большим числом входных параметров, а не только численность экономически активного населения [15]. В любом случае в зарубежных работах оценка влияния заболеваемости и смертности на ВВП обычно не используется как метод учета косвенных затрат в анализе стоимости болезни или в фармакоэкономических исследованиях.

Метод фрикционных затрат

В начале 1990-х гг. в качестве альтернативы человеческому капиталу для оценки непрямых затрат был предложен метод фрикционных затрат.

Оценка непрямых издержек с использованием этого метода основана на допущении, что сокращение производительности в результате стойкой утраты трудоспособности или преждевременной смерти происходит с момента отсутствия работника на рабочем месте до момента замещения открывшейся вакансии новым работником. Исходя из этого, непрямые затраты включают только потери производительности в так называемый

Таблица 2. Расчет потерь производительности с использованием метода фрикционных затрат [10]

Тяжесть несчастного случая (травмы)	Ключевые параметры для расчета	Формула расчета
Несчастный случай (травма) с летальным исходом	Inc,D1,FP,Pr[d],Dr[b], El[c]	Inc*FP*(D1* Pr[d])*Dr[b]*0.8
Нефатальный несчастный случай (травма)	Inc,D1,D2,Pr[d], Dr[b], El[c]	Inc*365*D3*D4

Inc (от incidence) – показатели заболеваемости и смертности по причине несчастного случая (травмы);
D1 – средний размер заработанной платы с учетом пола и возраста;
D2 – число дней ВУТ;
FP – длительность фрикционного периода;
Dr – коэффициент дисконтирования;
El – коэффициент эластичности.

«фрикционный период» и транзакционные издержки (затраты на поиск и обучение нового работника). Длительность фрикционного периода определяется ситуацией на рынке труда и/или внутренними кадровыми возможностями предприятия. В случае временной утраты трудоспособности в течение непродолжительного времени работа может быть перераспределена между другими работниками или выполнена самим работником после его возвращения на рабочее место, а, значит, косвенные издержки в этом случае включают только затраты, связанные со снижением производительности в период отсутствия работника. Таким образом, при использовании метода фрикционных издержек размер непрямых затрат будет значительно ниже в сравнении с оценкой, проведенной методом человеческого капитала [6, 8, 9].

В рекомендациях ВОЗ для оценки потерь производительности по причине несчастных случаев (травм) методом фрикционных затрат рассматривается способ проведения расчетов, приведенный в табл. 2 [10].

Как и при использовании метода человеческого капитала, для расчетов необходимо идентифицировать показатели заболеваемости и смертности (в данном случае – по причине травм), определить число дней временной утраты трудоспособности и уровень номинально начисленной заработанной платы. Однако в отличие от оценки косвенных затрат по методу человеческого капитала в данном случае следует также учесть такие параметры, как частота и длительность фрикционного периода, что вызывает ряд объективных затруднений, связанных с характеристиками работника (уровня образования, профессиональных навыков), спецификой отрасли и ситуацией на рынке труда.

Данный подход тоже имеет свои ограничения, поскольку, по мнению ряда исследователей, в основе метода лежит допущение, неподкрепленное неоклассической экономической теорией. Помимо этого, вопрос о снижении производительности труда только в течение фрикционного периода тоже является спорным, т.к. не исключено, что производительность труда нового работника будет гораздо ниже и процесс его обучения окажется достаточно длительным. Таким образом, оценка косвенных издержек методом фрикционных затрат тоже может не отражать реальной картины и недооценивать размер реальных потерь.

Метод готовности платить

Метод основан на представлении о ценности здоровья отдельного индивидуума в денежном эквиваленте и включает либо опросы населения о готовности платить за вероятное снижение риска для здоровья и жизни, либо анализ дополнительных вложений, связанных с повышенным риском для здоровья, имеющим место в реальной практике (так называемый метод условных/субъективных оценок, англ. contingent valuation). Последнее *(т.е. подсчет дополнительных вложений)* не применимо к оценке косвенных затрат в клинико-экономическом анализе из-за ограниченного набора факторов риска, относительно которых имеются подобные сведения. В большей степени этот подход используется для анализа влияния производственной среды на экономические потери в рамках отдельного предприятия. Зачастую компании не располагают системами последовательного анализа, с помощью которых можно было бы оценить экономические результаты действия различных факторов, негативно влияющих на производительность, поэтому для оценки экономических потерь используются методы математического моделирования. Концепция таких моделей обычно строится на том, что несчастные случаи и производственно обусловленные заболевания рассматриваются в качестве факторов негативного воздействия на производство. С помощью моделирования ситуации можно получить информацию об экономических потерях (прямых и косвенных), вызываемых невыходом на работу вследствие заболеваний, несчастных случаев, случаев абсентеизма/презентеизма[1]. В то же время эти модели служат инструментом управленческого звена предприятий при планировании штатов и определении необходимых мер по соблюдению требований к производственной среде и по систематическому улучшению условий труда.

Что касается опросов населения о готовности платить за снижение риска, то эта методика достаточно широко применяется в зарубежных исследованиях при проведении анализа «затраты-выгода», реже – для определения

[1] Абсентеизм – отсутствие работника на рабочем месте из-за плохого самочувствия без обращения к врачу. Презентеизм – напротив, присутствие на работе при плохом самочувствии и сниженной производительности труда.

Таблица 3. Сравнительная характеристика используемых методов оценки косвенных затрат

Название метода	Суть метода	Преимущества метода	Ограничения метода
Метод человеческого капитала	Оценка будущих потерь производительности заболеваниями или преждевременной смертью представителей экономически активной части населения, дисконтированных к настоящему моменту.	Наиболее часто применяемый метод в связи с доступностью ключевых параметров для проведения экономической оценки косвенных затрат.	Метод не учитывает возможность замещения выбывшего работника, стоимости свободного времени и других видов деятельности. ВВП, не будучи прямой производной от численности занятых и времени занятости, при использовании в расчетах дает завышенную оценку.
Метод фрикционных издержек	Оценка только краткосрочных будущих потерь производительности, т.е. в период от выбытия работника по причине его преждевременной смерти или стойкой утраты трудоспособности до момента зачисления нового работника на вакантное место.	Метод предложен как альтернативный способ измерения косвенных затрат в связи с ограничениями метода человеческого капитала.	Не используется для определения косвенных затрат на уровне пациента. Оценка затруднена в связи со сложностью идентификации ряда необходимых для расчетов параметров, таких как частота и длительность фрикционного периода.
Метод «готовности платить»	Служит инструментом управленческого звена предприятий по планированию штатов, требований к производственной среде, а также мер по систематическому улучшению условий труда.	Позволяет оценить влияние негативных факторов на производство.	Используется для оценки косвенных потерь в рамках отдельного предприятия.

порогового значения стоимости сохраненного года жизни / года качественной жизни, и совсем редко – для оценки непрямых затрат в анализе стоимости болезни или фармакоэкономическом анализе «затраты-эффективность» и «затраты-полезность». Основные проблемы этого подхода – необходимость опроса больших групп людей для получения репрезентативных результатов, а также несовершенство методики: отсутствие согласия по поводу того, кого именно следует опрашивать, сомнительность ответов на гипотетические вопросы относительно различных заболеваний, которые трудно представить себе не страдающим ими респондентам, невозможность для респондентов учесть все важные для общества последствия (например, в случае инфекционных болезней людям трудно оценить потенциальные потери, обусловленные быстрым распространением заболевания).

Все три используемых метода имеют ряд преимуществ и ограничений. Сравнительная характеристика подходов к оценке косвенных затрат представлена в табл. 3.

Выбор метода оценки косвенных затрат является важным вопросом, поскольку использование разных методов дает существенно отличающиеся друг от друга результаты.

В качестве наглядного примера приведем результаты анализа социально-экономического бремени злоупотребления алкоголем в РФ, проведенного Научно-исследовательским институтом клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РНИМУ им. Н.И. Пирогова в 2009 г. [16]. Для оценки косвенных затрат в исследовании использовались два альтернативных метода – метод человеческого капитала и метод фрикционных затрат. Полученные результаты представлены в табл. 4.

Разница в оценке величины экономического бремени в зависимости от выбранного подхода для ана-

Таблица 4. Социально-экономическое бремя злоупотребления алкоголем [16]

Вид затрат	Метод человеческого капитала		Метод фрикционных затрат	
	Затраты, руб.	Доля, %	Затраты, руб.	Доля, %
Экономическое бремя, всего	843 513 714 051	100	207 904 224 149	100
Прямые затраты	177 006 451 529	21,0	177 006 451 529	85,0
медицинские	38 399 720 036	21,7	38 399 720 036	21,7
немедицинские	138 606 731 493	78,3	138 606 731 493	78,3
Косвенные затраты	666 507 262 522	79,0	30 897 772 620	15,0
Потери от преждевременной смертности трудоспособного населения по причине соматической патологии, этиологически связанной с употреблением алкоголя	649 499 842 321	97,5	13 890 352 419	45,0
Производственные потери по причине временной нетрудоспособности	17 007 420 201	2,5	17 007 420 201	55,0

Таблица 5. **Объем непрямых затрат, обусловленных заболеваемостью и смертностью в Нидерландах, по данным оценки методом человеческого капитала и методом фрикционных затрат, млрд гульденов [6]**

Причина непрямых затрат	Метод фрикционных затрат		Метод человеческого капитала
	1988 г.	1990 г.	1988 г.
Отсутствие на рабочем месте	9,2	11,6	23,8
Утрата трудоспособности	0,15	0,2	49,1
Смертность	0,15	0,2	8
Всего	9,5	12,00	80,9

лиза косвенных затрат составляет 653,6 млрд руб. Как нетрудно заметить, структура экономического бремени тоже сильно варьирует в зависимости от метода оценки:

- при использовании метода человеческого капитала доля косвенных затрат в структуре экономического бремени оказалась равной 79,02 %, а на прямые медицинские и немедицинские затраты пришлось чуть больше 20 %;
- при использовании метода фрикционных затрат, напротив, доля прямых затрат составила более 85 % экономического бремени, тогда как доля косвенных затрат – менее 15 %.

Другой иллюстрацией, отражающей разницу в получаемых результатах, могут послужить данные исследования M.A. Koopmanschap с соавт. [6]. Они проводили оценку непрямых затрат, связанных со смертностью и заболеваемостью в Нидерландах, используя два методологических подхода: метод человеческого капитала и метод фрикционных затрат[1].

Несмотря на то что полученные результаты сильно разнятся, использование указанных методов не является взаимоисключающим, поскольку при отсутствии на сегодняшний день унифицированной методики сочетанное их применение позволяет оценить косвенные затраты по минимальному и максимальному сценарию и определить границы косвенных потерь.

Из-за отсутствия согласованной унифицированной методики бóльшая часть национальных руководств по экономической оценке технологий здравоохранения либо не рекомендует учитывать косвенные затраты, либо представлять их отдельно от прямых затрат [17].

Следует отметить, что интерес к оценке косвенных затрат, обусловленных заболеваемостью и смертностью, проявляют не только экономисты, работающие в системе здравоохранения, но и специалисты по экономике труда, и демографы. Несмотря на различия в терминологии, иногда затрудняющие взаимопонимание различных специалистов, их подходы в целом близки: обсуждаются в основном методики, базирующиеся на теории человеческого капитала, и оценки размеров социальных выплат в случаях ущерба жизни и здоровью (вариант метода условных/субъективных оценок) [18–20].

Резюмируя изложенное, можно сделать следующие выводы:

Для определения косвенных потерь необходимо выработать единую методику их оценки.

Существующие подходы к измерению косвенных затрат имеют свои преимущества и ограничения, и выбор метода зависит от целей, задач, и перспектив исследования.

В заключение необходимо отметить, что оценка косвенных затрат является неотъемлемой составляющей анализа экономического бремени заболеваний. Несмотря на отсутствие единых подходов к их определению, невозможно игнорировать существенный вклад косвенных потерь в бремя болезни. На сегодняшний момент представляется оптимальным использование комплексного подхода для оценки непрямых затрат с применением как метода человеческого капитала, так и метода фрикционных затрат, поскольку у разной целевой аудитории могут быть разные предпочтения и это позволяет определить границы косвенных потерь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безруков Н.С., Полянская Е.В. Экономическая оценка потерь общественного здоровья как фактор развития человеческого капитала. Вестник ТОГУ. 2009; 1(12): 57–64.
2. Прохоров Б.Б., Горшкова И.В., Шмаков Д.И., Тарасова Е.В. Общественное здоровье и экономика. URL: http://www.ecfor.ru/index.php?pid=books/proh04
3. Клинико-экономический анализ / Под ред. П.А. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 778 с.
4. Healthcarecost, quality, andoutcomes. ISPOR book of terms. 2003; 50–51.
5. Bengt L. How to calculate indirect costs in economic evaluations. Pharmacoeconomics. 1998 Jan; 13 (1 Pt 1): 1–7.
6. Koopmanschap M., Rutten F., van Ineveld M., van Roijen L. The friction cost method for measuring indirect costs of disease. Journal of Health Economics. 1995; 14: 171–189.
7. Koopmanschap M., Rutten F. A practical guide for calculating indirect costs of disease. Pharmacoeconomics. 1996 Nov; 10 (5): 460–466.
8. Johannesson M, Karlsson G. The friction cost method: A comment. Journal of Health Economics. 1997; 16: 249–255.
9. Werner B., Brouwer F. Koopmanschap M. The friction-cost method. Pharmacoeconomics. 2005; 23 (2): 105–111.

[1] Эта работа являет собой первый пример использования метода фрикционных затрат для оценки косвенных расходов, обусловленных нарушениями состояния здоровья населения.

10. Polinder S., Toett H., Panemann M., Beek E. Methodological approaches for CEA and CUA of injury prevention measures. World Health Organization, 2011.
11. Корицкий А.В. Истоки и основные положения теории человеческого капитала. Креативная экономика. 2007; 5 (№5): 3–10. – http://www.creativeconomy.ru/articles/3476/
12. Кузнецов В.С., Гузюкина Т.В., Орлова Э.Р. и др. Оценка экономической эффективности новых способов профилактики, диагностики, лечения и медико-социальной реабилитации: Методические рекомендации. – М., 1987. – 70 с.
13. Приказ Минэкономразвития России №192, Минздравсоцразвития России №323н, Минфина России №45н, Росстата №113 от 10.04.2012 «Об утверждении Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения».
14. Райзберг Б. А., Лозовский Л. Ш., Стародубцева Е. Б. Современный экономический словарь. 5-е изд., перераб. и доп. М.: ИНФРА-М, 2007. – 495 с.
15. Abegunde D., Stanciole A. An estimation of the economic impact of chronic noncommunicable diseases in selected countries. WHO working paper. WHO. 2006. http://www.who.int/chp/working_paper_growth%20model29may.pdf
16. Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Ивахненко О.И., Цфасман Ф.М. Социально-экономическое бремя злоупотребления алкоголем в России в 2009 году. Отчет. [неопубл.].
17. Pharmacoeconomic Guidelines Around The World. http://www.ispor.org/peguidelines/index.asp
18. Прохоров Б.Б., Шмаков Д.И. Оценка стоимости статистической жизни и экономического ущерба от потерь здоровья. Проблемы прогнозирования. 2002; № 3: 125–135.
19. Корчагин В.П. Экономическая оценка медико-демографической ситуации. Экономика здравоохранения. 1998; № 2: 37–43.
20. Корчагин В.П., Нарожная В.Л. Экономическая оценка ущерба от людских потерь. Проблемы прогнозирования. 1998;. № 5: 11–19.

Сведения об авторах:

Ивахненко Оксана Игоревна

научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХ и ГС

Авксентьева Мария Владимировна

заместитель директора Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХ и ГС, профессор кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д-р мед. наук

Максимова Людмила Валерьевна

руководитель отдела международного сотрудничества и стратегического развития АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении», канд. эконом. наук

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 88
Телефон: +7 (495) 545-0927
E-mail: festa11@yandex.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Methodology

Methods for Estimating Indirect Costs in Health Technology Assessment

O.I. Ivahnenko, M.V. Avxentyeva, L.V. Maximova

Public health is a key component of national economic development. Since every case of sickness, temporary or permanent disability and premature death ultimately results in financial losses for the state, it is very important to establish unified methods for estimating the loss of "health capital" in its monetary equivalent both as direct costs and as indirect losses. In this article we analyze the existing methods for estimating indirect costs.

KEYWORDS: indirect costs, "human capital" method, "frictional costs" method, "willingness to pay" measures.

Доверительные бутстреп-интервалы для инкрементного показателя клинико-экономической эффективности медицинских технологий

А.Н. Симонов[1], О.Ю. Реброва[2]

[1] Научный центр психического здоровья Российской академии медицинских наук, Москва, Россия

[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

При анализе эффективности затрат, позволяющем сравнивать клинико-экономическую эффективность двух методов лечения, обычно необходимо рассчитывать инкрементный показатель клинико-экономической эффективности (ICER).Для корректных статистических выводов недостаточно получить точечную оценку данного показателя, необходимо также строить доверительные интервалы. В статье описываются три метода построения доверительных интервалов для ICER: методы Fieller, Taylor (дельта) и бутстреп. Приведены численные примеры. Сделан вывод о том, что метод бутстреп является наиболее универсальным.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бутстреп, доверительный интервал, инкрементный показатель, клинико-экономический анализ, метод Fieller, метод Taylor (дельта-метод).

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы во всем мире наблюдается возрастающий интерес к проблемам экономической оценки эффективности лечения *(cost-effectiveness analysis, CEA)* [1–5], что объясняется как повышением стоимости медицинской помощи в целом, так и появлением альтернативных методов лечения одного и того же заболевания, имеющих не только разную клиническую эффективность, но и разную стоимость. При проведении анализа эффективности затрат, позволяющего сравнивать клинико-экономическую эффективность двух методов лечения, часто необходимо рассчитать инкрементный показатель (отношение) клинико-экономической эффективности *(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)*, который определяется следующим образом:

$$ICER \equiv R = \frac{\mu_{C_1} - \mu_{C_0}}{\mu_{E_1} - \mu_{E_0}} = \frac{\mu_{\Delta C}}{\mu_{\Delta E}} \qquad (1)$$

где μ – истинное среднее значение цены *(C)* и эффективности *(E)* методов лечения 1 (исследуемого) и 0 (контрольного, референтного), соответственно. Для удобства изложения введем обозначение $ICER \equiv R$.

Поскольку истинные значения этих средних, принадлежащих генеральной совокупности, неизвестны, то R оценивают на основе выборочных данных, соответствующих группам вмешательства:

$$\widehat{R} = \frac{\overline{C}_1 - \overline{C}_0}{\overline{E}_1 - \overline{E}_0} = \frac{\Delta\overline{C}}{\Delta\overline{E}} \qquad (2),$$

где

$$\overline{C}_1 = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} C_{1i}, \overline{C}_0 = \frac{1}{m}\sum_{i=1}^{m} C_{0i} \text{ и } \overline{E}_1 = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} E_{1i}, \overline{E}_0 = \frac{1}{m}\sum_{i=1}^{m} E_{0i}$$

– выборочные средние значения цены и эффективности соответствующих групп вмешательства объемом n и m, соответственно.

Формула (2) дает точечную оценку $\widehat{ICER} = \widehat{R}$ истинного значения величины $ICER = R$ на основе выборочных данных. Для корректных статистических выводов недостаточно получить точечные оценки исследуемых выборочных параметров, необходимо также изучить распределение полученных оценок, оценить статистическую точность этих оценок, построить доверительные интервалы или протестировать статистические гипотезы, и только на этом основании делать выводы.

В то же время очевидно, что распределение отношения

$$\widehat{R} = \frac{\overline{C}_1 - \overline{C}_0}{\overline{E}_1 - \overline{E}_0}$$

существенно зависит от вида распределений, которым подчиняются случайные величины $\overline{C}_0$, $\overline{C}_1$, $\overline{E}_0$ и $\overline{E}_1$ от области их определения, а также от значений параметров этих распределений. Например, известно,

что функция распределения $f(R)$ в случае, когда $\overline{C}_0$, $\overline{C}_1$, $\overline{E}_0$ и $\overline{E}_1$ распределены нормально, представляет собой смесь нестандартного бимодального распределения с распределением Коши и в общем случае не имеет моментов [6, 7]. Как следствие, при использовании классических подходов получить какие-либо оценки интересующих статистик и сделать корректные статистические выводы, т.е. построить доверительные интервалы или проверить статистические гипотезы, представляется довольно сложной задачей. Существует несколько альтернативных подходов к решению этих проблем [8], среди которых наиболее значимые – метод Филлера *(Fieller)* [9–11], дельта-метод, известный также как метод Тейлора *(Taylor)* [12], и бутстреп-метод [13, 14]. Рассмотрим их.

МЕТОД ФИЛЛЕРА (FM)

Границы доверительного интервала (ДИ) для ICER по методу Филлера вычисляют на основе следующей формулы:

$$(R_L, R_U) = \frac{\left(\Delta\overline{C}\Delta\overline{E} - t^2_{\alpha/2,n+m-1}\upsilon_{\Delta C\Delta E}\right) \pm \left\{\left(\Delta\overline{C}\Delta\overline{E} - t^2_{\alpha/2,n+m-1}\upsilon_{\Delta C\Delta E}\right)^2 - \left(\Delta\overline{E}^2 - t^2_{\alpha/2,n+m-1}\upsilon_{\Delta E\Delta E}\right)\left(\Delta\overline{C}^2 - t^2_{\alpha/2,n+m-1}\upsilon_{\Delta C\Delta C}\right)\right\}^{\frac{1}{2}}}{\Delta\overline{E}^2 - t^2_{\alpha/2,n+m-1}\upsilon_{\Delta E\Delta E}} \quad (3)$$

где

$\upsilon_{\Delta E\Delta E} = \frac{1}{n}\frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}\left(E_{1i} - \overline{E_{1i}}\right)^2 + \frac{1}{m}\frac{1}{m-1}\sum_{i=1}^{m}(E_{0i} - \overline{E_{0i}})$ – дисперсия выборочного среднего $\Delta\overline{E}$;

$\upsilon_{\Delta C\Delta C} = \frac{1}{n}\frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}\left(C_{1i} - \overline{C_{1i}}\right)^2 + \frac{1}{m}\frac{1}{m-1}\sum_{i=1}^{m}(C_{0i} - \overline{C_{0i}})$ – дисперсия выборочного среднего $\Delta\overline{C}$;

$\upsilon_{\Delta\overline{C}\Delta\overline{E}} = \frac{1}{N}\frac{1}{N-1}\sum_{i=1}^{N}\left(C_{1i} - \overline{C_1}\right)\left(E_{1i} - \overline{E}_{1i}\right) + \frac{1}{m}\frac{1}{m-1}\sum_{i=1}^{m}(C_{0i} - \overline{C_0})$ – ковариация $\Delta\overline{C}$ и $\Delta\overline{E}$;

$t_{\alpha/2,n+m-1}$ (100 * α / 2) %-й квантиль t-распределения с n + m - 1 степенями свободы;

RL, RU – нижняя и верхняя границы интервала, в который с заданной вероятностью 100 * (1 - α / 2) % попадает истинное значение коэффициента *R*, соответственно.

Для существования замкнутого доверительного интервала (R_L, R_U) необходимо, чтобы знаменатель в (3) отличался от нуля при уровне значимости α, т.е. чтобы выполнялось условие

$$\frac{\Delta\overline{E}^2}{\upsilon_{\Delta E\Delta E}} > t^2_{\alpha}$$

Кроме того, подкоренное выражение не должно быть отрицательным. Указанные условия являются ограничениями данного метода.

ДЕЛЬТА-МЕТОД (DM, МЕТОД ТЕЙЛОРА)

Приближенные доверительные интервалы для *ICER* в дельта-методе строятся на основе формулы:

$$\left(R_L, R_U\right) = \widehat{R} \pm t_{\alpha/2,n+m-1}\left|\widehat{R}\right|\sqrt{\left(\frac{\upsilon_{\Delta E\Delta E}}{\Delta\overline{E}^2} + \frac{\upsilon_{\Delta C\Delta C}}{\Delta\overline{C}^2} - 2\frac{\upsilon_{\Delta C\Delta E}}{\Delta\overline{C}\Delta\overline{E}}\right)} \quad (4),$$

где все обозначения прежние.

Данный метод является параметрическим, т.е. числитель и знаменатель отношения, для которого строят ДИ, должны быть распределены по нормальному закону. Кроме того, дисперсия отношения вычисляется в результате разложения в ряд и имеет приближенное значение.

БУТСТРЕП-МЕТОД (BOOTSTRAP, BM)

Суть бутстреп-метода состоит в том, что, располагая лишь одной экспериментальной выборкой, мы можем на ее основании генерировать необходимое число других выборок, адекватных тем, которые в реальных условиях можно было бы получить случайным образом[1]. Доказано, что распределение таких выборок является наилучшей оценкой реального распределения для большинства статистик [14].

Алгоритм бутстрепа состоит из следующих шагов:

1-й шаг – из исходной выборки извлекается большое число (обычно несколько тысяч выборок, обозначим их количество буквой *B*) случайных выборок того же объема, что и исходная; в результате получаем массив бутстреп-выборок объемом *B*.

2-й шаг – для каждой из таких бутстреп-выборок вычисляется интересующая исследователя бутстреп-статистика: в нашем случае это величина *ICER**, или R* (звездочкой будем отмечать любые величины, полученные при помощи бутстрепа).

3-й шаг – на основе полученного массива *R** объемом B строятся гистограммы, вычисляется дисперсия, строятся доверительные интервалы и делаются статистические выводы.

Полученные таким образом бутстреп-гистограммы можно использовать для оценки функции распределения $f(R)$. В этом случае для проверки нулевой гипотезы о том, что бутстреп-распределение *R** принадлежат совокупности с нормальным распределением, можно использовать критерии Колмогорова-Смирнова и χ^2 при α = 0,05 [15].

Если гистограммы распределения полученных бутстреп-коэффициентов *R** статистически не отличаются от нормального распределения, то в этом случае для любой статистики можно строить бутстреповские доверительные интервалы по формуле:

$$(R_L, R_U) = [R - z_{\alpha/2}\sigma^*, R + z_{\alpha/2}\sigma^*] \quad (5),$$

где *R* – среднее,

$z_{\alpha/2}$ – 100 * α / 2 %-я точка нормального распределения,

σ^* – стандартное отклонение, полученное из бутстреп-распределения.

Кроме того, для бутстреп-выборок *R** можно строить непараметрические процентильные доверительные интервалы, не требующие расчета стандартных отклонений:

$$(R_L, R_U) = \left[R - q^*_{1-\frac{\alpha}{2}}, R - q^*_{\frac{\alpha}{2}} \right] \quad (6)$$

где $q^*_{\frac{\alpha}{2}}$ · 100 * α / 2 % бутсреповский процентиль.

[1] В процедуре бутстрепа для генерации бутсреп-выборок используется метод Монте-Карло как один из приемов в многошаговой процедуре бутстрепа. Бутстреп может выполняться и без метода Монте-Карло, если исходная выборка небольшая.

Ниже приведен реализованный нами численный пример построения доверительных интервалов для R с помощью всех перечисленных методов. Расчеты проводились с использованием MS Excel.

ЧИСЛЕННЫЕ ПРИМЕРЫ ПОСТРОЕНИЯ ДОВЕРИТЕЛЬНЫХ ИНТЕРВАЛОВ

Рассмотрим приведенные в табл. 1 данные, полученные в некотором эксперименте для двух групп: опытной объемом 6 и контрольной объемом 4. Выборочное значение величины *R*, вычисленное по данным табл. 1, равно 0,855. Как было отмечено выше, это выборочное значение *R* является лишь точечной оценкой его истинного значения, которое неизвестно, но находится с заданной вероятностью (обычно 95 %) в доверительном интервале, построенном на основе выборочных данных.

Таблица 1. **Выборочные данные эффекта и стоимости лечения для двух групп сравнения**

Исходная выборка						ΔC	ΔE	R
Опытная группа (1)			Контрольная группа (0)					
№ объекта	Эффект (E_1)	Стоимость (C_1)	№ объекта	Эффект (E_0)	Стоимость (C_0)			
1	220	9000	1	120	7400	83,3	97,5	0,855
2	240	6500	2	130	8000			
3	200	8500	3	140	7500			
4	250	9500	4	160	8300			
5	340	6800						
6	160	7000						
Среднее	235	7883,3	Среднее	137,5	7800			

БУТСТРЕПОВСКИЕ ДОВЕРИТЕЛЬНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ ДЛЯ ВЕЛИЧИНЫ ICER

Реализация метода бутстрепа на основе данной выборки состоит в том, что из опытной и контрольной групп независимо извлекаются простые случайные выборки с возвращением, и на основе этих выборок рассчитывается величина *R**. Общее число таких бустреповских статистик определяется по формуле:

$B = C_n^{2n-1} C_m^{2m-1} = C_6^{11} C_4^7 \, C_6^{11} C_4^7 = 462 \cdot 35 = 16170$,

где *n* – объем опытной группы, *m* – объем контрольной группы, *C* – комбинаторное число сочетаний.

Ясно, что количество уникальных бутстреповских статистик быстро возрастает с ростом объемов исходных выборок, поэтому обычно ограничиваются несколькими тысячами бутстреповских выборок и соответствующих им бутстреповских статистик.

Таблица 2. **Пример реализации трех первых и B-й бутстреповских выборок и вычисление по ним бутстреповских статистик ΔC*, ΔE* и R***

						ΔC*	ΔE*	R*
Bootstrap 1								
5	340	6800	1	120	7400	325,0	113,3	2,9
4	250	9500	2	130	8000			
4	250	9500	2	130	8000			
1	220	9000	3	140	7500			
6	160	7000						
2	240	6500						
Bootstrap 2								
2	240	6500	2	130	8000	−358,3	122,5	−2,9
3	200	8500	3	140	7500			
5	340	6800	3	140	7500			
5	340	6800	3	140	7500			
3	200	8500						
2	240	6500						
Bootstrap 3								
6	160	7000	3	140	7500	75,0	90,0	0,8
2	240	6500	3	140	7500			
5	340	6800	1	120	7400			
6	160	7000	3	140	7500			
3	200	8500						
4	250	9500						
Bootstrap B								
6	160	7000	3	140	7500	−1 008,3	73,3	−13,8
6	160	7000	3	140	7500			
2	240	6500	1	120	7400			
2	240	6500	4	160	8300			
2	240	6500						
2	240	6500						

Табл. 2 демонстрирует практическую реализацию алгоритма бутстреп. Как видно из этой таблицы, в бутстреповских выборках содержатся те же данные, что и в исходной выборке, но в разных сочетаниях.

Гистограмма распределения R^*_i, полученных с помощью этого алгоритма и приведенная на рис. 1, имеет симметричную форму, похожую на нормальное распределение. Действительно, критерии Колмогорова-Смирнова и χ^2 при α = 0,05 показали, что распределение величин R^*_i статистически не отличается от нормального распределения.

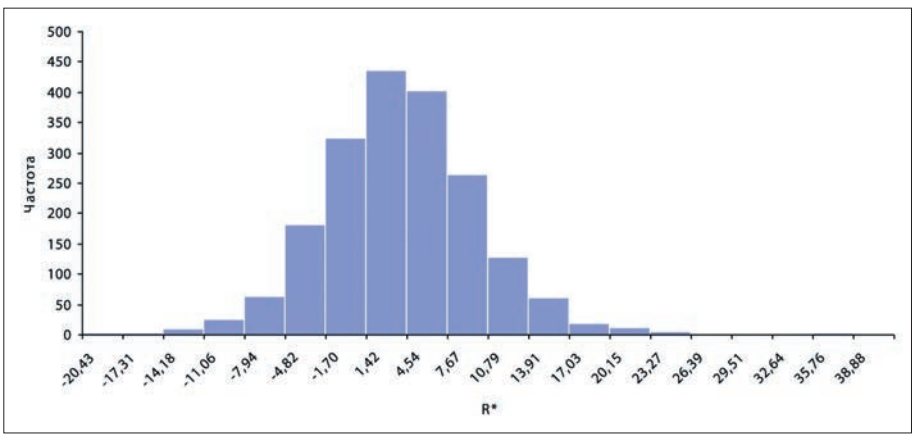

Рис. 1. **Гистограмма распределения бутстреповских статистик R^*_i**

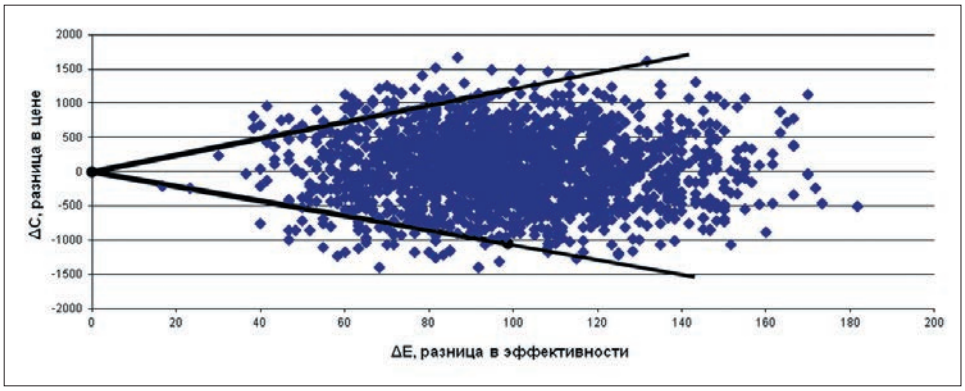

Рис. 2. **Диаграмма рассеяния бутстреповских значений ΔC*, ΔE*. Границы 95 %-х бутстреповских доверительных интервалов для R лежат на прямых на равном удалении от точки их пересечения.**

Таблица 3. 95 %-е доверительные интервалы, построенные разными методами

Метод	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	Длина ДИ
Fieller	–12,62	16,93	29,55
Taylor	–14,66	16,37	31,03
Бутстреп параметрический	–10,37	12,60	22,98
Бутстреп непараметрический (персентильный)	–10,51	12,68	23,19

На рис. 2 приведена диаграмма рассеяния бутстреповских значений *ΔC**, *ΔE** и 95 %-е бутстреповские доверительные интервалы для *R*.

Доверительные интервалы по методу Филлера и дельта-методу рассчитывали на основе формул (3) и (4), используя исходные данные из табл. 1. В табл. 3 приведены значения всех 95 %-х доверительных интервалов для истинного значения *R*, полученного на основе исходной выборки. Как видно из этой таблицы, несмотря на принципиально разные методы вычисления доверительных интервалов, их величины достаточно близки друг к другу.

Метод бутстреп – непараметрическая альтернатива классическим параметрическим и непараметрическим методам. Он предназначен для построения распределений любых статистик (коэффициента корреляции, коэффициентов регрессии и т.д.) и конструирования для этих статистик доверительных интервалов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе исходной выборки, пусть даже малой по объему, можно построить различными независимыми методами близкие по величине доверительные интервалы для какой-либо статистики (в данном случае *ICER*). В то же время необходимо иметь в виду, что на практике могут встречаться выборки, по которым невозможно построить достаточно узкие или вообще замкнутые доверительные интервалы. Наиболее универсальным из рассмотренных методов (*Fieller*, дельта, бутстреп) является последний, поскольку он имеет минимум ограничений.

ЛИТЕРАТУРА

1. van Hout B.A., Al M.J., Gordon G.S., et al. Costs, effects and C/E ratios alongside a clinical trial. Health Economics, 1994; 3: 309–319.
2. O'Brien B.J., Drummond M.F., Llabelle B.J., et al. In search of power and significance: issues in the design and analysis of stochastic cost-effectiveness studies in health care. Medical Care, 1994; 32: 150–163.
3. Briggs A.H., Wonderling D.E., Mooney C.Z. Pulling cost-effectiveness analysis up by its bootstrap: a non-parametric approach to confidence interval estimation. Health Economics, 1997; 6: 327–340.
4. Briggs A.H., Fenn P. Confidence intervals or surfaces? Uncertainty on the cost-effectiveness plane. Health Economics, 1998; 7: 723–740.
5. Briggs A.H., Mooney C.Z., Wonderling D.E. Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and nonparametric techniques using Monte-Carlo simulation. Statistics in Medicine, 1999; 18: 3245–3262.
6. Marsaglia G. Ratios of normal variables and ratios of sums of uniform variables. Journal of the American Statistical Association, 1965; 60: 193–204.
7. Marsaglia G.Ratios of normal variables. Journal of Statistical Software, 2006; 16 (4): 1–10.
8. Franz V.H. Ratios: A short guide to confidence limits and proper use. arXiv:0710.2024v1 of Statistics, 2007; 7: 1–26.
9. Fieller E.C. The biological standardisation of insulin. Journal of the Royal Statistical Society (Supplement). 1940; 1: 1–54.
10. Fieller E.C. Some problems in interval estimation. Journal of the Royal Statistical Society, 1954; B16 (2): 175–185.
11. Fieller E.C. The distribution of the index in a bivariate normal distribution. Biometrika, 1932; 24 (3–4): 428–440.
12. HersonJ. Fieller's Theorem vs. the Delta for significance intervals for ratios. J. Statist. Comput. Simul., 1975; 3: 255–274.
13. Efron B. Bootstrap methods: Another look at the jackknife. AnnalsofStatistics, 1979; 7: 1–26.
14. Диаконис П., Эфрон Б. Статистические методы с интенсивным использованием ЭВМ. URL: http://www.boot-strap.spb.ru/page.php?id=20
15. Афифи А., Эйзен С. Статистический анализ. Подход с использованием ЭВМ. – М.: Мир, 1982. – С. 77–80.

Сведения об авторах:

Симонов Анатолий Никифорович

руководитель Лаборатории доказательной медицины и биостатистики научного центра психического здоровья РАМН, канд. биол. наук

Адрес для переписки:

115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34
Телефон: +7 (909) 699-5692
E-mail: anatoly.simonov@psychiatry.ru

Реброва Ольга Юрьевна

профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 88
Телефон: +7 (495) 545-0927
E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Methodology

Confidence Bootstrap Intervals for Clinical Economical Estimates

A.N. Simonov[1], O.Yu. Rebrova[2]

Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) is often calculated in cost-effectiveness analysis of two methods of treatment. To make correct inferenceit is not enough to get the point estimate of the ratio, confidence intervals should also be constructed. Three methods for constructing confidence intervals for the ICER are described in the article – methods by Fieller, by Taylor (delta) and the bootstrap. Numerical examples are given. It is concluded that the bootstrap method is the most versatile.

KEYWORDS: bootstrap, confidence interval, incrementalcost-effectiveness ratio, clinical and economic analysis, Fieller, Taylor, delta method.

Клинико-экономические аспекты ранней диагностики и радикального лечения рака простаты

С.К. Яровой[1, 2], М.В. Авксентьева[3, 4], Н.Г. Москалева[2], Э.Я. Ромазанов[2]

[1] ГБУЗ «Городская клиническая больница № 57» Департамента здравоохранения г. Москвы

[2] ФГБУ «Научно–исследовательский институт урологии» Минздрава РФ

[3] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Россия

[4] Центр оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

В статье проанализирована экономическая эффективность московской программы «Целевая диспансеризация мужского населения по выявлению заболеваний предстательной железы». Проведен частотный анализ использования различных услуг (методов обследования и радикального лечения) в рамках выполнения данной программы и оценены трудозатраты на выявление пациентов, страдающих раком простаты и подлежащих радикальному лечению в зависимости от стадии заболевания. В целом затраты на выявление одного пациента, подлежащего радикальному лечению рака простаты в рамках названной программы, высоки и соизмеримы с трудозатратами на непосредственно оказание специализированной урологической помощи этим пациентам.
Статья дополнена анализом возможных путей оптимизации затрат.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак предстательной железы, алгоритм ранней диагностики, радикальное лечение рака простаты, клинико-экономический анализ.

ВВЕДЕНИЕ

В 2002 г. приказом Комитета здравоохранения г. Москвы №50 была утверждена программа «Целевая диспансеризация населения Москвы», направленная на раннее выявление социально значимых заболеваний и включающая в качестве одного из разделов подпрограмму «Целевая диспансеризация мужского населения по выявлению заболеваний предстательной железы». Задачей этой подпрограммы (обозначаемой далее – Программа) явилась ранняя диагностика заболеваний предстательной железы, в первую очередь – рака простаты как наиболее социально значимого нарушения у мужчин в возрасте старше 50 лет [1, 2]. Однако сама по себе диагностика, пусть и ранняя, не самодостаточна, но подразумевает возможность назначения специфического лечения, а ранняя диагностика – повышение эффективности этого лечения. В случае с раком простаты смысл ранней диагностики очевиден – это возможность условного излечения пациента от злокачественного новообразования, что осуществимо только при радикальном лечении на ранних стадиях. Излечение считается «условным», так как рецидивы рака простаты возможны даже на очень поздних сроках после операции или лучевой терапии.

Дополнительным, но очень важным является социальный аспект – возможность полной реабилитации и возвращения пациента к трудовой деятельности, что в большинстве случаев достижимо лишь при активном лечении на ранних стадиях рака простаты [3]. Поэтому, рассматривая экономическую сторону Программы, целесообразно не только рассчитывать стоимость выявления среднестатистического больного раком простаты, но и оценивать экономическую эффективность поиска потенциально излечимых пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Первый этап исследования включал оценку данных комплексного обследования проведенного в рамках программы «Целевая диспансеризация населения Москвы» [4].

На втором этапе была оценена реальная клиническая практика в части оказания специализированной урологической (онкоурологической) помощи больным раком простаты за 2009–2011 гг. по данным Департамента здравоохранения г. Москвы и Городской клинической урологической больницы № 47 (всего 3524 больных).

Алгоритм обследования в рамках Программы

Для унификации последовательности и объема исследований в рамках Программы был создан алгоритм диагностики, учитывающий неполную укомплектованность городской системы здравоохранения врачами-

урологами амбулаторного звена, а также ограниченную материально-техническую базу городских поликлиник и стационаров. Ключевым исследованием в данном алгоритме явилось определение уровня общего простат-специфического антигена (ПСА) у мужчин старше 50 лет, обратившихся за амбулаторной медицинской помощью в поликлинику. После оценки уровня этого онкомаркера пациент направляется на прием к урологу, который принимает решение о необходимости и объеме дальнейших диагностических мероприятий. При выявлении **нормальных значений ПСА** у больного его дальнейшее обследование проводится только в случае наличия жалоб, характерных для заболеваний простаты. Если больной жалоб не предъявляет, то врач-уролог делает заключение, что «заболеваний простаты не выявлено».

При наличии жалоб у пациента обследование направлено прежде всего на выявление инфравезикальной обструкции и в обязательном порядке включает пальцевое ректальное исследование, опрос пациента по шкале IPSS, ультразвуковое сканирование мочевого пузыря и простаты. Также при необходимости назначают следующие лабораторные исследования: общий анализ мочи, анализ секрета предстательной железы, бактериологические исследования мочи и секрета простаты с последующим определением чувствительности выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам. В результате комплексного обследования либо устанавливается диагноз (аденома простаты, простатит), либо дается заключение «заболеваний простаты не выявлено».

В случае выявления **повышенного уровня ПСА** (>4 нг/мл), указывающего на высокий риск рака простаты, больному рекомендуется полифокальная биопсия предстательной железы. Результаты последней позволяют поставить 3 принципиальных диагноза: рак простаты, аденома простаты, простатит.

Пациентов, у которых по данным биопсии предстательной железы не был выявлен рак, включали в группу риска. Таких больных повторно обследовали через 6 месяцев в объеме: пальцевое ректальное исследование, определение уровня общего и свободного ПСА, ТРУЗИ. При диагностировании повышенного уровня ПСА и отклонений в одном из выполненных исследований пациентам повторно выполнялась полифокальная биопсия простаты.

Частотный анализ

Для оценки экономической эффективности данного диагностического алгоритма, помимо описания методик, необходимы данные о частоте применения различных методов обследования и лечения.

Нами выполнен частотный анализ применения указанных методик исследования и радикального лечения рака простаты в г. Москве в 2009–2011 гг. В качестве источника информации использовались ежегодные конъюнктурные обзоры по урологической службе Москвы, ежегодные отчеты по диспансеризации мужского населения по раннему выявлению заболеваний предстательной железы, материалы подготовки Коллегии Департамента здравоохранения г. Москвы о состоянии и мерах по улучшению урологической службы г. Москвы за 2009–2011 гг. [5].

Оценка экономической эффективности

В связи с тем, что тарифы на медицинские услуги неоднократно менялись за период выполнения программы, была проведена оценка ее экономической эффективности с использованием условных единиц трудозатрат (УЕТ).

Расчет затрат проводился в условных единицах трудозатрат в соответствии с «Реестром медицинских услуг с указанием условных единиц трудозатрат» (рабочий актуализированный вариант 2007 г. Приложение 1 к Номенклатуре работ и услуг в здравоохранении, http://www.rspor.ru).

Для расчетов использовались следующие коды услуг и УЕТы.

Осмотр врача-уролога (B01.053.01): УЕТ врача 0,8, УЕТ медицинской сестры 0,8.

Биопсия простаты (A11.21.005): УЕТ врача 6,0, УЕТ медицинской сестры 15,0.

Гистологическое исследование биоптата (A08.31.015 – Гистологическое исследование препарата опухолей, опухолеподобных образований мягких тканей): УЕТ врача 3,0, УЕТ медицинской сестры 2,0.

Исследование уровня простат-специфического антигена (ПСА) (A09.05.135): УЕТ врача 3,5, УЕТ медицинской сестры 12,0.

Ультразвуковое сканирование простаты (A04.21.001): УЕТ врача 2,0, УЕТ медицинской сестры 2,0.

Общий анализ крови (B03.016.03 – общий (клинический) анализ крови развернутый): УЕТ врача 1,2, УЕТ медицинской сестры 1,4.

Биохимический анализ крови (в клинике урологии минимально необходимы следующие показатели: креатинин, мочевина, калий, натрий), в Реестре B03.016.04 – анализ крови биохимический общетерапевтический: УЕТ врача 0,3, УЕТ медицинской сестры 2,1.

Коагулограмма (B03.005.06): УЕТ врача 1,0, УЕТ медицинской сестры 0,3.

Общий анализ мочи (B03.016.06 – анализ мочи общий): УЕТ врача 0,5, УЕТ медицинской сестры 0,9.

Реакция Вассермана (A12.06.011): УЕТ врача 0,1, УЕТ медицинской сестры 1,1.

Анализ крови на ВИЧ (B03.014.01 – комплекс исследований при подозрении на инфицирование вирусом иммунодефицита человека): УЕТ врача 3,0, УЕТ медицинской сестры 3,0.

Анализ крови на вирусные гепатиты (B03.016.08 – комплекс исследований для оценки повреждения клеток печени): УЕТ врача 0,5, УЕТ медицинской сестры 0,8.

Суть исследования состоит в оценке трудозатрат на выявление одного потенциально излечимого пациента, страдающего раком предстательной железы (метод «затраты/эффективность»). Оценка проводилась на основании указанного Реестра и данных о частоте применения того или иного метода обследования и радикального лечения рака простаты (см. раздел «Частотный анализ»).

Показатель «затраты/эффективность» (CER) рассчитывался по формуле:

CER = C / Ef, где

C – величина трудозатрат на выявление (в рамках Программы) одного больного раком предстательной железы (вне зависимости от стадии заболевания, операбельности и т д.; равнялась 578,9 УЕТ врача и 1526,3 УЕТ медицинской сестры, по данным первой части исследования [4]);

Ef – вероятность достижения эффекта программы по различным критериям (выявление рака в определенной стадии заболевания, проведение радикального лечения, достижение пятилетней выживаемости при выполнении этих методик).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первоначально необходимо рассмотреть распределение больных, страдающих раком предстательной железы, в зависимости от стадии процесса. Наличие рака простаты у всех включенных в анализ пациентов подтверждалось гистологически. Наименьшая доля больных была выявлена в I стадии – 13 % (рис. 1) Доли выявленных во II и IV стадий заболевания оказались соизмеримы и составили 26 % и 22 %, соответственно. Наиболее часто встречались пациенты с III стадией рака предстательной железы – 39 %.

Исходя из полученных результатов и зная средние трудозатраты на выявление одного случая рака простаты (578,9 УЕТ врача, 1526,3 УЕТ м/с), можно рассчитать трудозатраты на выявление одного пациента с заданной стадией заболевания (табл. 1). Поиск пациента с I стадией рака простаты требует 4453,1 УЕТ врача и 11740,1 УЕТ м/с. При выявлении больных, имеющих II и IV стадии заболевания, трудозатраты составляют, соответственно, 2226,5 УЕТ врача, 5870,1 УЕТ м/с и 2631,3 УЕТ врача, 6937,7 УЕТ м/с. На поиск одного пациента с III стадией необходимо 1484,4 УЕТ врача и 3913,6 УЕТ м/с.

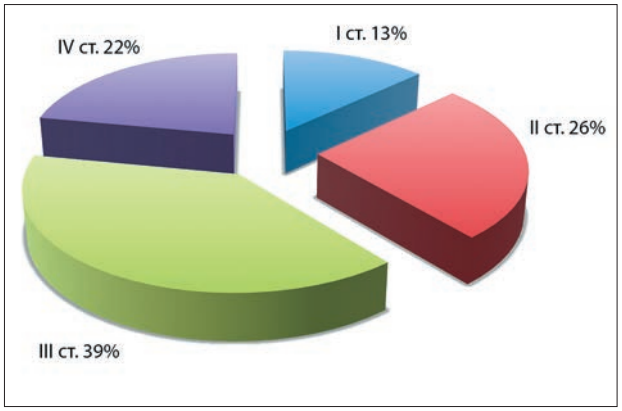

Рис. 1. **Распределение выявленных больных раком простаты по стадиям (n = 3524).**

Учитывая первоначально поставленную задачу, а именно – поиск пациентов, подлежащих радикальному лечению, целесообразно оценить трудозатраты на выявление больных, имеющих I или II стадию рака простаты. На более поздних стадиях заболевания радикальное лечение проводится лишь единичным пациентам, притом сама радикальность оперативного вмешательства или лучевого воздействия нередко вызывает сомнения. Поэтому между поиском пациентов, имеющих I или II стадию рака простаты, и поиском больных, подлежащих радикальному лечению, можно поставить знак примерного равенства.

Вероятность выявления больного раком простаты III стадии численно равна частоте встречаемости этой стадии (39 %) и требует 1484,4 УЕТ врача и 3913,6 УЕТ м/с, что в 2,6 раза превышает средние трудозатраты на выявление пациента, страдающего раком простаты, без учета стадии заболевания.

На втором этапе исследования было выявлено, что обеспеченность населения г. Москвы радикальными методиками лечения рака простаты на сегодняшний день можно признать вполне удовлетворительной. В связи с этим мы условно считали, что если пациенту по медицинским показаниям было необходимо радикальное лечение, то он его получал или давал пись-

Таблица 1. Трудозатраты на выявление больных с конкретной стадией рака простаты

Показатель	I стадия	II стадия	I и II стадии	III стадия	IV стадия	В среднем (без определения стадии и других характеристик заболевания)
Частота выявления больного с данной стадией, %	13,0	26,0	39,0	39,0	22,0	–
УЕТ врача на одного больного	4453,1	2226,5	1484,4	1484,4	2631,4	578,9
УЕТ медицинской сестры на одного больного	11 740,8	5870,4	3913,6	3913,6	6937,7	1526,3

Таблица 2. **Частота применения и клиническая эффективность различных методов лечения рака простаты в зависимости от стадии, %**

Метод лечения	I стадия		II стадия		III стадия		IV стадия	
	Частота	Эффективность	Частота	Эффективность	Частота	Эффективность	Частота	Эффективность
Радикальная простатэктомия	65	87	64	78	9	57	0	–
Брахитерапия	20	85	18	73	0	–	0	–
Радикальная лучевая терапия	7	88	7	67	19	51	8	40
Консервативная терапия	8	–	–	–	62	–	68	–
Консервативная терапия + паллиативный ТУР*	0	–	11	–	3	–	18	–
Консервативная терапия + инцизия простаты	0	–		–	7	–	6	–

Примечание:
**ТУР – трануретральная резекция предстательной железы.*

менный отказ. По вполне понятным причинам подобные отказы встречаются крайне редко (по экспертным оценкам, не более 1 на 150 вмешательств) [5], поэтому погрешностями, связанными с неучетом этой группы пациентов, можно пренебречь.

В настоящее время в реальной клинической практике для радикального лечения рака простаты применяется радикальная простатэктомия, брахитерапия[1] и радикальная лучевая терапия [5, 6]. Каждая из этих методик имеет свои положительные стороны и недостатки, но в целом они сопоставимы как по эффективности, так и по частоте неблагоприятных последствий.

Сейчас активно разрабатываются и внедряются новые подходы к радикальному лечению рака простаты, например HIFU-терапия, основанная на действии высокочастотного ультразвука. Однако бóльшая часть этих разработок находится на этапе апробации в научно-исследовательских учреждениях, и их место в структуре помощи больным раком простаты пока не определено.

Согласно полученным данным, 92 % пациентов, страдающих I стадией рака простаты, прошли радикальное лечение: радикальную простатэктомию (65 %), брахитерапию (20 %) или радикальную лучевую терапию (7 %) (табл. 2).

Оставшиеся 8 % больных имели выраженные сопутствующие заболевания, делавшие применение указанных методик чрезмерно опасным, либо воздержались от предложенной тактики по личным, немедицинским причинам. Эта группа пациентов получала консервативное лечение, включающее антиандрогены и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона как в режиме монотерапии, так и в комбинации. Медикаментозное лечение рака простаты дает неплохие результаты по выживаемости и сравнительно хорошо переносится, так как используемые препараты, в отличие от цитостатиков и антиметаболитов, в терапевтических дозах не имеют собственной цитотоксичности. Однако фармакотерапия способна лишь затормозить прогрессирование заболевания, хотя иногда наблюдается частичное обратное развитие опухолевых очагов. Ни о какой радикальности здесь речи не идет, поэтому данная группа больных из настоящего экономического анализа выпадает.

Эффективность радикальных методик лечения, под которой в данной ситуации мы подразумевали пятилетнюю безрецидивную выживаемость, при I стадии рака простаты колебалась от 85 до 88 %, без достоверных различий.

При II стадии рака простаты радикальное лечение получили 89 % больных: 64 % перенесли радикальную простатэктомию, 18 % – брахитерапию, 7 % – радикальную лучевую терапию. Пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском и отказавшихся от радикального лечения по личным причинам было 11 %. Эффективность радикальной простатэктомии составила 78 %, брахитерапии – 73 %, радикальной лучевой терапии – 67 %. Достоверные различия наблюдались лишь при сравнении групп пациентов, имевших разную стадию заболевания, но получавших лечение по одной методике ($p < 0,05$).

При III стадии рака простаты радикальное лечение проводилось у 28 % больных. Из них 9 % перенесли радикальную простатэктомию, оставшиеся 19 % – радикальную лучевую терапию. Брахитерапия при III стадии не выполняется в связи с невозможностью добиться радикального эффекта и высокой вероятностью послеоперационных осложнений. Между тем 10 % пациентов получили эндоскопическое оперативное лечение, носящее паллиативный характер и направленное на улучшение качества мочеиспускания, – трансуретральную резекцию простаты (3 %) и инцизию простаты (7 %). Значительной части пациентов на III стадии заболевания (62 %) проводилась только медикаментозная терапия.

[1] Брахитерапия является синонимом понятия «интерстициальная лучевая терапия». Это введение в паренхиму простаты, пораженной злокачественным новообразованием, зерен, состоящих из радиоактивного материала. Обычно применяется один из изотопов кобальта. Введение радиоактивных зерен осуществляется хирургическим путем, а лечебный эффект оказывает гамма-излучение.

Таблица 3. **Трудозатраты на выявление одного пациента, подлежащего радикальному лечению, в зависимости от стадии рака простаты**

Показатель	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия
Частота радикального лечения, %	92,0	89,0	28,0	8,0
УЕТ на одного пациента, подлежащего радикальному лечению: врача	4 840,301	2 501,729	5 301,282	32 892,05
медицинской сестры	12 761,71	6 595,938	13 977,11	86 721,59

Эффективность радикальной простатэктомии на этой стадии по сравнению со II стадией снижается до 57 %, радикальной лучевой терапии – до 51 %. Различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

На IV стадии рака простаты радикальное лечение проводится лишь единичным больным (8 %). Выполнение простатэктомии становится технически неосуществимым. На радикальный эффект можно рассчитывать только при лучевом воздействии. Результаты такого лечения скромные – пятилетняя безрецидивная выживаемость не превышает 40 %. Практически все эти пациенты получали лекарственную терапию (92 %), некоторым выполнялись паллиативные операции (суммарно 24 %).

В среднем радикальному лечению рака простаты подверглись 47,8 % больных с гистологически подтвержденным диагнозом.

Переходим к оценке трудозатрат на выявление пациентов, пригодных к радикальному лечению рака простаты, применительно к каждой стадии заболевания (табл. 3). При I стадии рака простаты для выявления одного пациента, подлежащего радикальному лечению, требуется 4840,3 УЕТ врача и 12 761,7 УЕТ м/с, тогда как при II стадии − 2501,7 УЕТ врача и 12 761,7 УЕТ м/с. На поздних стадиях рака простаты вероятность выявления больного, для которого возможно радикальное лечение, сравнительно низка, поэтому трудозатраты на выявление таких больных резко возрастают: до 5301,2 УЕТ врача и 13 977,1 УЕТ м/с на III стадии и до 32 892,1 УЕТ врача и 86 721,6 УЕТ м/с на IV стадии.

В среднем на выявление одного кандидата на радикальное лечение рака простаты вне зависимости от стадии требуется 1211,1 УЕТ врача и 3193,1 УЕТ м/с.

Выполнение простатэктомии, брахитерапии, радикальной лучевой терапии еще не означает излечения от заболевания. Всегда имеется вероятность рецидивов, гибели больного от осложнений, в том числе и в отдаленном периоде. Процент неудач радикального лечения растет по мере прогрессирования заболевания и, по нашим данным, составляет 13,3 %, 27,8 %, 46 % и 60 % соответственно при I, II, III, IV стадиях рака простаты. Учитывая эти данные, мы можем оценить трудозатраты на выявление пациентов, которые достигнут конечной точки, т.е. условного излечения, под которым мы подразумевали отсутствие рецидивов в течение пяти лет. Рецидивы рака простаты возможны и в более позднем периоде, но их вероятность, согласно экспертной оценке, не превышает 10 %. Как следствие, излечение считается «условным», а больного оставляют под динамическим наблюдением. Если пациент активно не предъявляет жалоб, то по истечении пятилетнего периода контроль сводится к ежегодному определению уровня ПСА.

В современной онкологической (онкоурологической) практике существуют различные критерии оценки эффективности радикального лечения рака простаты – в частности, общая и «опухолеспецифическая» выживаемость в течение пяти и десяти лет. В научной литературе встречаются сведения даже о пятнадцатилетней выживаемости [6]. Тем не менее, в данном исследовании мы остановились на пятилетней «опухолеспецифической» выживаемости как на наиболее легко контролируемом показателе.

На выявление одного пациента с I стадией рака простаты, который впоследствии от него условно излечится, требуется 5582,8 УЕТ врача и 14 719,4 УЕТ м/с (табл. 4). При II стадии − 3441,2 УЕТ врача и 9072,8 УЕТ м/с. В случаях поздних стадий эффективность радикальных методик лечения существенно снижается. Пропорционально уменьшается и число пациентов, проживших после радикального лечения без рецидивов пять лет.

Таблица 4. **Трудозатраты на выявление одного больного, который после радикального лечения не будет иметь рецидивов в течение 5 лет**

Показатель	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия
Частота радикального лечения, %	92,0	89,0	28,0	8,0
Эффективность радикального лечения (отсутствие рецидивов в течение 5 лет), %	86,7	72,7	54,0	40,0
УЕТ на одного пациента, не имеющего рецидивов: врача	5 582,8	3 441,2	9 817,2	82 230,1
медицинской сестры	14 719,4	9 072,8	25 883,5	216 804,0

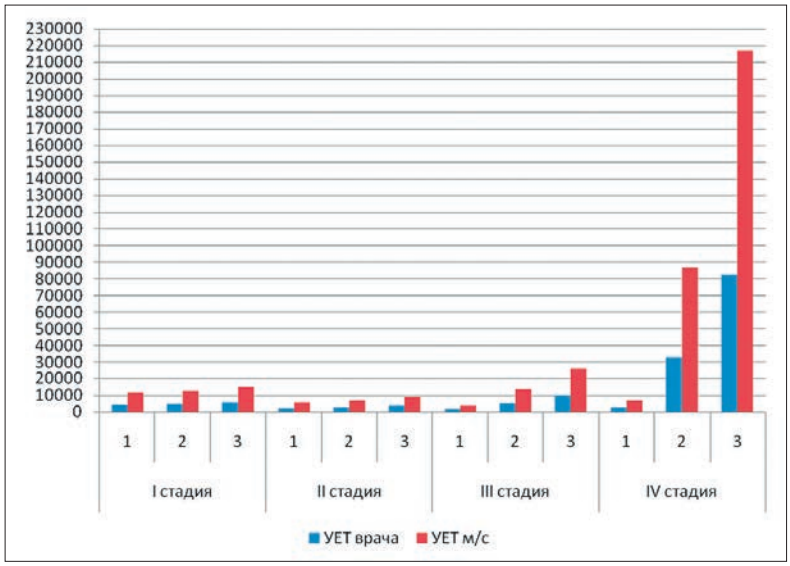

Рис. 2. **Трудозатраты на выявление одного больного раком простаты.**

1 – УЕТ на одного больного с определенной стадией;
2 – УЕТ на одного больного, подлежащего радикальному лечению;
3 – УЕТ на одного больного, получившего радикальное лечение и не имеющего рецидивов в течение 5 лет.

Соответственно, отмечается и значительный рост трудозатрат на выявление таких больных – 9817,2 УЕТ врача и 25 883,5 УЕТ м/с при III стадии; 82 230,1 УЕТ врача и 216 804,0 УЕТ м/с при IV стадии.

На рис. 2 отчетливо видна тенденция к увеличению трудозатрат на больного, пригодного к радикальному лечению на поздних стадиях и получившего в дальнейшем ожидаемый эффект.

Согласно суммарной оценке (не зависящей от стадии рака простаты), вероятность выявления пациента, который условно излечится от рака простаты, составила 33,8 %. Используя ранее полученные данные о трудозатратах на выявление одного пациента, страдающего раком простаты, были оценены трудозатраты на выявление одного больного, который проживет после радикального лечения без рецидива минимум пять лет. Они составили 1712,7 УЕТ врача и 4515,7 УЕТ м/с.

ОБСУЖДЕНИЕ

Следует признать, что трудозатраты на поиск целевых пациентов достаточно велики. Они соизмеримы, а в ряде случаев и превосходят трудозатраты на непосредственное оказание специализированной урологической помощи, включая такие сложные вмешательства, как радикальная простатэктомия и имплантация радиоактивного материала в простату (брахитерапия).

Учитывая изложенное, необходимо определить возможные пути оптимизации затрат. Первым вариантом оптимизации затрат может быть изменение базового объема обследования. Это было бы наиболее эффективным решением проблемы, поскольку любые изменения в базовом объеме исследования сразу же переходят в разряд экономически значимых за счет высокой частоты выполнения. Однако, как уже отмечалось, объем базового обследования (определение уровня ПСА, осмотр уролога и т.д.) в рамках Программы предельно ограничен и его дальнейшее сокращение, скорее всего, приведет к утрате диагностической ценности всего алгоритма.

Поэтому остается альтернативный путь – увеличить вероятность выявления целевых пациентов посредством ужесточения критериев включения в исследование. Самым простым и легко исполнимым является возрастной критерий. В Программе ограничен только нижний предел – 50 лет, в то время как верхний не определен. Пациенты старческого возраста получают радикальное лечение рака простаты редко. Основной лимитирующий фактор – сопутствующие заболевания, среди которых лидирующие позиции занимает сердечно-сосудистая патология. Кроме того, в онкологической практике существует установка предлагать радикальные методики лечения рака простаты лишь тем пациентам, предполагаемый срок жизни которых превышает 10 лет. Поэтому целесообразно ограничить верхнюю возрастную планку примерно 70 или 75 годами. Конкретную цифру необходимо специально рассчитывать и обосновывать. Нарушения прав пациента при этом не происходит, так как сохранным больным пожилого и старческого возраста доступно обследование и вне Программы.

Абсолютно нецелесообразно и экономически неэффективно ставить такую задачу, как поиск пациентов с I стадией рака простаты. Трудозатраты на выявление таких больных неприемлемо высоки, а прирост эффективности лечения по сравнению со II стадией незначителен. Если и уточнять стадию, то единственным экономически оправданным вариантом является формулировка «I или II стадия». Однако сразу же возникает вопрос: «А что делать с остальными больными?» Разумеется, их тоже придется обследовать и какую-то часть оперировать, так что дальнейшие трудозатраты вряд ли сильно сократятся.

Есть и принципиально другая стратегия. Сущность ее заключается в обратном – не вводить ограничения, а, наоборот, максимально расширить показания и уси-

лить активность выполнения Программы. Поскольку рак простаты в большинстве случаев прогрессирует сравнительно медленно, расчет делается на выявление всех больных на поздних стадиях в максимально короткий срок. После этого количество таких пациентов должно неминуемо сократиться, а, значит, возрастет удельный вес больных, имеющих I или II стадию рака простаты, при этом бóльшая часть из них получит радикальное лечение и выживет. Следовательно, продуктивность (КПД) Программы возрастет.

Указанные пути оптимизации затрат на выявление пациентов с раком простаты, подлежащих радикальному лечению, в равной степени имеют право на существование. Первый путь является технически более простым и не требует серьезных затрат на свое осуществление. Второй путь дорогостоящ и предъявляет особые требования к организации лечебно-диагностического процесса во всех ЛПУ города. Однако в случае его успеха проблему ранней диагностики рака простаты можно будет считать решенной.

Выбор того или иного пути является прерогативой руководства здравоохранения города.

ЛИТЕРАТУРА

1. Максимов В.А., Давыдова Е.Н., Камалов А.А. Некоторые аспекты организации ранней диагностики рака предстательной железы в городе Москве. III Всероссийская конференция «Мужское здоровье». Материалы конференции. – М., 2006. – С. 148.
2. Максимов В.А., Давыдова Е.Н., Камалов А.А. Особенности организации диспансеризации по раннему выявлению заболеваний предстательной железы в городе Москве. III Всероссийская конференция «Мужское здоровье». Материалы конференции. – М., 2006. – С. 149–150.
3. Ситников Н.В. Профилактика осложнений и ранняя реабилитация больных после радикальной простатэктомии. Дисс. д.м.н. – М., 2008. – С. 313.
4. Максимов В.А., Авксентьева М.В., Яровой С.К., Москалева Н.Г. Экономические аспекты ранней диагностики заболеваний предстательной железы в городе Москве. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2012; №3–4: 45–50.
5. Лопаткин Н.А., Максимов В.А., Ходырева Л.А., Давыдова Е.Н. Оптимизация ранней диагностики заболеваний предстательной железы в условиях мегаполиса. Урология. 2009; №5: 50–54.
6. Фадеев А.А. Рак предстательной железы: этиология, диагностика, лечение. Вестник РНЦРР МЗ РФ, № 9. Интернет-версия: http: // vestnic.rncrr.ru/ vestnic/ v 9/ papers/ fadeev_v9.htm.

Сведения об авторах

Авксентьева Мария Владимировна

заместитель директора Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХ и ГС, профессор кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

117335, г. Москва, а/я 88
Телефон: +7 (495) 545-0927
E-mail: avksent@yahoo.com

Яровой Сергей Константинович

д-р мед. наук, врач – клинический фармаколог городской клинической больницы №57 Департамента здравоохранения города Москвы, ведущий научный сотрудник ФБГУ «НИИ урологии» Минздрава РФ

Москалева Наталья Георгиевна

канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник ФБГУ «НИИ урологии» Минздрава РФ

Ромазанов Эдуард Янович

врач-уролог ФБГУ «НИИ урологии» Минздрава РФ

Адрес для переписки:

105425, Москва, 3-я Парковая улица, д. 51
Телефон:+7 (903) 556-3600
E-mail: dr.eduard.romazanov@yandex.ru

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Medical Care

Clinical and Economic Aspects of Early Diagnosis and Radical Treatment for Prostate Cancer

S.K. Yarovoj[1,2], M.V. Avxentyeva[1], N.G. Moskaleva[3], E.Ya. Romazanov[3]

We analyze the economic effectiveness of the following program implemented in Moscow: “Targeted Screening of Males for Diseases of the Prostate Gland”. We have analyzed the frequency of using various procedures (diagnostic methods and radical treatment) in the framework of this program and estimated the labor cost of identifying the patients who have prostate cancer and need radical treatment, depending on the progression stage of the disease. Overall, the cost of identifying a single patient in need of radical treatment in this program is high and comparable to the labor cost of actually providing these patients with specialized urological care.
The article is supplemented with an analysis of some possible methods of cost optimization.

KEYWORDS: prostate cancer, algorithm for early diagnostics, radical treatment of prostate cancer, clinical and economic analysis.

Результаты ABC- и VEN-анализов потребления лекарственных препаратов на региональном уровне

Е.А. Оськина[1], И.И. Сиротко[2]

[1] ФГБУ «Учебно–научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

[2] Министерство здравоохранения Самарской области, Самара, Россия

Систематическое применение таких методов анализа потребления лекарственных препаратов, как ABC, VEN, DDD, рекомендованное Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), позволяет создать систему рационального применения лекарств. В статье отражены практические аспекты применения ABC- и VEN-анализов потребления лекарственных препаратов (ЛП) на примере Самарской области. Анализ проводился с помощью автоматизированной программы «ФармКомпайл». Приведены результаты обработки данных 94 учреждений здравоохранения одного региона и примеры использования данного вида анализа в рамках отдельных лечебных учреждений. Применение автоматизированной программы для ABC- и VEN-анализов ЛП позволило провести оценку соответствия закупаемых медикаментов принятым формулярам и руководствам по фармакотерапии и утвержденным перечням лекарственных средств, сравнить цены на одни и те же препараты в разных учреждениях здравоохранения и на разных территориях в пределах региона, а также проанализировать, насколько целесообразно тратятся финансовые средства на лекарства. Кроме того, проведенные ABC- и VEN-анализы позволили выявить в отдельных стационарах спектр клинических проблем и разработать локальную программу по оптимизации фармакотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственные препараты, ABC- и VEN-анализы, оценка потребления лекарственных препаратов, региональное здравоохранение, лечебное учреждение, автоматизированная программа, затраты.

Рациональное применение лекарственных препаратов (ЛП) – одна из наиболее актуальных задач в здравоохранении. Для создания системы рационального применения лекарств ВОЗ рекомендует использовать совокупность таких методов анализа потребления ЛП, как ABC, VEN, DDD (расшифровку этих обозначений см. далее) [1, 2]. Их систематическое осуществление считается простым и эффективным подходом к решению этой задачи [3, 4].

Проведение таких анализов с методической точки зрения не представляет особой трудности, но требует много времени, если делать их вручную. Причина в том, что исходные данные, как правило, формируются в аптечных учреждениях с применением разных учетных форм. Кроме того, сведения о поступивших ЛП вносятся с сокращениями наименований, форм выпуска, международных непатентованных наименований препаратов (далее – МНН), а зачастую вся информация о ЛП вносится в одну ячейку в разной последовательности, что создает большие технические трудности при проведении анализа. Нужно также отметить, что в ряде лечебных учреждений отсутствуют даже элементарные программы по учету медикаментов, вследствие чего для выполнения ABC- и VEN-анализов требуются значительные временны́е и трудозатраты.

При этом совершенно очевидно, что для оптимизации применения ЛП на региональном уровне необходимо быстро, четко и регулярно получать информацию об используемых медикаментах во всех лечебных учреждениях. Данный подход позволяет не только оценить затраты на лекарственные средства в конкретном лечебном учреждении, но и сравнивать лекарственное обеспечение стационаров одного уровня, анализировать использование определенной группы ЛП в разных учреждениях, оптимизировать ценообразование на наиболее затратные и потребляемые ЛП.

Автоматизированные программы существенно упрощают анализ потребления ЛП и позволяют тщательно и своевременно мониторировать правильность их применения. Автоматизированная программа «ФармКомпайл» была специально разработана для оценки потребления ЛП методами ABC-, VEN- и DDD-анализов на любом уровне системы здравоохранения. Эту программу можно использовать и для анализа применения отдельных ЛП, а также для оценки степени рациональности терапии конкретных заболеваний.

С помощью данной программы мы проанализировали закупки лекарственных препаратов в 94 лечебных учреждениях Самарской области за 2009–2010 гг. и представляем здесь результаты этой работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведены ABC- и VEN-анализы потребления лекарственных средств в Самарской области в 2009–2010 гг. с

использованием автоматизированной программы «ФармКомпайл»: оценены данные о приобретенных ЛП в лечебных учреждениях на всех уровнях оказания медицинской помощи. Закупки лекарственных препаратов в 94 лечебных учреждениях Самарской области изучены по источникам финансирования (в статье приведены данные по закупкам из средств обязательного медицинского страхования, ОМС), по уровням оказания медицинской помощи и категориям лечебных учреждений, по территориальному расположению, по номенклатуре анализируемых медикаментов.

Программа «ФармКомпайл» основана на стандартных методах проведения ABC-, VEN- и DDD-анализов. ABC-анализ распределяет лекарственные средства по доле затрат на каждое из них в общей структуре расходов – от наиболее затратных к наименее затратным в соответствии с их фактическим потреблением за предыдущий период – с выделением трех групп препаратов:

1) группа A – лекарственные средства, на которые расходуется 80 % бюджета, выделяемого на закупку лекарств;

2) группа B – лекарственные средства, на которые расходуется 15 % бюджета, выделяемого на закупку лекарств;

3) группа C – лекарственные средства, на которые расходуется 5 % бюджета, выделяемого на закупку лекарств.

VEN-анализ позволяет разделить лекарственные средства по степени их значимости на жизненно важные (Vital, или V), необходимые (Essential, или E) и второстепенные (Non-essential, или N). К жизненно важным относятся лекарства с доказанным эффектом, без которых невозможно оказывать базовую медицинскую помощь, т.е. спасающие жизнь и предназначенные для лечения тяжелых заболеваний. Необходимыми считаются препараты, которые, не будучи жизненно важными с точки зрения оказания базовой медицинской помощи, являются эффективными средствами лечения менее тяжелых, но значимых заболеваний. К второстепенным относятся лекарства для лечения легких и саморазрешающихся заболеваний, а также препараты, эффективность которых вызывает сомнение (не доказана в качественных клинических исследованиях) [5].

Программа «ФармКомпайл» дает возможность реализовать два подхода к проведению VEN-анализа: формальный (категория жизненной важности препарата определяется согласно утвержденным перечням, стандартам и др.) и экспертный (эксперты присваивают препарату категорию жизненной важности). В данной работе использовались как формальный, так и экспертный подходы для определения степени значимости ЛП.

DDD-анализ (от Defined Daily Dose – установленная суточная доза) дает информацию о потреблении препаратов. DDD – расчетная средняя поддерживающая суточная доза лекарственного средства, применяемого по основному показанию у взрослых. Для регионов может быть рассчитано количество DDD на 1000 жителей в сутки, для стационаров – количество DDD на 100 койко-дней. В данной статье результаты DDD-анализа не приводятся.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Применение автоматизированной программы для ABC- и VEN-анализов ЛП позволило провести оценку соответствия закупаемых медикаментов принятым формулярам или руководствам по фармакотерапии, а также утвержденным перечням лекарственных средств. В Самарской области в среднем по всем лечебным учреждениям финансовые затраты на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты (ЖНВЛП) составляют 63 % от общей суммы расходов на медикаменты. Наименьшая доля таких затрат отмечена в поликлинических учреждениях г. Тольятти (44 %) и городского округа (г.о.) Самары (51 %). В стационарах затраты на лекарства, входящие в перечень ЖНВЛП, выше, однако различаются в разных городах Самарской области: наименьшие расходы выявлены в стационарах г.о. Самары (в среднем 66 %, при этом затраты колеблются от 23 % до 87 % в разных лечебных учреждениях) (рис. 1).

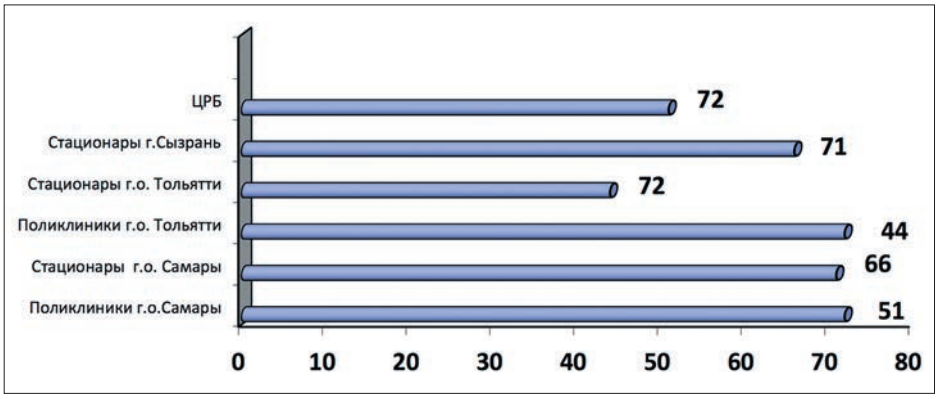

Рис. 1. **Доля затрат на ЖНВЛП, закупленные в 2010 г. за счет средств ОМС, от общих затрат на медикаменты, % (ЦРБ – центральные районные больницы; г.о. – городской округ).**

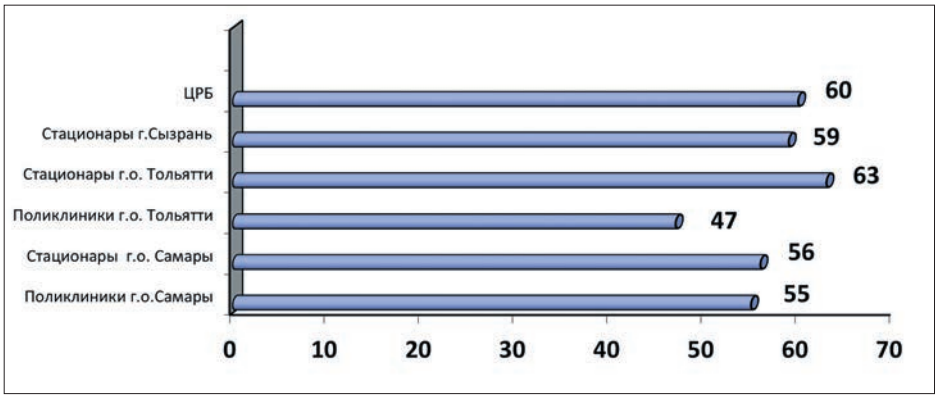

Рис. 2. **Доля МНН ЖНВЛП от наименований всех ЛП, закупленных в 2010 г. за счет средств ОМС, %.**

Доля ЖНВЛП по количеству международных непатентованных наименований (МНН) тоже низка. При этом наименьшее применение ЖНВЛП отмечается в поликлинических учреждениях (в среднем 47 % в поликлинических учреждениях г. Тольятти и 55 % – в поликлиниках г.о. Самары), но и в стационарах процент использования препаратов категории ЖНВЛП лишь незначительно выше (рис. 2).

Проведенный анализ показал широкий разброс оцениваемых параметров в лечебных учреждениях одного уровня оказания медицинской помощи, одной территории. Например, доля ЖНВЛП в центральных районных больницах (ЦРБ) находится в диапазоне от 50 до 77 %, в стационарах г.о. Самары – от 42 до 65 %. Особое внимание необходимо уделить поликлиническим учреждениям (закупки для стационаров дневного пребывания). Так, в ряде лечебных учреждений доля ЖНВЛП среди всех закупленных ЛП (по количеству МНН) составила менее 35 %.

Такие данные свидетельствуют о разной тактике в выборе ЛП в разных учреждениях одного уровня оказания медицинской помощи при одних и тех же заболеваниях, т.е. об отсутствии единого подхода к терапии. Полученные результаты требуют дальнейшего анализа, поскольку для оптимизации оказания медицинской помощи могут понадобиться различные организационные мероприятия – начиная с обучения врачей, контроля за выполнением стандартов и клинических рекомендаций и заканчивая корректировкой мероприятий по формированию заказа на приобретение медикаментов.

Данные ABC- и VEN-анализов приобретенных ЛП позволили сравнить цены на одни и те же препараты в разных учреждениях здравоохранения, на разных территориях в пределах региона. Так, практически во всех лечебных учреждениях Самарской области одной из самых затратных позиций является раствор натрия хлорида. Примечательно, что этот препарат является лидером среди всех затрат в 94 % лечебных учреждениях независимо от уровня и профиля оказания медицинской помощи. От 12 до 36 % финансовых средств приходится именно на данную позицию, а средняя стоимость единицы раствора натрия хлорида колеблется от 10 руб. (г.о. Самара) до 35 руб. (различные ЦРБ). Очевидно, что такой значительный разброс цен существенно влияет на затраты лечебных учреждений, и разумное ценообразование на наиболее востребованные препараты могло бы оказать существенное влияние на оптимизацию расходов.

При помощи ABC- и VEN-анализов мы смогли также оценить, насколько целесообразно тратятся финансовые средства на лекарства в лечебных учреждениях города и региона, а также в учреждениях одного уровня и типа оказания медицинской помощи. Интерес представляют данные, полученные как по конкретному стационару, так и на уровне городов и районов.

Всего на ЛП (306 наименований) в стационарах г.о. Самары за счет средств ОМС в 2010 г. было израсходовано 125,6 млн руб. На 76 препаратов, вошедших в группу А (80,08 % общих затрат), было потрачено 100,5 млн руб.; на 95 препаратов группы В (15,07 % общих затрат) – 18,9 млн руб.; на 135 препаратов группы С (4,85 % общих затрат) – 6,1 млн руб. (табл. 1).

Таблица 1. Результаты ABC-анализа закупок ЛП в стационарных учреждениях городского округа Самары (2010 г.)

Группа	Затраты на лекарства		Количество лекарств	
	Руб.	%	Абс.	%
A	100 594 822	80,08	76	24,84
B	18 931 971	15,07	95	31,05
C	6 095 406	4,85	135	44,12
Итого	125 622 199	100	306	100

В группу V (жизненно важные ЛП) вошло 52,61 % лекарственных препаратов, на них израсходовано 63,11 % средств. В группу Е (необходимые ЛП) вошло 25,82 % лекарственных препаратов, на них затрачено

28,94 % средств. В группу N (второстепенные ЛП) вошло 21,57 % лекарственных средств, на которые пришлось 7,94 % затрат (табл. 2).

Таблица 2. Результаты VEN-анализа закупок ЛП в стационарных учреждениях городского округа Самары (2010 г.)

Категория	Доля лекарств каждой категории, %	Доля затрат на лекарства каждой категории, %
V	52,61	63,11
E	25,82	28,94
N	21,57	7,94

В группе A (80,08 % общих затрат) доля жизненно важных препаратов (V) составила 64,47 %, необходимых (E) – 30,26 %, второстепенных (N) – 5,26 %. В группе B (15,07 % общих затрат) эти доли составляли, соответственно, 55,79 % (V), 22,11 % (E) и 22,11 % (N), а в группе C (4,85 % общих затрат) – 43,70% (V), 25,82 % (E) и 21,57% (N) (табл. 3). Очевидно, что оптимизация

Таблица 3. Результаты ABC- и VEN-анализов закупок ЛП в стационарных учреждениях городского округа Самары (2010 г.)

Группа	Доля лекарств каждой категории, %			Итого
	V	E	N	
A	64,47	30,26	5,26	100
B	55,79	22,11	22,11	100
C	43,70	25,93	30,37	100
Всего	52,61	25,82	21,57	100

расходов стационарных учреждений должна быть направлена на увеличение доли препаратов категории V и уменьшение доли медикаментов категории E и N.

Анализ номенклатуры затратных ЛП по стационарным медицинским учреждениям г.о. Самары показал, что более 40 % расходов приходятся на 10 МНН. Лидерами являются растворы (натрия хлорид, декстроза, гидроксиэтилкрахмал), на долю которых приходится 20,0 % от всех затрат на ЛП по стационарным учреждениям. На втором месте антимикробные химиопрепараты – 18,9 % от всех затрат (цефазолин, цефтриаксон, меропенем, метронидазол, амикацин, имипенем), а затем следует депротеинизированный гемодериват крови телят – 1,8 % от всех затрат (рис. 3). В данной ситуации оптимизация расходов на ЛП должна быть направлена на значительное сокращение затрат на растворы, депротеинизированный гемодериват крови телят, а также на структуру закупок антимикробных химиопрепаратов.

Сравнение списков 10 наиболее затратных ЛП в тех же стационарных учреждениях г.о. Самары за 2009–2010 гг. показало следующее. В 2009 г. (рис. 4) на 10 затратных позиций приходилось 59 % всего бюджета на ЛП. Больше всего средств было израсходовано на антимикробные препараты (цефтриаксон, меропенем, имипенем, тобрамицин): 29,1 % от всех затрат на ЛП, что в 1,5 раза превышает долю расходов на эти препараты в 2010 г. Надо отметить, что с сокращением данных затрат в 2010 г. значительно изменилась и номенклатура – уменьшились расходы на цефтриаксон, меропенем и имипенем (за счет увеличения доли дженериков ЛП), однако возросли затраты на цефазолин, метронидазол и амикацин (данные препараты имеют узкие области применения в клинической практике, значительные затраты на них не обоснованы).

Второе место по затратам в 2009 г. занимали растворы (натрия хлорид, декстроза) – 18,7 % от всех затрат на ЛП по всем стационарам. В 2010 г. произошло некоторое увеличение расходов на растворы, однако это было связано не столько с ростом их потребления, сколько с повышением стоимости медикаментов. В 2009 г. в список 10 самых затратных ЛП входили также средства, влияющие на систему крови, – 9,5 % от всех затрат (эноксапарин натрия, фактор свертывания

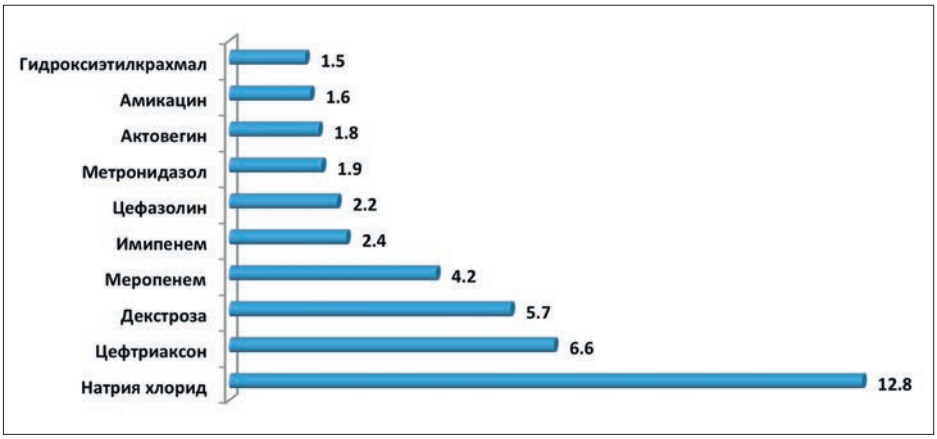

Рис. 3. **Десять наиболее затратных ЛП, закупленных в 2010 г. из средств ОМС в стационарных учреждениях городского округа Самары.**

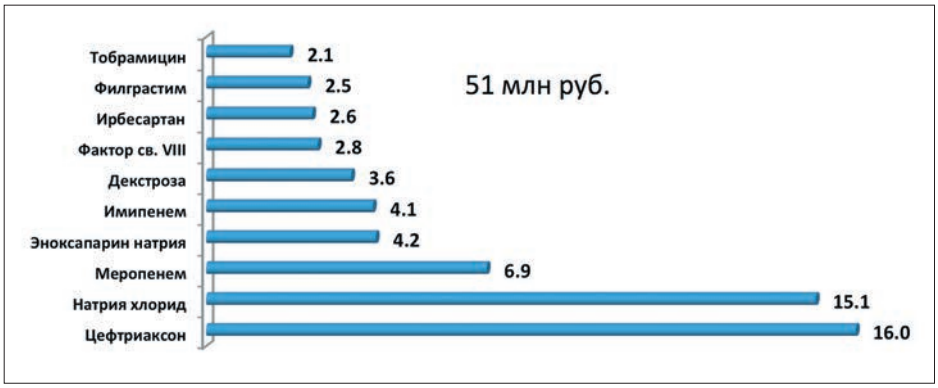

Рис. 4. **Десять самых затратных ЛП, закупленных в 2009 г. на средства ОМС в стационарных учреждениях городского округа Самары. Показана доля от всех затрат на ЛП, %.**

VIII, филграстим). Таким образом, в 2009 г. номенклатура 10 затратных ЛП была более рациональной, чем в 2010 г., когда общий уровень финансирования оставался в прежних объемах, но в список 10 затратных медикаментов вошли второстепенные лекарственные средства (категории N).

Следовательно, необходимо усилить административный контроль и качественно изменить образовательные мероприятия, направленные на внедрение клинических рекомендаций и оптимизацию фармакотерапии. В частности, следует обратить внимание как региональных, так и городских управлений здравоохранения на чрезмерное применение растворов и антибактериальной терапии.

Полезными оказались данные ABC- и VEN-анализов ЛП, использованных в отдельных стационарах: они позволили выявить целый ряд проблем конкретного учреждения и разработать локальную программу по оптимизации фармакотерапии.

В качестве примера приведем результаты ABC- и VEN-анализов в одной из ЦРБ. На все закупленные этой больницей препараты (221 МНН) было израсходовано 2 614 875 руб. На 54 препарата, вошедших в группу А (80,34 % общих затрат), было потрачено 2 100 709 руб.; на 64 препарата группы В (15,02 % общих затрат) – 392 681 руб.; на 103 препарата группы С (4,65 % общих затрат) – 121 483 руб.

Результаты VEN-анализа показали, что в группу V (жизненно важные препараты) вошли 66,52 % закупленных лекарственных средств, что составило 65,73 % затрат. Препараты группы Е в перечне отсутствовали, а в группу N (второстепенные ЛП) вошли 33,48 % препаратов, потребовавших 34,27 % затрат (табл. 4).

Результаты ABC- и VEN-анализов показали, что 66,52 % всех закупленных лекарственных средств были жизненно важными, а остальные (33,48 %) второстепенными. При этом в группу А (80,34 % общих затрат) вошло 62,96 % препаратов группы V и 37,04 % группы N. В группу В (15,02 % общих затрат) вошло 62,50 % препаратов группы V и 37,50 % группы N. В группу С (4,65 % общих затрат) вошло 70,87 % препаратов группы V и 33,48 % группы N (табл. 5).

Таблица 4. Результаты VEN-анализа закупок ЛП в одной из ЦРБ Самарской области

Категория	Доля лекарств каждой категории, %	Доля затрат на лекарства каждой категории, %
V	66,52	65,73
E	0,00	0,00
N	33,48	34,27

Таблица 5. Результаты ABC- и VEN-анализов

Группа	Доля лекарств каждой категории, %		Итого
	V	N	
A	62,96	37,04	100
B	62,50	37,50	100
C	70,87	29,13	100
Всего	66,52	33,48	100

Сопоставление результатов ABC- и VEN-анализов (рис. 5) и структуры пролеченного в ЦРБ контингента больных за 2010 г. (рис. 6) показало, что 40 % затрат приходится на 10 ЛП (группа А), большинство из которых не входят в стандарты и клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи при основных для данной ЦРБ нозологических формах. Таким образом, затраты на медикаменты не соответствовали структуре патологий в этом лечебном учреждении и не были оптимальными. В данной больнице необходимо кардинальным образом менять систему лекарственного обеспечения, формировать приверженность врачей клиническим рекомендациям и стандартам терапии, планировать потребность в медикаментах в соответствии с основными группами заболеваний у госпитализированных пациентов.

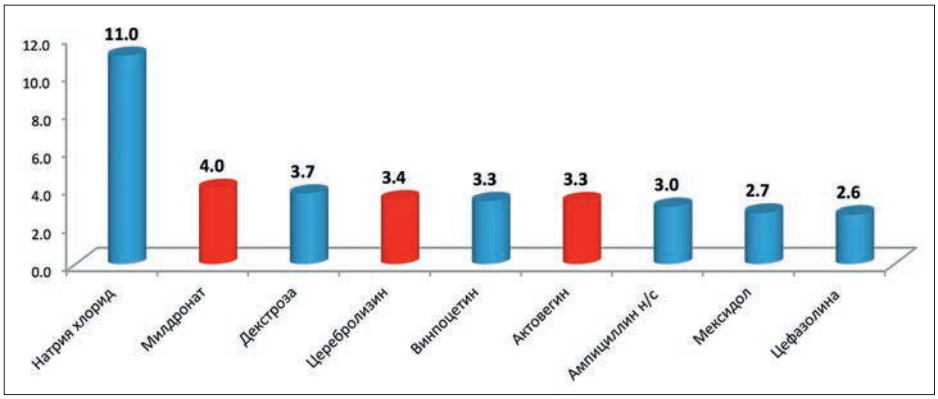

Рис. 5. **Десять наиболее затратных ЛП, закупленных в одной из ЦРБ за счет средств ОМС в 2010 г. Показана доля от всех затрат на ЛП, %.**

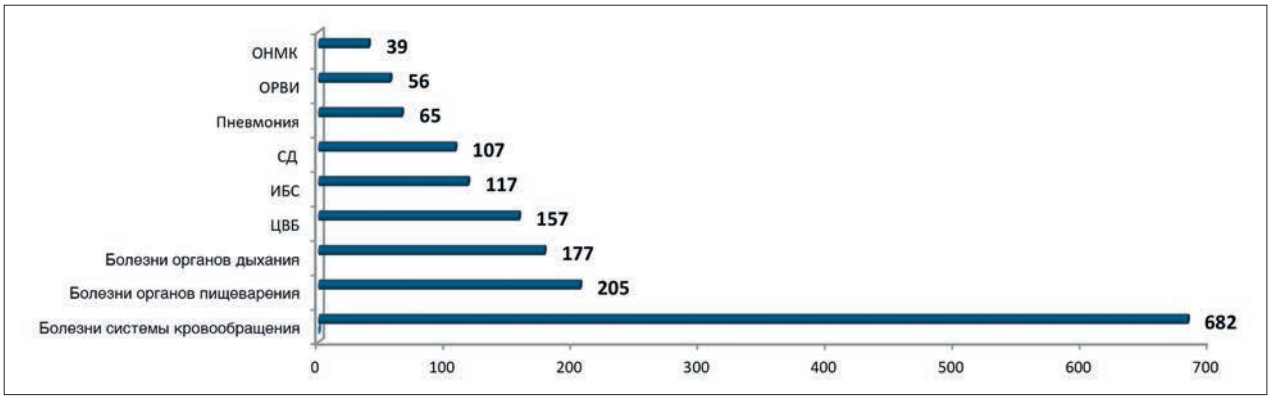

Рис. 6. **Наиболее часто встречающиеся патологии в рассматриваемой ЦРБ за 2010 г. (число случаев). ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция, СД – сахарный диабет, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЦВБ – цереброваскулярные болезни.**

Еще один яркий пример нерационального выбора как по стоимости, так и по количеству используемых препаратов показали ABC- и VEN-анализы ЛП, приобретенных в поликлинических учреждениях Самарской области (дневной стационар). На рис. 7 представлены 10 наиболее востребованных позиций для оказания медицинской помощи во всех дневных стационарах городского округа Самара. Очевидно, что основные затраты приходятся не на жизненно важные

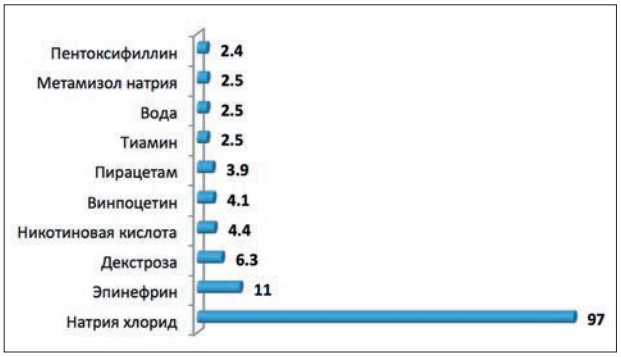

Рис. 7. **Десять наиболее востребованных ЛП в дневных стационарах поликлинических учреждений городского округа Самары, закупленных в 2010 г. из средств ОМС (тысячи упаковок).**

позиции и требуют срочного административного регулирования.

Наконец, данные ABC- и VEN-анализов отдельной группы ЛП позволили оценить рациональность применения медикаментов, выявить спектр проблем в этой клинической области и предложить локальную программу по оптимизации фармакотерапии.

По результатам проведенного анализа выявлено, что наиболее затратная группа препаратов во всех лечебных учреждениях – антимикробные лекарственные средства. Расходы системы ОМС на антимикробные химиопрепараты (АМХП) в лечебных учреждениях области в 2010 г. представлены на рис. 8.

В центральных районных больницах структура потребляемых препаратов была довольно однородной и наименее рациональной (рис. 9). Например, самым востребованным средством оказался цефазолин, хотя клиническая область его применения в настоящее время достаточно узкая (периоперационная профилактика, лечение стрептококковых и стафилококковых инфекций кожи, мягких тканей, костей и суставов). Однако, согласно данным анализа, этот препарат используют для стартовой терапии инфекций дыхательных путей, лечения хирургических инфекций и т.д., т.е. в тех клинических ситуациях,

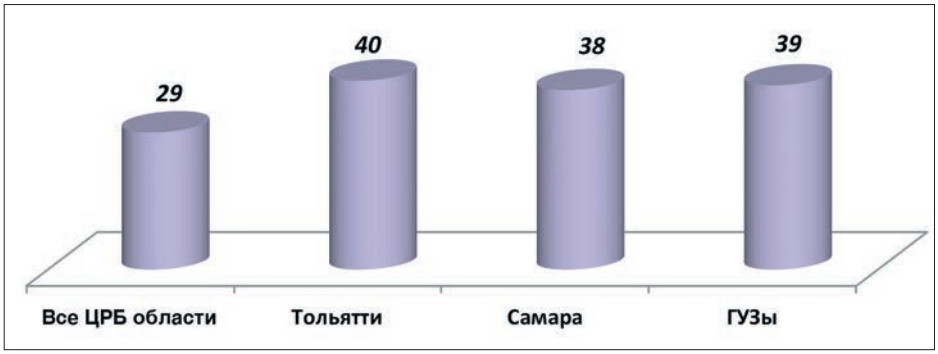

Рис. 8. **Затраты на антимикробные препараты в медицинских учреждениях Самарской области, закупленные в 2010 г. из средств ОМС (млн рублей). ГУЗы – государственные учреждения здравоохранения.**

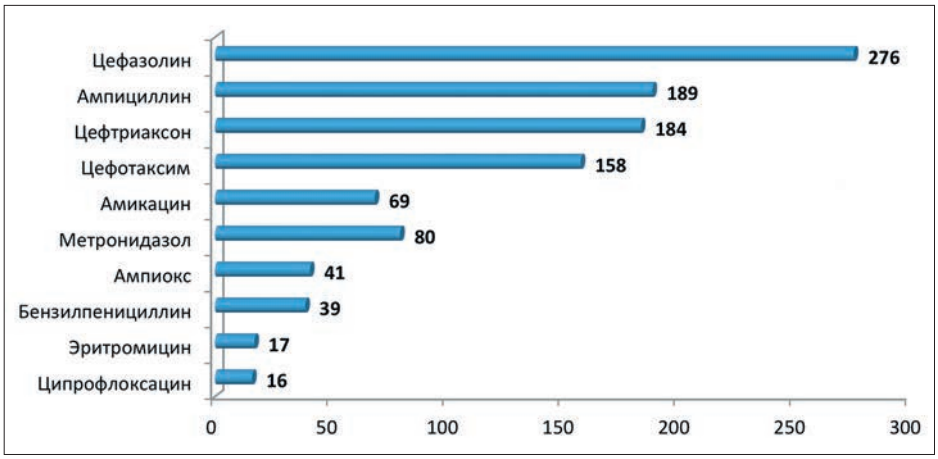

Рис. 9. **Десять наиболее востребованных в ЦРБ антимикробных препаратов, закупленных в 2010 г. за счет средств ОМС (тысячи упаковок).**

когда применение цефазолина нерационально и не соответствует клиническим рекомендациям и утвержденным стандартам.

Кроме того, в список 10 наиболее востребованных антимикробных химиопрепаратов вошли препараты, не рекомендованные для эмпирической терапии, ЛП с узким терапевтическим применением, а также ЛП с фиксированной нерациональной комбинацией (ампициллин+оксациллин, метронидазол, амикацин). Полученные результаты ABC- и VEN-анализов свидетельствуют о необходимости внедрения целевой программы по оптимизации потребления антимикробных химиопрепаратов (АМХП) в центральных и районных больницах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение ABC- и VEN-анализов в Самарской области позволило выявить ряд проблем в организации лекарственного обеспечения на разных уровнях, а именно:

- чрезмерное использование лекарственных препаратов, не относящихся к категории жизненно необходимых и важнейших;
- назначение ЛП, не входящих в стандарты оказания медицинской помощи или не указанных в клинических рекомендациях;
- недостаточное или, напротив, чрезмерное использование некоторых медикаментов или групп препаратов как на уровне отдельных лечебных учреждений, так и на уровне городов и регионов.

Полученные данные можно использовать для оптимизации лекарственного обеспечения. Прежде всего, необходимо усилить контроль за расходованием средств при закупке медикаментов в лечебных учреждениях (внедрение мониторинга закупаемых медикаментов и оценка выполнения стандартов медицинской помощи), регулярно проводить анализ применения препаратов во всех учреждениях региона. Особенно актуальным в этой связи является внедрение единого программного продукта по учету медикаментов на уровне каждого учреждения здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Drugs and therapeutics committees: a practical guide. K. Holloway (editor). – Geneva: WHO, 2003. – 146 p.
2. Operational procedures for good pharmaceutical procurement. – Geneva: WHO, 1999. – 26 p.
3. Клинико-экономический анализ / Под ред. П.А. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 707 с.
4. О совершенствовании деятельности врачей – клинических фармакологов. Приказ Минздрава России от 22 октября 2003 г. № 494. Консультант Плюс: Версия Проф [Электрон. ресурс]. Режим доступа: http://www.consultant.ru.
5. Drugs and therapeutics committees. A practical guide. World Health Organization, Department of Essential Drugs and Medicines Policy, Geneva, Switzerland in collaboration with Management Sciences for Health, Center for Pharmaceutical Management, Rational Pharmaceutical Management Program, Arlington (Virginia, USA), 2003.

Сведения об авторах:

Оськина Елена Александровна

доцент кафедры организации здравоохранения ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента, канд. мед. наук

Сиротко Илья Иванович

главный терапевт министерства здравоохранения Самарской области, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

119002, Москва, переулок Сивцев Вражек, д. 26/28
Телефон: +7 (495) 620-8101
E-mail: Oskina.alena@gmail.com

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Region of Russia

Outcome of ABC- and VEN-analyses of Drug Consumption at the Regional Level

Ye.A. Oskina, I.I. Sirotko

A systematic application of such methods for analyzing drug consumption as ABC, VEN and DDD advocated by the World Health Organization (WHO) lays the foundation for a system of rational distribution of medications. The article discusses the practical aspects of performing ABC and VEN analyses of drug consumption in the Samara region. The analysis was performed using an automated program – PharmCompile. We present the results of analyzing the data from 94 medical centers in a single region and give some examples of using the same method of analysis within individual medical centers. Thanks to the automated program for ABC and VEN analyses of medicinal drugs, we were able to evaluate how well the purchased medications correspond to the current formulary lists, guidelines for pharmacotherapy and approved drug lists, to compare the prices of particular drugs in different medical centers and different districts within the same region, as well as to analyze the effectiveness of allocating financial resources for the purchase of medications. Moreover, ABC and VEN analyses revealed the range of clinical problems in each individual hospital, allowing us to suggest locale-specific programs for optimizing pharmacotherapy.

KEYWORDS: pharmaceutical drugs, ABC- and VEN-analyses, drug consumption assessment, regional health care, medical center, automated program, costs.

Генотипирование по CYP2C19 пациентов с кислотозависимыми поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки как основа персонифицированной фармакотерапии

Е.В. Елохина[1,2], С.В. Скальский[1], Ж.В. Гудинова[1]

[1] Омская государственная медицинская академия, Омск, Россия

[2] Омская областная клиническая больница, Омск, Россия

Многие лекарственные средства подвергаются биотрансформации с участием изоформ микросомного фермента CYP2C19 семейства цитохромов. Фармакогенетические исследования установили неоднородность человеческой популяции по способности метаболизировать лекарственные средства. В зависимости от этой способности в организме могут наблюдаться в одних случаях повышенные концентрации принимаемых лекарственных средств и проявление их токсического действия, в других − низкие концентрации и недостаточный терапевтический эффект. Многие ингибиторы протонной помпы (ИПП) подвергаются метаболизму в печени преимущественно под влиянием изофермента CYP2C19. Установлено, что генетический полиморфизм CYP2C19 [например, rs4244285 A/G (*1/*2) и rs4986893 A/G (*1/*3)] может влиять на результат лечения больных, принимающих ИПП. Представленный в данной работе анализ отечественных клинических исследований полиморфизма гена CYP2C19 и эффективности эрадикационной терапии показал, что на территории Российской Федерации быстрые и медленные метаболизаторы ИПП составляют значимую долю в когорте пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. Распространенность мутаций гена CYP2C19 у пациентов с язвенной болезнью на территории Омской области соответствует общероссийским данным. Анализ данных литературы и результатов собственных исследований позволяет сделать вывод о необходимости коррекции дозы ИПП (омепразола и лансопразола) у большинства пациентов, страдающих кислотозависимыми заболеваниями. Проведенные нами фармакоэкономические расчеты указывают на целесообразность включения методики определения полиморфизма гена CYP2C19 в стандарт обследования пациентов с язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: полиморфизм гена CYP2C19, эффективность эрадикационной терапии, фармакоэкономический анализ.

ВВЕДЕНИЕ

Эффективность современной фармакотерапии не абсолютна, несмотря на то что в большинстве случаев назначение лекарственных средств (ЛС) основывается на принципах доказательной медицины. Ответ на проводимую фармакотерапию зависит от многих составляющих: в 50 % случаев − от генетических факторов, но также от пола, возраста, тяжести основного заболевания, сопутствующих заболеваний, состояния печени и почек, совместно применяемых ЛС и БАДов, особенностей питания и вредных привычек [1]. Как известно, отличительной чертой генетических особенностей является их постоянство в течение жизни. Составление генетического паспорта пациентов позволяет прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, повысить эффективность и безопасность применения ЛС, а в некоторых случаях − определить тактику ведения [2]. Персонифицированная терапия – это принцип выбора ЛС и их доз в соответствии с результатами геномных и молекулярных исследований и, прежде всего, генотипирования, т.е. фармакогенетического тестирования [3].

Фармакогенетические исследования выявили неоднородность человеческой популяции по способности метаболизировать лекарственные средства [4]. В результате в одних случаях можно наблюдать увеличение концентрации в организме принимаемых ЛС и проявление их токсического действия, в других − низкую концентрацию и недостаточный терапевтический эффект. Так, установлено, что стандартные схемы эрадикационной терапии больных язвенной болезнью (ЯБ), включающие как минимум антибактериальные и антисекреторные средства (чаще − ингибиторы протонной помпы; ИПП), не могут гарантировать уничтожение бактерий *Helicobacter pylori*. В различных этносах эффективность эрадикации *H. pylori* варьирует от 30 до 90 % [5]. Очевидных причин две: резистентность *H. pylori* и/или неэффективность антисекреторных средств.

Практически все ИПП метаболизируются ферментами CYP3A4 и CYP2C19 суперсемейства печеночных цитохромов. В метаболизме омепразола участвует в основном CYP2C19. Метаболизм эзомепразола определяется активностью CYP2C19 на 70 %, а на 30 % зависит от CYP3A4. Пантопразол и лансопразол метаболизируются этими ферментами примерно в равной степени. Что касается рабепразола, то его метаболизм осуществляется другими ферментными системами [6]. Таким образом, многие ИПП подвергаются ин-

тенсивному метаболизму в печени преимущественно под действием CYP2C19, а, следовательно, генетический полиморфизм CYP2C19, например, присутствие его в изоформе rs4244285 A/G (*1/*2) или rs4986893 A/G (*1/*3), может влиять на результат лечения больных, принимающих ИПП. В зависимости от генотипа CYP2C19 индивиды могут подразделяться на быстрых (БМ), промежуточных (ПМ) и медленных метаболизаторов (ММ) [7]. Пациенты, относящиеся к группе БМ, характеризуются ускоренным метаболизмом ИПП, и терапевтическая концентрация препарата в их крови поддерживается меньший промежуток времени, чем в группах ПМ и в особенности ММ [8]. Поэтому пациентам группы БМ при лечении кислотозависимых заболеваний рекомендуют назначать более высокие дозы ИПП [7]. Проведение фармакогенетического анализа перед назначением ИПП может быть затратноэффективной процедурой. Так, показано, что генотипирование CYP2C19 позволяет сохранить примерно $5000 на каждые 100 протестированных пациентов [9].

ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1) Анализ имеющихся данных о распространенности полиморфизма гена CYP2C19 на территории Российской Федерации и их сопоставление с результатами генотипирования по CYP2C19 больных ЯБ, проживающих в Омской области.

2) Экономическое обоснование необходимости включения методики выявления полиморфизма гена CYP2C19 в стандарт обследования больных ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, как критерия персонифицированного подхода к выбору антисекреторной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки распространенности полиморфизма гена CYP2C19 и его влияния на эффективность эрадикационной терапии при кислотозависимых заболеваниях на территории России был выполнен поиск и анализ клинических исследований. Поиск осуществлялся в базе данных РИНЦ. Временной диапазон – с 2008 по 2012 гг.

При фармакоэкономических расчетах использовался метод «минимизации затрат» – частный случай анализа «затраты-эффективность», при котором производят оценку двух и более технологий, имеющих одинаковую эффективность и безопасность, но разную стоимость [10].

Расчет минимизации затрат производился по формуле [10]:

$CMR = DC_1 - DC_2$, где

CMR – показатель разницы в затратах,

DC_1 – прямые затраты на применение первой технологии,

DC_2 – прямые затраты на применение второй технологии.

Таблица 1. Розничные цены на ЛС, входящие в стандарт лечения ЯБ

Наименование препарата	Разовая доза, мг	Стоимость средней разовой дозы, руб.
Омепразол	20	4,89
Лансопразол	30	20,52
Рабепразол	20	105,95
Эзомепразол	20	94,49
Амоксициллин	1000	12,74
Кларитромицин	500	50,62
Тетрациклин	500	4,45
Метронидазол	500	5,04
Левофлоксацин	500	61,98
Висмута трикалия дицитрат	120	9,15

Затраты на проведение эрадикационной терапии рассчитывались на основе средних розничных цен препаратов (средние цены в аптеках г. Омска по состоянию на 17.09.2012 г., http://www.omdrug.ru/information/drugs.php) (табл. 1).

Средняя стоимость фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) с верификацией *H. pylori* (быстрый уреазный тест) в клиниках Омска в 2012 г. составила 1000 руб. Ориентировочная стоимость исследования по выявлению полиморфизма гена CYP2C19 – 650 руб., хотя стоимость данного исследования в разных лабораториях может различаться в десятки раз [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализу были подвергнуты данные клинических исследований, описывающие полиморфизм гена CYP2C19 и эффективность эрадикационной терапии (табл. 2).

В исследовании А.Р. Халиковой [11] распространенность аллелей CYP2C19*2 и CYP2C19*3 в популяции татар, населяющих территорию Республики Татарстан, составила 11,9 и 21,2 % соответственно. Таким образом, в изученной популяции доминирует фенотипическая группа БМ ИПП (43,1 %).

В работе Ю.А. Кучерявого [12] установлено, что наличие мутантного аллеля, определяющего фенотип ПМ и ММ, значительно повышает вероятность успеха эрадикационной терапии. В данном исследовании она составила 83,3 % у ПМ и ММ против 65,2 % у БМ.

В исследовании А.А. Нижевича [13] изучалось возможное влияние генетического полиморфизма CYP 2C19 на эффективность эрадикационной терапии у пациентов детского возраста. Установлено, что в группе БМ эрадикация *H. pylori* была достигнута у 65,6 % пациентов, в группе ПМ – у 71,4 %, а в группе ММ – у 83,3 % пациентов.

В исследовании В.Г. Корнюкова [14] изучался полиморфизм гена CYP2C19 у европеоидов и монго-

Таблица 2. Результаты проведенных в РФ (с 2008 по 2012 г.) клинических исследований полиморфизма гена CYP2C19 и его влияния на эффективность эрадикационной терапии кислотозависимых заболеваний

Дизайн исследования	Заболевание	Фенотип (число лиц)	Схема лечения	Частота эрадикации *H. pylori*	Значение p (достоверность)
Изучение распространенности полиморфизма гена CYP2C19 у татар (130 чел.) [11]	–	56 БМ 62 ПМ 12 ММ	–	–	–
Проспективное когортное исследование (78 чел.) [12]	ЯБЖ, ЯБДПК + HP	66 БМ 11 ПМ 1 ММ	Омепразол 20 мг х 2 р/д + амоксициллин 1000 мг х 2 р/д + кларитромицин 500 мг х 2 р/д 7 дней	43 БМ (65,2 %) 9 ПМ (81,8 %) 1 ММ (100 %)	ПМ/БМ p<0,05
Проспективное исследование (59 чел) [13]	Гастрит/ гастродуоденит + HP	32 БМ 21 ПМ 6 ММ	Омепразол 1 мг/кг/сут + фуразолидон 10 мг/кг/сут + амоксициллин 25 мг/кг/сут или кларитромицин 7,5 мг/кг/сут 10 дней	21 БМ (65,6 %) 15 ПМ (71,4 %) 5 ММ (83,3 %)	–
Проспективное исследование (241 чел.) [14]	ЯБДПК + HP	120 БМ 97 ПМ 24 ММ БМ: 56,2 % европеоидов, 37,5 % монголоидов, ПМ: 40,5 % европеоидов, 22,5 % монголоидов, ММ: 3,3 % европеоидов, 22,5 % монголоидов	Омепразол/лансопразол/ эзомепразол + амоксициллин 1000 мг х 2 р/д + кларитромицин 500 мг х 2 р/д Курс 7 дней	84 (70 %) БМ 76 (78,7 %) ПМ 23 (95,7%) ММ БМ: 70,9 % европеоидов, 66,7 % монголоидов, ПМ: 77,4 % европеоидов, 81,2 % монголоидов, ММ: 100 % европеоидов, 94,4 % монголоидов	БМ/ММ p<0,001 ПМ/ММ p<0,01
Рандомизированное проспективное исследование (86 чел.) [15]	ЯБДПК + HP	34 БМ 38 ПМ 13 ММ	Омепразол 20 мг х 2 р/д + кларитромицин 500 мг х 2 р/д + амоксициллин 1000 мг х 2 р/д Курс 7 дней	59 % БМ 71 % ПМ 92 % ММ	БМ/ММ p<0,01 ПМ/ММ p<0,05

Сокращения:

ЯБЖ – язвенная болезнь желудка, ЯБДПК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, БМ – быстрые метаболизаторы, ПМ – промежуточные метаболизаторы, ММ – медленные метаболизаторы.

лоидов. Выяснено, что группа БМ включала в среднем 49,8 % пациентов (56,2 % европеоидов и 37,5 % монголоидов); ПМ – 40,3 % (40,5 % европеоидов и 40 % монголоидов); ММ – 9,9 % исследуемых лиц (3,3 % европеоидов и 22,5 % монголоидов). Средняя эффективность эрадикационной терапии у европеоидного населения составила 74,5 %, а у монголоидов – 78,8 %. При этом эффективность эрадикации у ММ приближалась к абсолютной в обеих этнических группах (100 % у европеоидов и 94,4 % у монголоидов).

А.А. Степченко с соавт. [15] установили, что при назначении ИПП в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма у пациента (для БМ – большие дозы) процент эрадикации составил более 80 %. Если же всем пациентам проводилась стандартная терапия, результаты эрадикации были следующими: в подгруппе БМ – 62 %, у ПМ – 66 %, тогда как у ММ – 93 %.

Как видно из приведенных результатов исследований, у пациентов с фенотипом ММ эффективность эрадикационной терапии выше, однако определяющий его генотип встречается относительно редко (от 3,3 до 22,5 % в разных этносах). Для всех остальных пациентов (БМ и ПМ) необходимо производить коррекцию дозы ИПП (омепразол и лансопразол) в сторону увеличения, чтобы достичь эффекта в максимально возможном проценте случаев.

В 2010 г. на территории Омской области нами было проведено фармакогенетическое исследование по выявлению полиморфизма гена CYP2C19 у пациентов, страдающих ЯБ. В исследование были включены 294 пациента (из них 198 человек, т.е. 67,35 %, – мужчины), проходивших стационарное лечение в гастрохирургическом и гастротерапевтическом отделениях многопрофильного учреждения здравоохранения г. Омска. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, – 51,84 ± 0,65 лет.

В исследуемой популяции не было выявлено мутаций гена CYP2C19 по аллелю CYP2C19*3. Мутации

по аллелю CYP2C19*2 предопределили фенотип БМ у 71,43 % , ПМ – у 18,37 %, ММ – у 10,2 % пациентов.

Далее нами был проведен фармакоэкономический анализ (расчет ожидаемых затрат на один случай эффективного лечения больного ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*).

Анализировались прямые затраты на реализацию 4 моделей терапии больных ЯБ, ассоциированной *H. pylori* (табл. 3). При этом выполнение пациентом предписаний врача было принято за 100 %. В связи с обнаруженным в России довольно низким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину и амоксициллину определение чувствительности к ним в расчетах не учитывалось [2, 7].

При реализации модели 1 лечение всех пациентов осуществлялось согласно стандартам эрадикационной терапии. До начала терапии и после проведения эрадикации всем пациентам предполагалось провести ФЭГДС с верификацией *H. pylori*. Терапию I линии (ИПП в стандартных дозировках + амоксициллин 1000 мг × 2 раза в день + кларитромицин 500 мг × 2 раза в день) назначали на 10 дней с дальнейшим долечиванием антисекреторными препаратами (ИПП) в половинных дозах в течение 4 недель. В случае неэффективности проводили эрадикационную терапию II линии (ИПП в стандартных дозировках + метронидазол 500 мг × 3 раза в день + тетрациклин 500 мг × 4 раза в день + висмута трикалия дицитрат (ВТД) 120 мг × 4 раза в день) в течение 10 дней с дальнейшим долечиванием ИПП в половинных дозировках в течение 4 недель.

Согласно результатам проведенного фармакоэпидемиологического исследования, эффективность терапии I линии у больных ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, на территории Омской области составила 78 %, т.е. практически в каждом четвертом случае была необходима терапия II линии. Даже при реализации терапии II линии средний показатель эрадикации составил в среднем лишь 76 % (60–100 %) [16]. Кроме того, к недостаткам данной модели нужно отнести тот факт, что при реализации терапии II линии пациенту необходимо ежедневно, до 4-х раз в сутки, принимать большое число таблеток и капсул (до 18 в сутки) с высокой вероятностью развития нежелательных явлений. Средняя стоимость одного случая эффективной терапии на основе омепразола составила 3926,5 руб., лансопразола – 4841,8 руб., эзомепразола – 9173,48 руб., рабепразола – 9844,52 руб.

Модель 2 предполагает исходно следование стандарту эрадикационной терапии. До начала и после проведения эрадикации выполняется ФЭГДС с верификацией *H. pylori*. Продолжительность терапии I линии (ИПП в стандартных дозировках + амоксициллин 1000 мг × 2 раза в день + кларитромицин 500 мг × 2 раза в день) – 10 дней с дальнейшим долечиванием антисекреторными препаратами в половинных дозах в течение 4 недель. В случае неэффективности назначалась эрадикационная терапия II линии (ИПП в удвоенных стандартных дозах + метронидазол 500 мг × 3 раза в день + тетрациклин 500 мг × 4 раза в день + ВТД по 120 мг × 4 раза в день). В качестве альтернативы нами была рассмотрена тройная терапия с левофлоксацином: ИПП в двойной дозе дважды в сутки в сочетании с амоксициллином 2000 мг/сут и левофлоксацином 1000 мг/сут. В качестве эрадикационной терапии II линии после неудачной стандартной тройной терапии эта схема дает высокий результат [16]. Но с применением левофлоксацина связана проблема формирования резистентности к хинолонам вследствие целого ряда мутаций гена gyrA. Следует обратить внимание, что в схемах терапии II линии дозы омепразола и лансопразола мы увеличили в 2 раза, а дозы рабепразола и эзомепразола оставили без изменений, исходя из того, что 89,8 % пациентов с ЯБ на территории Омской области являются быстрыми или промежуточными метаболизаторами первых двух препаратов. По окончании курса терапии II линии пациентам вновь проводили ФЭГДС с верификацией *H. pylori*. В случае неудовлетворительного результата определяли чувствительность *H. pylori* к применяемым антибиотикам.

С учетом повторного курса терапии стандартными препаратами II линии, реализованного в связи с неэффективностью терапии I линии у 22 % пациентов, средняя стоимость одного случая эффективной терапии (тетрациклин, метронидазол, ВТД) на основе двойных доз омепразола и лансопразола составила 3978,14 руб. и 5058,49 руб., а на основе стандартных доз эзомепразола и рабепразола – 9173,48 руб. и 9844,58 руб. соответственно. При назначении альтернативной схемы (амоксициллин, левофлоксацин) стоимость возрастает до следующих величин: для схем на основе омепразола – 4153,96 руб., лансопразола – 5234,31 руб., эзомепразола – 9349,3 руб., рабепразола – 10 020,4 руб.

В модели 3 лечение пациентов осуществлялось согласно стандартам эрадикационной терапии. До начала терапии и после проведения эрадикации всем пациентам предполагалось выполнение ФЭГДС с верификацией *H. pylori*. Назначалась терапия I линии (ИПП + амоксициллин 1000 мг × 2 раза в день + кларитромицин 500 мг × 2 раза в день) на 10 дней с дальнейшим долечиванием антисекреторными препаратами в половинных дозах в течение 4 недель. Учитывая результаты фармакогенетического исследования пациентов с ЯБ на территории Омской области, на старте применялись двойные дозы омепразола и лансопразола, но стандартные дозы эзомепразола и рабепразола. В случае неэффективности терапии I линии определяли чувствительность *H. pylori* к указанным антибиотикам.

Эффективность такой терапии – 95–98 %. Средняя стоимость одного случая эффективной терапии на

Таблица 3. Сводные результаты фармакоэкономической оценки представленных моделей лечения

Варианты лечения	Средняя стоимость одного случая эффективной терапии, руб.			
	омепразол	лансопразол	эзомепразол	рабепразол
Модель 1	3926,5	4841,8	9173,48	9844,58
Модель 2 альтернативная схема тетрациклин+ метронидазол + ВТД амоксициллин + левофлоксацин	 3978,14 4153,96	 5058,49 5234,31	 9173,48 9349,3	 9844,58 10 020,4
Модель 3	3736,64	5237,12	7802,72	8352,8
Модель 4	4363,17	5788,62	8452,72	9002,8

основе омепразола составила 3736,64 руб., лансопразола – 5237,12 руб., эзомепразола – 7802,72 руб., рабепразола – 8352,8 руб.

Лечение пациентов согласно модели 4 проводилось в соответствии со стандартами эрадикационной терапии. До начала терапии и после проведения эрадикации всем пациентам выполняли ФЭГДС с верификацией *H. pylori* и генотипирование с определением полиморфизма гена CYP2C19. Основываясь на результатах генотипирования, пациентам с быстрым и промежуточным метаболизмом ИПП назначали двойные дозы омепразола и лансопразола, дозы эзомепразола и рабепразола – стандартные; медленным метаболизаторам – все ИПП в стандартных дозировках. В случае неэффективности терапии I линии определяли чувствительность *H. pylori*.

Эффективность терапии согласно такой модели лечения – 95–98 %. Средняя стоимость одного случая эффективной терапии на основе омепразола составила 4363,17 руб., лансопразола – 5788,62 руб., эзомепразола – 8452,67 руб., рабепразола – 9002,8 руб.

Результаты фармакоэкономических расчетов представлены в табл. 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ выполненных ранее работ, а также результаты собственных исследований продемонстрировали преобладание в популяции российских граждан БМ и ПМ со значительными этнически обусловленными колебаниями. Распространенность мутаций гена CYP2C19 у пациентов с ЯБ на территории Омской области соответствует общероссийским данным. Таким образом, для большинства пациентов, страдающих кислотозависимыми заболеваниями, требуется коррекция дозы ИПП (омепразола и лансопразола) в сторону увеличения.

Описанные нами фармакоэкономические модели предлагают наиболее эффективные схемы терапии больных ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*. На практике чаще реализуется модель 1. Однако лечение практически каждого двадцатого больного оказывается безуспешным, несмотря на выполнение всех рекомендаций и финансовые затраты. Поскольку уровень резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам первой линии в РФ остается довольно низким, наиболее вероятная причина неэффективности – особенности метаболизма наиболее часто применяемых ИПП: омепразола и лансопразола. В реальной практике модель 3 используется редко, но она является самой экономически выгодной. Более того: поскольку пациенты получают в этом случае лишь один курс эрадикационной терапии, это, безусловно, должно повышать их исполнительность в отношении назначенного лечения и снижать риски побочных эффектов. Из всех представленных вариантов тактики ведения пациентов модель 4 самая затратная (если в качестве ИПП взяты омепразол и лансопразол). Данная модель на практике не реализуется, но, учитывая персонифицированный подход к пациенту, перспективы у данной модели есть. Полученные результаты генотипирования помогут не только индивидуально подобрать схему фармакотерапии для каждого пациента, но и станут вкладом в генетический паспорт пациента и позволят индивидуализировать подход к назначению препаратов из других фармакологических групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дегемерзанова Н.К. Персонализированная медицина: фармакогенетическое тестирование для эффективного и безопасного применения варфарина при его дозировании. Казахстанский медицинский журнал. 2012; №5: 75–76.
2. Кукес В. Г., Бочков Н. П., Сычев Д. А., Раменская Г. В. Клиническая фармакогенетика: перспективное направление персонализированной медицины. Ведомости НЦ ЭСМП. 2007; №4: 7–10.
3. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование – новая медицинская технология. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2010; №2: 39–43.
4. Исаков В.А. Фармакогенетический анализ метаболизма и клинической эффективности ингибиторов протонного насоса. Клиническая фармакология и терапия. 2003; № 1: 32–38.
5. Саблин О.А., Ильчишина Т.А. Проблема резистентности Helicobacter pylori к кларитромицину. Гастроэнтерология: прил. к журн. «Consilium-medicum». 2009; № 2: 4–8. URL: http://www.consilium-medicum.com/gastro/article/19077/.
6. Блюме Х. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия с участием ингибиторов протонной помпы. РМЖ. 2009; № 9: 622–631.
7. Ishida Y., Goto Y., Kondo T., et al. Eradication rate of Helicobacter pylori according to genotypes of CYP2C19, IL-IB, and TNP-α. Int. J. Med. Sci. 2006; Vol. 3: 135–140.

8. Пасечников В.Д. Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2004; № 3: 32–41.
9. Wedlund P.T. The CYP2C19 enzyme polymorphism. Pharmacology, 2000; 61(3); 174–183.
10. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Сура А.С. Клинико-экономический анализ (аналитический обзор, оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). – М.: Ньюмед, 2008. – 229 с.
11. Халикова А.Р. Изучение полиморфизма гена цитохрома Р-450 CYP2C19 в популяции татар, проживающих на территории Республики Татарстан. Практическая медицина. 2012; №3 (58): 53–55.
12. Кучерявый Ю.А. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009; №4: 128–132.
13. Нижевич А.А. Изучение полиморфизма генов, ответственных за метаболизм ингибиторов протонной помпы у детей с H. pylori инфекцией: есть ли связь с эффективностью эрадикационной терапии. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009; №3: 101–104.
14. Корнюков В.Г. Автореферат канд. диссертации «Фармакогенетические особенности эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки». – М., 2008.
15. Степченко А.А. Эффективность персонализированной фармакотерапии больных язвенной болезнью в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010; № 2: 131–137.
16. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – 248 с.

Сведения об авторах:

Елохина Елена Васильевна

ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ОмГМА, врач клинический фармаколог БУЗ ОО «ОКБ», Омск, Россия

Скальский Сергей Викторович

зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ОмГМА, канд. мед. наук, доцент, главный внештатный клинический фармаколог МЗ Омской области

Гудинова Жанна Владимировна

зав. кафедрой общей гигиены с курсом гигиены детей и подростков, д-р мед. наук, профессор, начальник отдела инновационных проектов ОмГМА

Адрес для переписки:

644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12
Телефон: +7 (3812) 23-15-69
E-mail: elochina@yandex.ru

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Region of Russia

CYP2C19 Genotyping of Patients with Acid-Dependent Diseases of the Stomach and Duodenum as the Basis for a Personalized Pharmacotherapy

Ye.V. Yelokhina, S.V. Skalsky, Zh.V. Gudinova

Biotransformation of many pharmaceutical substances is mediated by various isoforms of the microsomal enzyme CYP2C19 belonging to the family of cytochromes. Pharmacogenetic studies have demonstrated the heterogeneity of human populations with respect to the capacity for metabolizing pharmaceutical drugs. Depending on this capacity, the concentration of the drug in the body may be elevated in some cases, leading to toxic effects, and lowered in other cases, leading to insufficient therapeutic efficacy. Many proton pump inhibitors (PPIs) are metabolized in the liver, primarily by isoenzyme CYP2C19. Genetic polymorphism of CYP2C19 [such as rs4244285 A/G (*1/*2) and rs4986893 A/G (*1/*3)] is known to affect the outcome of therapy with PPIs. In this article we present an analysis of clinical studies that were conducted in Russia and focused on CYP2C19 polymorphism and the efficacy of eradication therapy. Our analysis demonstrated that extensive and slow metabolizers of PPIs represent a considerable proportion of the cohort of patients with acid-dependent diseases in Russia. The frequency of mutations in CYP2C19 gene among patients with gastric ulcer in the Omsk region was similar to that reported in Russia at large. The results of our studies and a review of other publications indicate that the dose of PPIs (omeprazole and lansoprazole) should be adjusted in the majority of patients suffering from acid-dependent diseases. According to our pharmacoeconomic evaluation, it would be worthwhile to include the methods for identifying genetic polymorphisms of CYP2C19 in the standards of treatment for patients with gastric ulcer caused by Helicobacter pylori.

KEYWORDS: genetic polymorphism of CYP2C19, efficacy of eradication therapy, pharmacoeconomics.

Разделение рисков в онкологии

С.Ч. Джалалов, Д.Х. Джалалова, Д.С. Хоч

Онкологический комитет провинции Онтарио, г. Торонто, Канада

Увеличение количества соглашений по разделению рисков в онкологии вызвано значительным финансовым бременем, ложащимся на плечи государства, фармацевтических компаний и пациентов. Данное исследование имеет целью объяснить причины популярности соглашений по разделению рисков и представить обзор существующих схем договоров между плательщиком и производителем, а также подходов к разделению рисков внутри фарминдустрии. В исследовании проведен межстрановый анализ различий, касающихся включения в формуляр онкологических препаратов. Рассмотрена роль оценки медицинских технологий в принятии решений по онкологическим препаратам. В заключение приводится перечень критериев для разработки успешных соглашений по разделению рисков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: разделение рисков, онкология, соглашения по разделению рисков, фарминдустрия, плательщики, цены, затраты, исходы, компенсации, лекарства.

Рак является самым смертоносным заболеванием (его доля в смертности от всех болезней с летальным исходом – 13 %), а лечение рака – самым дорогостоящим. В странах Северной Америки государственные расходы на лечение онкологических больных составляют около $60 000 на пациента в год, семьи пациентов ежегодно тратят от $5000 до $9000 в зависимости от вида злокачественной опухоли. Возрастающее финансовое бремя, рост цен на онкологические препараты заставляют искать новые формы сотрудничества между заинтересованными сторонами. Одной из форм снижения затрат на лекарства является разделение рисков («risk sharing», принятие участия в риске, обоюдный риск).

ПОЧЕМУ РАЗДЕЛЕНИЕ РИСКОВ?

Число онкологических заболеваний в мире неуклонно растет. Это обусловлено старением нации, увеличением численности населения, совершенствованием диагностики и улучшением практики выявления болезней благодаря профилактическим осмотрам населения. На рис. 1 показан относительный вклад этих факторов в количество онкологических заболеваний в Канаде за период с 1983 по 2012 гг. [1]. Согласно этим данным, тенденция к увеличению числа новых случаев рака за последние 30 лет обусловлена в основном старением населения.

Число онкологических препаратов также растет из года в год. Если в Великобритании до 1960-х гг. было всего 5 лекарственных препаратов для лечения онкологических больных, то в 70-е годы были созданы 18, в 80-е – 14, в 90-е – 24 и в 2000-е годы – 23 новых лекарства [2].

Качественно изменилась и линейка онкологических препаратов. Если до 1975 г. в нее входили только классические цитотоксические средства, то позднее появились 17 гормональных агентов, 6 моноклональных антител и 7 таргетных препаратов. В последние годы фармацевтические компании усилили темпы разработки новых лекарств: доля онкологических лекарств составила 39 % от всех произведенных лекарственных препаратов (рис. 2 а), а доля онкологических заболеваний – 44 % от всех показаний, для которых производятся лекарства (рис. 2 б) [3].

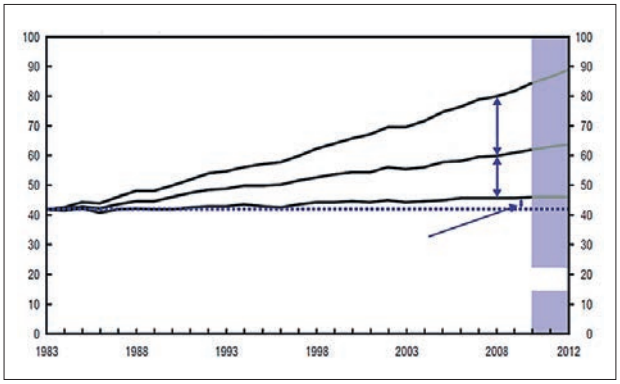

Рис. 1. **Число новых случаев и смертей от онкологических заболеваний, Канада, 1983–2012. Источник: Canadian Cancer Statistics 2012 [1]**

Примечание. *Нижняя линия показывает, каково было бы число новых случаев и смертей, если бы численность и возрастная структура населения оставались неизменными с 1983 г. Небольшой подъем этой линии в конце 1990-х и в 2000-х гг. отражает влияние на заболеваемость профилактических осмотров и, соответственно, улучшения диагностики. Средняя линия показывает число новых случаев и смертей, имевших бы место, если бы структура населения осталась неизменной с 1983 г., и отражает влияние на заболеваемость роста численности населения и увеличения риска заболеть. Верхняя линия показывает число новых случаев и смертей, имевших место в реальности, и ее подъем отражает суммарный эффект роста численности населения, старения нации (увеличения продолжительности жизни) и увеличения риска заболеть.*

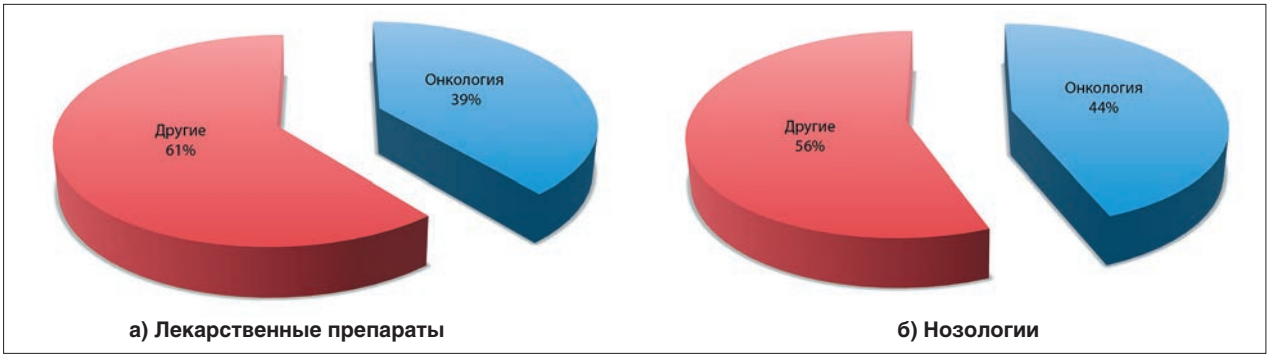

Рис. 2. **Доля онкологии в деятельности фармацевтической компании (США, 2006–2007 гг.).**
Источник: Nagle PC, et al. 2008 [3].

Увеличение расходов на лечение онкологических больных в основном вызвано ростом цен на лекарства. Если 15 лет назад паклитаксел стоил около $2500 в месяц, то в настоящее время месячное лечение онкобольных этим же препаратом составляет в среднем $5000, а стоимость некоторых лекарств зашкаливает за $20 000 в месяц [4] (рис. 3). Даже такой дешевый препарат, как азотистый иприт, используемый в онкологии с 1949 г. и стоивший тогда $33 в 2006 г. уже стоил $420, т.е. подорожал в 13 раз [4]. Увеличение цен на онкологические препараты привело к росту расходов на лечение онкобольных во много раз по сравнению с другими заболеваниями. В то же время клиническая эффективность этих лекарств возросла незначительно и, к сожалению, до сих пор оставляет желать лучшего. Сами фармацевтические компании обосновывают высокие цены ростом расходов на разработку нового препарата и клинические испытания. Кроме того, в настоящее время онкологические лекарства имеют узкую направленность и обычно предназначены для небольшой популяции больных, характеризующихся генетическими мутациями (HER-2, KRAS, EGFR); эти средства различаются также по последовательности применения (в 1-й, 2-й, 3-й линиях терапии), а при назначении в гормональной терапии зависят от состояния рецепторов эстрадиола и прогестерона (ER- и PR-статуса)[1].

ЧТО ТАКОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ РИСКОВ?

История разделения рисков в онкологии начинается в 2006 г., когда NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) отказался включить в формуляр (программу компенсации онкобольным стоимости лекарств) препарат бортезониб, разработанный компанией Johnson&Johnson для лечения множественной миело-

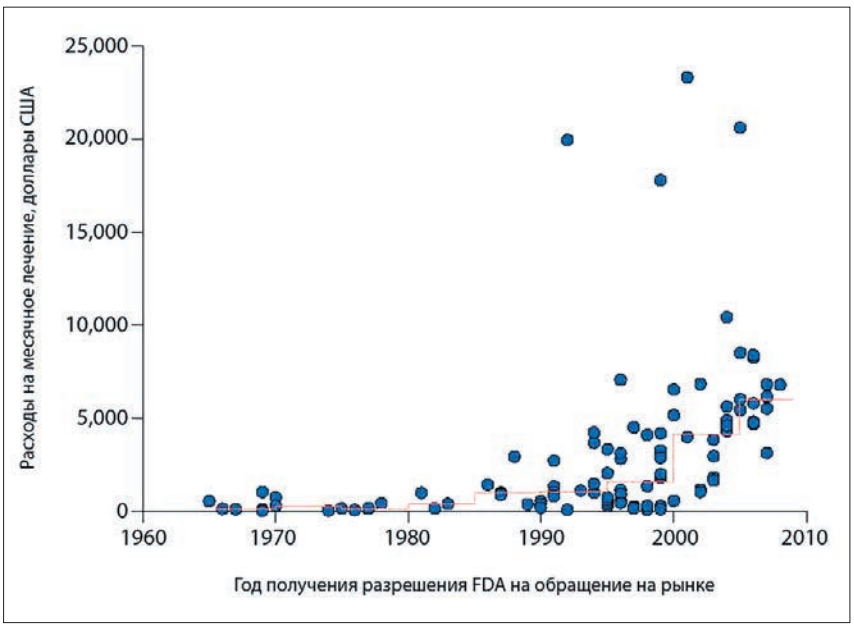

Рис. 3. **Расходы на лечение онкологическими препаратами; США, 1965–2008 гг. (доллары США / месяц).**
Источник: Bach PB 2009 [4].

[1] ER – рецепторы эстрогена, PR – рецепторы прогестерона.

мы [5]. Причиной отказа послужила высокая стоимость, около £33 000 (фунтов стерлингов) за год качественной жизни (ГКЖ), что превысило рекомендованный NICE порог в £30 000 за ГКЖ. История этим бы и закончилась, но компания Johnson&Johnson предложила неожиданную схему компенсаций, а именно: если в течение первых четырех циклов применения препарата у пациента достигается полный или частичный (более 50 %) ответ на лечение (оцениваемый по снижению уровня М-протеина в сыворотке), то полную стоимость терапии оплачивает плательщик. И наоборот, если ответ пациента на лечение данным препаратом будет меньше 50 %, то компания берет на себя обязательство покрыть все расходы, связанные с лечением. Таким образом, основная идея разделения рисков заключается в том, что в ответ на гарантию эффективности препарата государство или страховые компании, выступающие в роли плательщика, обещают включить новый препарат в формуляр, т.е. выплатить компенсацию. Подобного рода сделки заключаются в основном на новые лекарства, когда долгосрочная эффективность не потверждена клинической практикой. Кроме того, такой подход позволяет собрать необходимые данные для дальнейшего продвижения этих лекарств на рынке. Для лекарств, находящихся на более поздней стадии изучения, когда уже накоплена достаточно большая база данных по исходам, указанные сделки для производителя не имеют смысла.

Большинство сделок по разделению рисков не имеют ничего общего со словом «риск» в общепринятом понимании. Поэтому многие агенства, занимающиеся компенсационными выплатами, вместо «разделения рисков» используют другие термины, такие как «схемы, обеспечивающие доступность для пациента» (patient-access schemes) в Англии, или «альтернативные схемы ценообразования» (alternative pricing schemes) в Европе и Австралии.

Варианты разделения рисков

Сделки по разделению рисков можно классифицировать на две группы:

1) финансовые соглашения;

2) соглашения по условиям или результатам лечения.

1) Финансовые соглашения

Соглашения по объему и цене. Соглашение по ценам между плательщиком и фармацевтической компанией основывается на прогнозируемых объемах продаж. Например, во Франции при обсуждении цены продукта объемы годовых продаж должны быть определены на несколько лет вперед. Если фактический объем продаж превышает прогнозируемый, цена лекарства будет снижаться, тогда как в случае низких объемов продаж производитель может попросить компенсацию у плательщика. Такого рода соглашения принимаются для снижения давления на бюджет, однако они не стимулируют инновации, препятствуя получению новых данных.

Верхний предел цены, объема или дозы. Плательщик и производитель договариваются о максимальных расходах на лечение одного пациента, о максимальном количестве циклов лечения или о максимальной дозе лекарства. Фармацевтические компании берут на себя все дополнительные расходы свыше обговоренной суммы или клинически обоснованного лечения. Например, департамент здравоохранения Великобритании и Novartis подписали договор, согласно которому компания оплатит дополнительное лечение больных, страдающих макулярной дегенерацией, лекарством ранибизумаб (луцентис) в случае, если пациентам потребуется больше 14 инъекций этого препарата. Указанное предельное количество инъекций было определено в ходе клинических исследований препарата [6].

Бесплатные лекарства. Производитель соглашается предоставить бесплатные лекарства или скидки на период времени, определенный плательщиком. Примером может служить схема, использованная в Англии и Уэльсе при лечении больных карциномой почки с метастазами препаратом сунитиниб [7]. Согласно схеме для первого цикла лечения (6 недель, средняя стоимость – £3139 на одного пациента) лекарство предоставляется компанией бесплатно; последующие циклы, проводимые до прогрессирования болезни, оплачиваются государством. Другим примером служит лечение этой же болезни препаратом сорафениб. Согласно принятой схеме, первая упаковка лекарства предоставляется бесплатно (при стоимости упаковки, содержащей 112 таблеток по 200 мг, – £2981).

Уступки. Фармацевтические компании предоставляют уступки государству на величину возросших издержек, превышающую годовой предел субсидий. В Италии существуют ограничения, согласно которым доля расходов на лекарства не должна превышать 14 % всех расходов на амбулаторное лечение и 2,4 % всех расходов на госпитальное лечение. Только в 2005 г. из-за возросших расходов производителя уступки государству составили 773 млн евро. В Венгрии компании должны ежегодно платить министерству здравоохранения 12 % от всех компенсированных продаж [7]. В случае если эти выплаты не покрывают расходы бюджета, компании платят дополнительно, по заранее согласованной формуле.

2) Соглашения по условиям или результатам лечения

При такого рода соглашениях фармацевтические компании обязуются вернуть деньги, снизить цены или предоставить лекарства бесплатно, если планируемый результат не будет достигнут. В договорах могут учитываться следующие виды условий или результатов лечения (исходов):

а) наличие определенного биомаркера у пациентов, получающих доступ к лечению (результат лабораторного теста),

б) суррогатная конечная точка оценки результата лечения,

с) гарантированный исход для пациентов,

д) гарантированный исход для населения.

Компенсации по биомаркеру. Плательщик обязуется компенсировать расходы, исходя из результатов биомаркерных тестов. Примером может служить препарат трастузумаб (герцептин), оказавшийся очень эффективным у HER-2 позитивных онкологических больных. Такой тип соглашения широко используется в таргетной медицине. Другой пример − препарат кризотиниб высокоэффективен у тех больных раком легких с метастазами, которые оказываются носителями мутации EML4-ALK. Из-за небольшой доли пациентов с такой мутацией (2–7 %) стоимость лечения очень высока − $9600 в месяц на одного пациента. Однако Администрация по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA, Food and Drug Administration) включила это лекарство в формуляр при условии положительного теста на EML4-ALK. Таким образом, использование биомаркеров сокращает популяцию пациентов, нуждающихся в данном лекарстве, но демонстрирует его высокую клиническую эффективность для таргетной популяции больных.

Компенсации, основанные на суррогатной конечной точке. Соглашения, основанные на результатах суррогатной конечной точки, считаются довольно спорными. С одной стороны, использование суррогатной конечной точки позволяет вывести продукт на рынок, но с другой − создает прецедент для снижения цены. Так, в Италии, сунитиниб (сутент) и сорафениб (нексавар) были одобрены для частичной компенсации в первые 3 месяца лечения. После трех месяцев государство будет компенсировать лечение только тех пациентов, у которых удалось достичь заранее определенной суррогатной конечной точки. Такого рода подход, когда обговаривается цена лекарства, а затем проводится оплата только успешного лечения, ставит фармацевтические компании в некомфортную ситуацию.

Соглашение по гарантированным для пациентов исходам. Такие соглашения базируются на полученных пациентами гарантиях долгосрочного исхода и обязательств со стороны производителя, что лекарство будет работать как было заявлено. Примером может служить соглашение между Merk-Frost и агентством одной из провинций Канады. По этому соглашению компания покрывает все затраты, если пациентам, получающим финастерид, потребуется хирургическое вмешательство по удалению опухоли простаты после года лечения препаратом. Такого рода соглашения представляют собой настоящее разделение рисков. Фармацевтические компании не пошли бы на такой риск, если бы не обладали более полной информацией о результатах, нежели плательщик.

Соглашения по гарантированным для населения исходам. Такого рода соглашения идеально отвечают интересам всех сторон:

а) пациентов, которые получают доступ к новейшим медицинским технологиям,

б) системы здравоохранения,

с) производителя, стимулируя производство и исследование новых лекарств.

Компенсация производится, исходя из долгосрочных исходов в популяциях больных, а не на основе краткосрочных результатов или отдельных показателей у пациентов. В качестве примера приведем соглашение, заключенное Британским правительством по лечению рассеянного склероза. Суть соглашения в том, что несмотря на рекомендацию NICE не включать в формуляр лечение, предлагаемое фармацевтическими компаниями, государство под давлением общественности согласилось компенсировать расходы компании при условии положительных долгосрочных исходов в случаях использования новых лекарств. В результате обе стороны − и производитель, и плательщик − фактически делят риск.

РАЗДЕЛЕНИЕ РИСКОВ В ФАРМИНДУСТРИИ

Разделение рисков существует не только между плательщиками и фармацевтическими компаниями, но и внутри самой фарминдустрии. Распространение таких схем вызвано значительными расходами на создание новых лекарств. Так, если выпуск на рынок нового «прорывного» лекарства в 2002 г. стоил около $800 млн, то в 2012 г. такая разработка стала стоить примерно $1 млрд [8]. Основными факторами, повлиявшими на рост цен, считаются повышенные требования к безопасности новых лекарств, а также тот факт, что с каждым годом их разработка, а точнее, открытие становится все труднее. Для снижения финансового бремени широко применяются схемы, основанные на сотрудничестве мегакомпаний с более мелкими, но высокотехнологичными компаниями, обладающими значительным интеллектуальным потенциалом. Например, американская компания Пфайзер и английская Глаксо Смит Кляйн создали совместную компанию ВиивВ Хелскер (ViiV Health Care) для разработки вакцины против ВИЧ-инфекции [8]. Таким образом решаются несколько задач:

- объединяются усилия ученых по обнаружению таких химических соединений, из которых в дальнейшем могут быть разработаны новые лекарства;
- небольшие компании получают возможность для финансирования научных исследований;
- крупные компании делят риски и доходы с более мелкими узкоспециализированными компаниями.

Эксперты отмечают, что наметившаяся тенденция разделения рисков при разработке новых лекарств продолжится и в будущем, объединяя фармацевтиче-

ские компании, компании, занимающиеся анализом данных, и научные центры университетов.

Прогнозируется, что к 2020 г. не останется ни одной фармацевтической компании, которая будет разрабатывать и производить новое лекарство самостоятельно, особенно в проектах с высоким риском и высокой отдачей.

РАЗДЕЛЕНИЕ РИСКОВ В ОНКОЛОГИИ И ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ (ОМТ)

Развитые страны используют ОМТ, а точнее, анализ «затраты-эффективность» в качестве регулятора компенсационного механизма, действующего в условиях высокой стоимости и большого количества на рынке препаратов для лечения онкобольных. Для того чтобы выяснить, как влияет ОМТ на соглашения по разделению рисков, группа специалистов из Онкологического комитета Онтарио во главе с д-ром Cheema проанализировала процесс компенсации расходов на 10 онкологических лекарств в развитых странах [9]. Рассматривались следующие препараты: бевацизумаб, бортезомиб, цетуксимаб, эрлотиниб, иматиниб, пеметрексед, ритуксимаб, сорафениб, сунитиниб, трастузумаб. Анализ показал, что в странах, где ОМТ не использовалась (Финляндия, Швеция, Япония, США и Германия), решение по финансированию было получено по всем 44 показаниям, в то время как страны, использовавшие ОМТ при принятии решения (Австралия, Канада, Англия, Новая Зеландия и Шотландия), компенсировали расходы на применение лекарств лишь по 52–74 % зарегистрированных показаний. Основной причиной отказа в компенсации было то, что лекарства не являются затратно-эффективными (рис. 4).

В Новой Зеландии в качестве основной причины отказа была указана слишком высокая стоимость лекарств, превышающая возможности бюджета министерства здравоохранения. В Швеции, Италии и Нидерландах ОМТ слабо влияла на принятие решения. Использование ОМТ при принятии решений по компенсации стоимости онкологических лекарств не

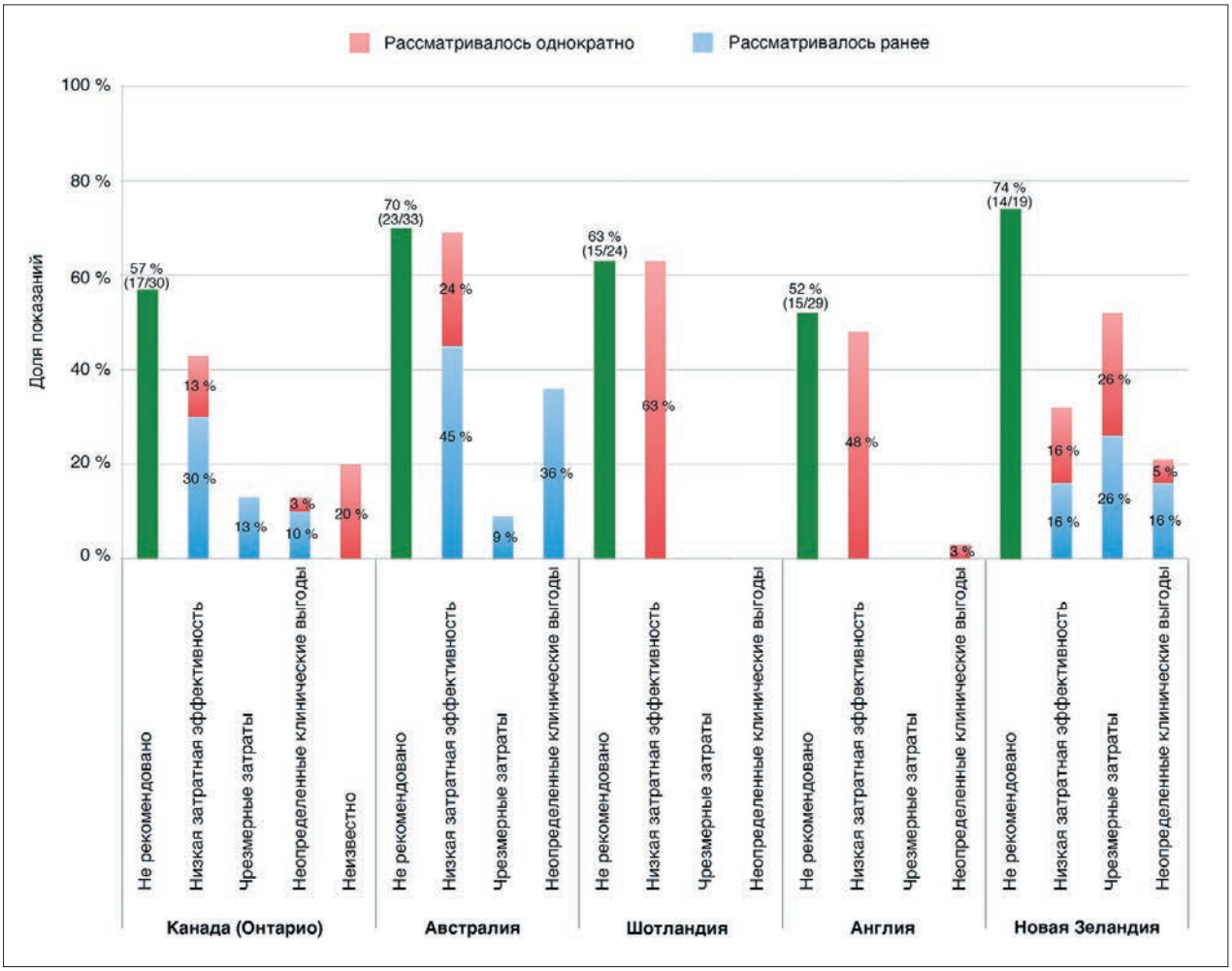

Рис. 4. **Причины отказа включения в формуляр 10 препаратов для лечения онкологических заболеваний.**
Источник: Cheema, et al. 2012 [9].

вызывает должного энтузиазма со стороны медицинских работников, поскольку сокращает доступ пациентов к дорогим и часто экономически неэффективным онкологическим препаратам. Кроме того, во многих странах отмечается отсутствие прозрачности при определении порога эффективности затрат. Следует добавить, что порог эффективности затрат для онкологических лекарств выше, чем для других медицинских препаратов. Недавно даже NICE принял решение о повышении этого порога для группы лекарств, увеличивающих продолжительность жизни при паллиативном лечении [9].

ПРОБЛЕМЫ ВНЕДРЕНИЯ СХЕМ РАЗДЕЛЕНИЯ РИСКОВ

Несмотря на многие положительные стороны, разделение рисков имеет ряд недостатков, негативно влияющих как на плательщика, так и на производителя. К ним следует отнести высокие административные расходы на мониторинг пациентов, сбор и анализ данных. Например, в ходе реализации соглашения по разделению рисков при лечении рассеянного склероза расходы Британского правительства составили: на медицинский персонал – £1 млн в год, на препараты интерферонов и глатирамера ацетат для 5000 пациентов – £40 млн, еще £1 млн в год потребовался на мониторинг процесса лечения [10]. По мнению проф. Джеймса Рафтера, данная схема была выгодной для фармацевтических компаний, которые продали лекарства по цене, близкой к рыночной, но невыгодной для системы здравоохранения Великобритании из-за высоких затрат. При этом результаты лечения больных, получивших лечение, оказались хуже, чем в контрольной группе, что подтвердило обоснованность заключения NICE, не рекомендовавшего включать эти лекарства в формуляр для данной нозологии.

По мнению представителей фарминдустрии, положительными сторонами соглашений по исходам и показателям являются возможность быстрой реализации лекарств и невысокие требования к определению биомаркеров и отбору пациентов. К недостаткам соглашений фармацевтические компании относят отсутствие конфиденциальности, требование предоставлять четкие доказательства клинической эффективности препарата, несовершенство методик измерения эффективности, а также неопределенность в оплате мониторинга исходов. Указанные проблемы могут в будущем повлиять на распространение и стоимость лекарств в разных странах мира.

В некоторых странах государственное регулирование и законы ограничивают использование схем разделения рисков. Так, в США федеральное регулирование обязывает включать в формуляр лекарства, рекомендованные FDA, а фармацевтические компании обязаны устанавливать предельно низкие цены на свою продукцию, что лишает их возможности маневрирования ценами. Несмотря на эти ограничения, некоторые схемы разделения рисков были успешно опробованы, особенно в области таргетной медицины. Например, в США страховые компании отказывались покрывать расходы на генетический тест Онкотайп DX (Oncotype DX), используемый для определения риска рецидива и необходимости соответствующей химиотерапии у женщин с раком молочной железы ранней стадии (ER+). Причина отказа: стоимость теста в $4000 была сочтена завышенной. Тогда разработчик теста Genomics Health и страховая компания United Health Care заключили следующее соглашение по разделению рисков: если продолжение химиотерапевтического лечения потребуется большому количеству женщин с низким уровнем риска, то цены на тест будут снижены. Наблюдение в течение 18 месяцев показало, что тестирование резко сократило использование химиотерапии у женщин с низким уровнем риска, тем самым значительно изменив медицинскую практику. В результате цена на генетический тест осталась на прежнем уровне [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Число соглашений по разделению рисков в онкологии вызвано ростом цен на новые лекарства, увеличением как числа онкологических больных, так и количества соответствующих лекарств, а также невозможностью для государства покрыть все расходы на лечение. Для предотвращения негативных последствий рекомендуется при заключении соглашений по разделению рисков использовать следующие критерии [10]:

- цели и задачи соглашения должны быть конкретными и ясными;
- лечение должно быть инновационным, относиться к приоритетной сфере здравоохранения, где в данное время мало или вообще нет эффективных лекарственных препаратов;
- на определение приблизительной клинической эффективности можно выделить лишь короткое время;
- предлагаемая схема должна значительно снижать издержки на медицинское обслуживание, соответственно увеличивая возможности компенсаций:
- если клинические исследования подтверждают высокую эффективность препарата на практике, то сторонам, заключающим соглашение, нет необходимости ждать получения всех данных по побочным эффектам;
- если лекарство значительно облегчает процесс оказания медицинской помощи и считается безопасным для пациентов, то соглашение можно заключить уже на начальном этапе III фазы клинических испытаний.

Кроме указанных критериев, при заключении соглашений по разделению рисков необходимо провести оценку возможных затрат на внедрение и мониторинг подобных схем. Следует учитывать недостатки предыдущих схем и разрабатывать возможные стратегии расторжения соглашения в случае получения отрицательных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Canadian Cancer Society's Steering Committee on Cancer Statistics. Canadian Cancer Statistics, 2012. Toronto, ON: Canadian Cancer Society; 2012.
2. Savage P. Development and economic trends in cancer therapeutic drugs in the UK from 1955 to 2009. J Oncol Pharm Pract. 2012 Mar; 18 (1): 52–56. doi: 10.1177/1078155210389218. Epub 2010 Nov 25.
3. Nagle P.C., Nicita C.A., Gerdes L.A., Schmeichel C.J. Characteristics of and trends in the late-stage biopharmaceutical pipeline. Am J Manag Care, 2008; 14: 226–229.
4. Bach P.B. Limits on Medicare's ability to control rising spending on cancer drugs. N Engl J Med. 2009 Feb 5; 360(6): 626-633. doi: 10.1056/NEJMhpr0807774. Epub 2009 Jan 27.
5. Watson P. Risk sharing schemes in oncology: future or fad. Oncology Business Review www.ONCBIZ.COM. March 2010: pp. 16–18.
6. Schoonveld E., Stefan K. Market access: Risk sharing and alternative pricing schemes. Aug 10, 2010 http://social.eyeforpharma.com/market-access/market-access-risk-sharing-and-alternative-pricing-schemes.
7. Adamski J., Godman B., Ofierska-Sujkowska G., Osińska B., et al. Risk sharing arrangements for pharmaceuticals: potential considerations and recommendations for European payers. BMC Health Services Research, 2010; 10: 153.
8. Ready L. Pharma giants collaborate in risk sharing strategy. http://www.icis.com/Articles/2010/02/15/9333163/pharma-giants-collaborate-in-risk-sharing-strategy.html Assessed Jan 21, 2013.
9. Cheema, P.K., Gavura S., Migus M., Godman B., Yeung L., Trudeau M.E. International variability in the reimbursement of cancer drugs by publically funded drug programs. Curr Oncol. 2012 June; 19 (3): 165–176.
10. Mansell P. Managing market uncertainty: Is risk sharing the answer? May 16, 201http://social.eyeforpharma.com/sales/managing-market-uncertainty-risk-sharing-answer

Сведения об авторах:

Джалалов Санджар Чингизович

старший аналитик, Фармакоэкономическая группа Онкологического комитета провинции Онтарио, д-р экон. наук

Джалалова Дильфуза Хамидовна

научный ассистент, Фармакоэкономическая группа Онкологического комитета провинции Онтарио, канд. пед. наук

Джефри Стюарт Хоч

директор Фармакоэкономической группы Онкологического комитета провинции Онтарио, Профессор Университета Торонто, Ph. D

Адрес для переписки:

30 Bond Street, St. Michael Hospital, Health Economics Department M5B 1W8 Toronto Canada
416-864-6060 ext. 2194
E-mail: HochJ@smh.ca; sandjar.djalalov@cancercare.on.ca

INTERNATIONAL EXPERIENCE

Risk Sharing in Oncology

S.Ch. Dzhalalov, D.H. Dzhalalova, D.S. Hoch

The growing number of risk sharing agreements in oncology is due to the considerable financial burden for the state, pharmaceutical companies, and patients. The aim of this study is to highlight the reasons for the popularity of risk sharing agreements and to review the existing templates for agreements between payers and manufacturers, as well as risk sharing within the pharmaceutical industry. We analyze the differences between countries relating to the inclusion of cancer drugs in formulary lists and discuss the role of health technology assessment in decision making about cancer drugs. We conclude with a list of criteria for establishing successful risk sharing agreements.

KEYWORDS: risk sharing, oncology, risk sharing agreements, pharmaceutical industry, payers, prices, costs, outcomes, reimbursement, pharmaceutical drugs.

Современные информационные технологии в обучении студентов. Часть 2. Эволюция компьютерных классов

В.С. Осняч

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

В цикле статей рассматривается использование современных компьютерных технологий в обучении на примере курса радиобиологии медико-биологического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Вторая часть посвящена подготовке компьютерных классов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: информационные технологии, обучение, e-Learning 2.0, компьютерный класс, виртуальное обучение, «облачные» технологии.

ЭВОЛЮЦИЯ КОМПЬЮТЕРНЫХ КЛАССОВ

В прошлом материале [1] я рассказал, как создавать учебные порталы. Теперь необходимо разобраться с местом, где желательно использовать имеющийся образовательный ресурс. Традиционно это компьютерный класс.

Прогресс в создании и эксплуатации компьютерных классов можно представить следующим образом.

Самые «древние» – **стационарные классы** (как недавно это было!), т.е. «привязанные» к определенному помещению настольные компьютеры преподавателя и обучающихся. ПК стоят на столах либо, если это панельные моноблоки, прикреплены на кронштейнах к стенам или перегородкам (в зависимости от конструкции класса). Все машины подключены к Интернету с помощью сетевого концентратора, или хаба (от англ. hub – центр). В настоящее время концентраторы вытеснены сетевыми коммутаторами [2]. Если компьютеры имеют Wi-Fi-антенны, то подключив к хабу беспроводный роутер, можно освободиться от проводов между компьютерами. Более дорогой вариант − использование высокоскоростных 3G/4G модемов для беспроводного Интернета.

Следующее поколение компьютерных классов – **мобильные**, в том смысле, что класс может быть быстро организован в любом помещении из набора ноутбуков с беспроводным выходом в Интернет и беспроводным же объединением ПК в локальную сеть. Продаваемые и собранные «под ключ» мобильные классы комплектуются специальными тележками для перевозки, системой для подзарядки, сейфами, а также установленным программным обеспечением для работы преподавателя и студентов. Положительной чертой данного типа классов является также отсутствие большого количества проводов и розеток.

Ноутбуки с успехом используются в обычных стационарных классах как дополнение к имеющимся настольным компьютерам. Такой тип классов (**смешанный**) сейчас в основном и используется в обучении.

ОСНАЩЕНИЕ КЛАССА

Как правило, класс размещается в просторном помещении в соответствии с обычными нормами для учебных классов. Так как у вас наверняка используются ноутбуки и/или компьютеры с современными дисплеями, то никаких специфических требований нет. Столы могут быть обычными, а стулья (кресла) должны быть с регулируемой высотой.

Необходима мобильная точка доступа любого типа для выхода в Интернет. Для этого можно использовать даже мобильный телефон или планшет.

Помимо компьютеров классы комплектуют также интерактивными досками, сенсорными экранами, принтерами, мультимедийными видеопроекторами и аудиоколонками, а все компьютеры Wi-Fi-антеннами,Web-камерами и гарнитурой для работы в Skype (в современные машинах, как правило, все это встроено в моноблок или ноутбук). В компьютерных классах медико-биологического профиля очень полезно иметь микроскоп с возможностью вывода изображений на дисплей и/или на настенный экран. Очень дорогую и требующую установки специальных программ интерактивную доску вполне можно заменить современным планшетом, подключенным к видеопроектору. Для практикумов в соответствии с изучаемой дисциплиной можно доукомплектовать класс специфическими приборами, связанными с компьютерами.

ПОДГОТОВКА КОМПЬЮТЕРОВ

В зависимости от требований и финансовых возможностей класс комплектуется определенным чи-

слом компьютеров. На них должна быть установлена современная стабильная операционная система и необходимое для работы программное обеспечение. К минимальному набору относится полный пакет офисных программ, Интернет-браузер с установленными плагинами и дополнениями, антивирусный пакет, архиватор, Skype, аудио- и видеоплееры, просмотрщики различных документов, программа для работы с изображениями, Dropbox, одна из программ для управления удаленными машинами, несколько специфических компьютерных программ для вашей учебной дисциплины. Разумеется, все программы должны быть лицензионными.

ОБСЛУЖИВАНИЕ КЛАССА

В учебном классе должны быть грамотно составленные Памятки для студентов (обязательный пункт – запрещение любых манипуляций с имеющимися на компьютере программами и установка своих, якобы нужных для работы!), Расписание занятости класса группами на неделю и Журнал работы студентов с преподавателем. Комната, конечно, должна систематически убираться. Нельзя забывать и о «гигиене» ПК как снаружи (мониторы, клавиатуры, мыши), так и изнутри (удаление ненужных программ и документов, антивирусная обработка, обновление устаревших программ). Обычно этой работой занимается старший лаборант или заведующий учебным кабинетом. При возникновении серьезных проблем необходимо вызвать специалистов, а не привлекать для этого студентов. Для особенно пытливых учащихся лучше выделить одну-две машины с мультизагрузкой различных операционных систем и экспериментальными программами.

ПОДГОТОВКА ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Преподаватели, работающие со студентами в классе, конечно, должны уметь пользоваться компьютером и всеми установленными современными программами. Компьютерные курсы подготовки и переподготовки для преподавателей работают во всех вузах, а также в Интернете.

ПОДГОТОВКА СТУДЕНТОВ

Хотя считается, что студенты лучше преподавателей разбираются в компьютерах, это не так! В основном они умеют быстро набирать текст (чаты и смс-ки с большим количеством орфографических ошибок!) и проводить поиск в Google и YouTube. Поэтому на первом занятии в компьютерном классе мы тестируем качество работы с компьютером и необходимыми программами, после чего иногда приходится проводить дополнительные «ликбезы» по IT (в классе имеются многочисленные самоучители, тренажеры и видеоинструкции).

ПОДГОТОВКА МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ РАБОТЫ

Основными видами деятельности студентов в компьютерных классах являются:

- тестирование,
- изучение нового материала,
- виртуальный (только на компьютере) и традиционный практикумы (использование специфических для предмета приборов с выводом информации на ПК и, конечно, статистическая обработка данных и моделирование на компьютере),
- интерактивная совместная работа.

Естественно, все учебно-методические и информационные материалы в зависимости от вида работы должны быть заранее подготовлены (тесты, обучающие курсы, практикумы, рабочие тетради, домашние задания и т.д.) в специфической мультимедийной форме для интерактивной работы на компьютере.

ПРИМЕРНОЕ ТИПИЧНОЕ ЗАНЯТИЕ

Студенты включают компьютеры и заходят (под своим логином и паролем) на информационную страницу кафедрального портала для уточнения последних данных о посещаемости и общей успеваемости по предмету. Мгновенный доступ в базы данных «Электронный Деканат» и «Электронный Завуч» позволяет эффективно решать возникающие проблемы.

Затем на индивидуальной именной страничке портала каждый студент получает подробный план текущего занятия («Рабочая тетрадь») и работает по этому плану, выполняя запланированные тестовые задания, фрагменты виртуального или реального практикума, а также участвует в совместной интерактивной работе. Все учебно-методические материалы всегда заранее подготовлены и находятся в Приложениях на соответствующих страницах портала.

Преподаватель в течение всего занятия (через программу удаленного управления) имеет возможность наблюдать за действиями студентов на их компьютерах. В случае необходимости он может показать со своего ПК прямо на машине студента то или иное действие, указать на ошибку, запустить нужную программу, открыть необходимый файл и внести свои замечания в электронном виде (имеется также возможность дистанционно заблокировать или отключить определенный компьютер).

На рис. 1 можно видеть, что настенный экран отображает информацию с планшета, подключенного к видеопроектору (в данном случае демонстрируется суммарная информация о посещаемости и успеваемости группы). На компьютер преподавателя выведены данные о работе с четырех студенческих терминалов. Средний ПК (прямо под настенным экраном) использован здесь как информационный для всей группы: во время занятия преподаватель дистанционно запускает в нем дополнительные программы, необходимые для всей группы.

Рис. 1. **Часть работающего компьютерного класса.**

Для совместного обсуждения на настенный экран через проектор можно вывести информацию с любого компьютера или, наоборот, на все студенческие ПК вывести информацию со своей машины. Таким образом, можно обойтись даже без проектора. Портал позволяет обмениваться файлами, аудио- и видеосообщениями. Все данные сохраняются на портале и доступны для последующей работы и обсуждения.

В конце занятия студенты получают оценку с подписью преподавателя, домашнее задание (опять, как и в начале занятия, просматривают на экране электронный журнал успеваемости группы) и выключают компьютеры.

Виртуальные классы являются следующим поколением своих мобильных предшественников.

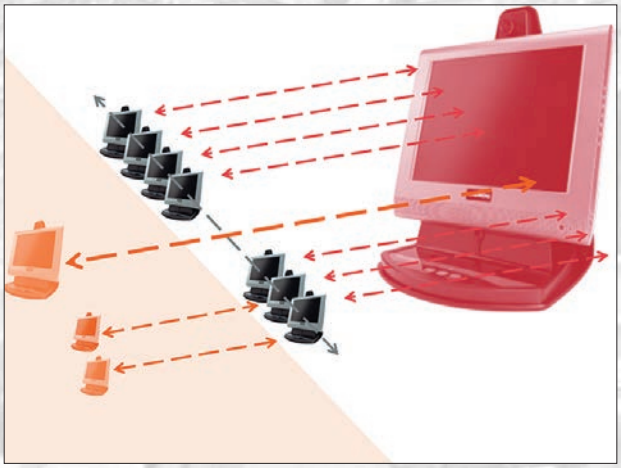

Рис. 2. **Переход от мобильных классов к виртуальным.**

На рис. 2 справа показан компьютер преподавателя, который обменивается информацией с машинами студентов, а те, в свою очередь, интерактивно взаимодействуют между собой. Такой распространенный сейчас обмен данными в процессе обучения происходит в реальном учебном помещении во время занятия. Можно также соединиться с удаленным, виртуальным пользователем, находящимся совсем в другом месте (три компьютера в левой части рисунка). Двусторонняя аудио- и видеосвязь позволяет создать во время занятия «эффект присутствия» удаленного слушателя. Такое пространство в терминах современных образовательных технологий называется в зависимости от размера учебной аудитории и количества изучаемых предметов виртуальным классом [3], академией [4], университетом [5], кампусом [6].

Виртуальные классы позволяют осуществить:

- синхронное и асинхронное общение;
- групповую, межгрупповую и индивидуальную работу;
- как директивное, так и не директивное общение.

Иными словами, в самой природе виртуального класса «предусмотрено» сосуществование характеристик, свойственных как e-Learning 1.0, так и e-Learning 2.0 [7].

В таблице я постарался указать основные характеристики этого нового направления в электронном обучении и сравнить их с уже известными нам традиционными и мобильными классами.

Важно отметить, что виртуальные классы предусматривают широкое использование «облачных» (cloud-) технологий, благодаря чему не требуется

Таблица. Сравнительная характеристика компьютерных классов

Характеристика	Стационарный	Мобильный	Виртуальный
Учебная комната	Специально оборудованное помещение	Любая подходящая комната	Не требуется
Компьютеры	Настольные (настенные)	Ноутбуки	Один ПК с Web–камерой
Дополнительное оборудование	Обязательно	Желательно	Не требуется
Интернет	Проводная сеть с выходом в Интернет	Беспроводная сеть с выходом в Интернет	Высокоскоростной мобильный Интернет
Максимальное число рабочих мест	10	15	Любое
Обслуживающий персонал	Обязательно*	Обязательно *	Не требуется **
Программы	Обязательно	Обязательно	Все программы автоматически загружаются с портала
Время занятий	По учебному расписанию	По учебному расписанию	Любое, кроме запланированных вебинаров
Наличие сайта/портала	Необязательно	Желательно	Обязательно (вертикальный портал)

Примечания:

** Если руководитель вашего структурного подразделения не может обеспечить нормальное протекание учебного процесса в компьютерном классе, то лучше отказаться от ПК. В противном случае вы рискуете получить в самое ближайшее время вместо современного работоспособного компьютерного класса склад неработающих компьютеров с заляпанными дисплеями, вирусами, несанкционированным доступом посторонних, появлением большого количества ненужных для обучения "пиратских" программ, игр и видеороликов.*

*** Нужен только разработчик электронных курсов и материалы, написанные сотрудниками кафедры.*

устанавливать на компьютер все необходимые для работы программы – они автоматически встроены, например, в ваш Интернет-портал.

Термин «облачные вычисления» (от англ. cloud computing) применим для любых сервисов, которые предоставляются через сеть Интернет.

Суть «облачных» технологий заключается в предоставлении пользователям удаленного доступа к услугам, вычислительным ресурсам и приложениям (включая операционные системы и инфраструктуру) через Интернет.

Как пример использования «облачных» технологий в образовании можно привести электронные дневники и журналы, личные кабинеты для учеников и преподавателей, интерактивную приемную и т.д. Нужно упомянуть и тематические форумы, на которых учащиеся могут обмениваться информацией, а также поиск информации, в процессе которого ученики могут решать определенные учебные задачи даже в отсутствии педагога или под его руководством.

На «облаках» могут находиться:

- компьютерные программы,
- электронные учебники,
- тренажеры,
- диагностические, тестовые и обучающие системы,
- прикладные и инструментальные программные средства,
- лабораторные комплексы,
- системы на базе мультимедиатехнологии,
- телекоммуникационные системы,
- электронные библиотеки и прочее [8].

Дополнительное достоинство этой технологии заключается в том, что она дает возможность освободиться от флешек, внешних дисков, различных стационарных баз данных и хранилищ учебно-методических материалов, которые обычно находятся в компьютере на работе. Cloud-хранилища [9] типа Dropbox, обеспечивают беспрепятственный круглосуточный доступ (конечно, через пароль) ко всем вашим данным из любого места с любого устройства, подключенного к сети.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стремительное развитие информационных технологий приводит к изменению «конфигурации» компьютерных классов: переходу от стационарных через мобильные классы к виртуальным.

Компьютер (компьютерный класс) является только инструментом в руках преподавателя и не отменяет традиционного личного общения учителя и ученика во время занятий.

Эффективность работы современных компьютерных классов определяется как квалификацией преподавателя, так и качественными электронными обучающими курсами, размещенными на грамотно созданном Интернет-портале.

ЛИТЕРАТУРА

1. Осняч В.С. Современные информационные технологии в обучении студентов. Часть 1. Портал или сайт? // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012; №4 (10): 80–84.
2. URL: http://ru.wikipedia.org/wiki/Сетевой_концентратор Ссылка проверена 30.11.12
3. URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Virtual_classrooms Ссылка проверена 30.11.12

4. URL:http://www.academ-web.com/ Ссылка проверена 30.11.12
5. URL:http://www.wvu.ru/vu_main.htm Ссылка проверена 30.11.12
6. URL:http://www.vpgroup.ru/Portals/7/materials/P_Langa_kamp.pdf Ссылка проверена 30.11.12
7. URL:http://www.websoft.ru/db/wb/FD4C0AB3A4712F09C32573F400539AD6/doc.html Ссылка проверена 30.11.12
8. URL:http://edu-lider.ru/облачные-технологии-вобразовании/ Ссылка проверена 30.11.12
9. URL:http://ru.wikipedia.org/wiki/облачное_хранилище_данных Ссылка проверена 30.11.12

Сведения об авторе:

Осняч Виктор Семенович

доцент кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии МБФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, канд. биол. наук

Адрес для переписки:

127562, Москва, Алтуфьевское шоссе, д. 20А, кв. 181
Телефон: +7 (909) 627-2561
E-mail: osnyach@list.ru

MASTER CLASS

Modern Information Technologies in Student Training. Part 2. The Evolution of Computer Classes

V.S. Osnyach

This series of articles reviews the potential of modern information technology for education, using as an example the course in radiobiology offered by the Medico-Biological faculty of the N.I. Pirogov Russian State Medical University.
Part 2 focuses on the planning of computer classes.

KEYWORDS: information technology, education, e-Learning 2.0, computer class, virtual learning, cloud technologies.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова в лице и.о. ректора, профессора А.Г. Камкина и декана МБФ, профессора Ю.В. Балякина предлагает Вам и всем нашим выпускникам принять участие в праздновании 50-летия МБФ.

В настоящее время идет подготовка этого торжества. Празднование этого Юбилея намечено на ноябрь 2013 г.: 10.11.2013 г. – заезд, 11.11.2013 г. и 12.11.2013 г. Торжественное заседание и Симпозиум по теме «Медико-биологические науки для теоретической и клинической медицины» (секции: «Медицинская биофизика», председатель – профессор А.Н.Осипов; «Медицинская биохимия», председатель академик РАМН А.И.Арчаков; «Медицинская кибернетика», председатель – профессор Т.В.Зарубина, «Молекулярная биология, медицинские нанобиотехнологии и иммунология», председатель – профессор О.О.Фаворова). По материалам Симпозиума предполагается издание печатных статей объемом 1 страница в формате А4, шрифт Times New Roman, размер 12. Отбор статей на Симпозиум будет проводить Редакционная комиссия. Прием статей будет проводиться по электронной почте деканата МБФ после регистрации участия выпускника в проведении Юбилея. При регистрации необходимо указать: Ф.И.О., год выпуска, отделение, место работы, форму участия в Юбилее: участие в Симпозиуме с публикацией тезисов или без публикации, проживание в гостинице (без проживания), трехразовое питание в столовой, участие в банкете. Срок окончания регистрации – 10.10.2013 г.

Проведение Торжественного открытия и Симпозиума будет проходить в Учебно-методическом Центре ЦК профсоюзов Агропромышленного комплекса РФ по адресу: 142784, г. Москва, г. Московский, микрорайон 1, д. 22а. Проезд М. Юго-Западная, авт. 590, до остановки «Почта», авт. 611 до остановки «г. Московский». Желающим принять участие во всех мероприятиях, проводимых в связи Юбилеем, может быть предоставлена возможность снять номер в гостинице Центра. Информацию о месте проведения Торжественного заседания, научных секций можно посмотреть на сайте http://nmc-apk.ru.

Контактные адрес и телефон: ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, деканат МБФ; тел.: (495) 434-35-21; факс: (495) 434-03-29: электронная почта: dekmbf@rsmu.ru.
Контактное лицо для связи – Балякин Юрий Викторович.

Основы технологии доступа на рынок (Market Access)

В.В. Омельяновский

Центр оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

Реформирование системы здравоохранения неизменно влечет за собой изменение «правил игры» для всех участников системы. В статье предпринята попытка определить, структурировать и проанализировать механизм новой для российской индустрии технологии доступа на рынок – Market Access. Понятие изучено комплексно: дано определение, описаны основные принципы этой технологии, ее экспертная и коммуникационная составляющие, применение технологии рассмотрено в соответствии с обязательными этапами ее практической реализации. Приведены основные компоненты, инструменты и примеры данной технологии в условиях зарубежной практики и ситуации в российском здравоохранении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: система здравоохранения, доступ на рынок (Market Access), оценка технологий здравоохранения, лоббирование, лица, принимающие решения, стейкхолдеры.

ПОНЯТИЕ ДОСТУПА НА РЫНОК (MARKET ACCESS)

В современных условиях любая попытка дать определение понятию доступа на рынок сводится к описательным конструкциям, каждая из которых имеет право на существование и может быть признана логичной и обоснованной.

С содержательной точки зрения доступ на рынок, или Market Access (MA) должен включать в себя все вопросы, связанные с таможенным прохождением продукции, ее регистрацией и лицензированием, дистрибуцией и установлением цены, включением в ограничительные перечни и программы государственного финансирования, а также все этапы, определяющие доступность продукта для конкретного пациента.

При современной системе доступа на рынок любой новый продукт проходит несколько обязательных этапов: этап разработки и производства, этап клинических исследований (КИ) и предрегистрационной экспертизы, обеспечивающий регистрацию продукции на национальном уровне [1]. Далее продукт получает право на обращение и попадает на рынок, где конкурирует за бюджеты пациентов или определенных ЛПУ. Уже на этом этапе компания-производитель начинает активно бороться за включение технологии в ограничительные перечни (положительные, списки возмещения), открывающие возможность либо государственных закупок, либо возмещения стоимости технологии со стороны плательщика. При оптимальном сценарии первый этап экспертизы завершается регистрацией технологии («рыночной авторизацией»). Результатом второго этапа экспертизы, получившим название «оценка медицинских технологий», или «оценка технологий здравоохранения» (ОТЗ), являются систематический отчет, экономическая модель и заключение о целесообразности внедрения и финансирования данной технологии. Таким образом, эти два этапа экспертизы значительно отличаются друг от друга как по времени их проведения в рамках жизненного цикла препарата, так и по целям, задачам и направлениям работы.

В соответствии с этим для прохождения первого этапа фарминдустрия должна построить и сертифицировать свои производственные площадки в соответствии с требованиями GMP (Good Manufacture Practice – надлежащая производственная практика), что входит в ответственность производственных отделов. Следующий этап – инициация клинических исследований для изучения безопасности и эффективности технологии, что составляет основу деятельности уже медицинских отделов компаний.

Для подготовки аргументов и доказательной базы (при формировании специального досье) с целью прохождения второго этапа экспертизы (ОТЗ) компании инициируют дополнительные исследования, собирают и анализируют всю доступную информацию по предлагаемому продукту и по заболеванию, являющемуся показанием для его назначения. Именно данный этап обеспечения доступности продукта традиционно относят к технологиям доступа на рынок, или MA [2].

Таким образом, в современном понимании, принятом в фарминдустрии, под технологией доступа на рынок (MA) понимают перечень вопросов, возникающих в процессе обращения медицинской продукции (лекарственные препараты и медицинские изделия, другие технологии), именно после вывода продукта на рынок. Иными словами, это деятельность производителя, осуществляемая после регистрации продук-

та и направленная на обеспечение возможности его финансирования со стороны государства или иных источников бюджета, в том числе со стороны страховых компаний. С этой точки зрения справедливо будет сказать, что доступ на рынок и глубина изучения продукта всецело определяются теми «барьерными» требованиями к новым медицинским технологиям, которые предъявляет государство. Поэтому доступ на рынок может рассматриваться как ответ индустрии на возрастающие требования регуляторных органов не только к результатам клинических и экономических исследований, но и к методологии их проведения.

Западная модель МА предназначена, прежде всего, для обеспечения доступа на рынок оригинальных и инновационных препаратов, для их включения в перечни возмещения.

Современное развитие здравоохранения и его растущие потребности привели к тому, что ни одна страна в мире не может обеспечить финансирование всех технологий для нужд всех пациентов. Именно это определяет необходимость дифференцированного подхода государства к финансированию новых разработок с учетом их преимуществ по сравнению с уже применяемыми разработками или конкурентно предлагаемыми для применения. В последние десятилетия это стало очевидно для всех стран, в том числе и для США, где государство традиционно тратило огромные средства на здравоохранение. Как следствие, в 2010 г. впервые в истории американской системы здравоохранения была создана организация по оценке медицинских технологий − The Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI) [3]. Этот шаг свидетельствует об осознании необходимости создания и использования инструментов, позволяющих плательщикам принимать обоснованные решения по вопросам возмещения стоимости лекарственных препаратов и финансированию той или иной медицинской технологии. Сокращение и ограничение расходов на здравоохранение в этом случае принимает более системный и обоснованный формат, диктующий применение новых подходов к проведению экспертизы.

Бум новых технологий и достижения медицины во многих терапевтических направлениях ставят сегодня под сомнение возможность быстрого и легкого их входа на рынок медицинских услуг. Время «блокбастеров» прошло. Современная медицина находится на таком этапе развития, когда множество препаратов, доказавших свою безопасность и эффективность, уже существует и представлено на рынке. Принятие решения о возмещении стоимости новых разработок за счет государственного или страхового бюджета возможно только при наличии у них очевидных преимуществ перед существующими и применяемыми технологиями, т.е. требует проведения сравнительной оценки их эффективности.

Современные технологии доступа на рынок подразумевают два направления деятельности – экспертное и коммуникационное. Экспертная часть представляется крайне важной, т.к. именно изучение и анализ нового продукта позволяют подготовить доказательную базу и сформулировать необходимые для его продвижения аргументы. Зарубежный опыт свидетельствует о том, что основными направлениями экспертной деятельности являются планирование, а также получение и актуализация в течение всего жизненного цикла продукта данных о его эффективности с точки зрения клинических преимуществ, экономической преемственности, терапевтической значимости и социальной ценности, его сильных и слабых сторон с позиции плательщика [4].

Коммуникационная составляющая деятельности производителя по доступу на рынок имеет следующие цели: эффективное влияние на плательщиков и ЛПРов (лиц, принимающих решения), а также развитие и стимуляция их ожиданий путем использования различных каналов коммуникации и лоббистских технологий. Согласно экспертному мнению зарубежных коллег, соотношение этих двух направлений активности в деятельности отделов доступа на рынок – 80 % к 20 % в пользу экспертной составляющей. В условиях Российской Федерации это соотношение смещено в пользу лоббирования, что объясняется как отсутствием серьезной экспертизы и прозрачных процедур принятия решений, так и коррупционным фактором при принятии решений.

Ограничения эффективного доступа на рынок в России связаны еще и с рядом особенностей российского здравоохранения. Так, до настоящего момента в РФ не закончено формирование системы принятия решений по вопросам лекарственного обеспечения и формирования стандартов оказания медицинской помощи; нечетко определены требования к доказательной базе новых разработок (имеются в виду требования к формированию досье); не организована экспертиза документов, представляемых производителем, и не прописан ее порядок; остаются малодоступными данные о количестве пациентов, специфике их ведения, соотношении форм, видах и степени тяжести заболеваний. При этом одним из самых неблагоприятных факторов является сохраняющееся до настоящего времени отсутствие четкого понимания векторов развития и реформирования здравоохранения.

При обсуждении технологий доступа на рынок следует отметить, что эта деятельность имеет много общего с маркетингом, является его частной формой и базируется на тех же принципах. Так, ориентация производителя на потребности целевой аудитории и соответствующее позиционирование продукта относятся к ключевым факторам успеха при продвижении товаров. По аналогии с этим деятельность, связанная

с доступом на рынок, должна строиться или на «упаковке» продукта, которая подготавливается на этапе экспертизы и отвечает потребностям целевой аудитории, или на мерах по развитию определенных ожиданий у ЛПРов. Именно особенностями целевой аудитории определяются основные трудности, возникающие в случае использования технологий маркетинга при продвижении новых разработок на этапе включения их в систему финансирования, т.е. при реализации технологии доступа на рынок.

Сегодня одна из серьезных ошибок в деятельности фармацевтических и медицинских компаний состоит в том, что при формировании стратегии продвижения препаратов недостаточно учитываются интересы разных целевых аудиторий. *Промоционные* и *информационные* материалы, созданные изначально для пациентов или врачей, впоследствии используются для убеждения директоров клиник и главных врачей, заведующих аптеками и сотрудников министерств здравоохранения. Однако разные целевые аудитории имеют разные интересы, разные потребности и, соответственно, разные ожидания от появления новых разработок. Для разных целевых аудиторий релевантными и ценностными могут оказаться совершенно разные аргументы, т.е. одни и те же данные не могут быть одновременно эффективным инструментом убеждения и врача и ЛПРа. Именно поэтому активность компании, не ориентированная на потребности ЛПРов, часто оказывается малоуспешной. Важно понимать, что формирование аргументов должно ориентироваться на аудиторию, представляющую интерес для продвижения продуктов компании.

При реализации технологии доступа на рынок можно выделить два сценария, связанных с различным отношением ЛПРов к заболеванию, на лечение которого направлены новые разработки.

Первый, наиболее благоприятный сценарий возникает в ситуациях, когда разработчик изначально был ориентирован на потребности ЛПРов или же на так называемые «неудовлетворенные потребности» медицинского сообщества, связанные с лечением или ведением того или иного заболевания, при высокой степени осознания ЛПРами угрозы смертности, инвалидизации и его социальной значимости. В этом случае основная задача соответствующего отдела компании состоит в предоставлении доказательных аргументов по новой разработке, результатов прямых или непрямых сравнений и других данных в соответствии с требованиями регуляторных органов.

Иной сценарий возникает в ситуации, когда изначально разработка препарата не была ориентирована на сформированные потребности, т.е. в ситуации низкой информированности немедицинского сообщества о серьезности и значимости заболевания. В этом случае деятельность по доступу на рынок должна быть в первую очередь направлена на актуализацию среди ЛПРов и лиц, влияющих на их мнение, социальной значимости заболевания и связанных с ним угроз и потерь. Именно в таких ситуациях резко возрастает потребность отделов доступа на рынок в GR-деятельности (от *англ.* Government Relation – установление конструктивных отношений с правительственными организациями) и пиар-поддержке (от *англ.* PR – Public Relation).

Таким образом, можно сказать, что технологии доступа на рынок сегодня представляют собой отдельное направление в работе компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинских изделий, подчиняются определенным закономерностям и имеют определенное научное обоснование. В основе этого направления деятельности лежат разработка, поиск и представление данных о преимуществах предлагаемого продукта, оценка его влияния на клинический, экономический и социальный исходы, анализ социальной значимости заболевания. Только комплексный, всеобъемлющий и междисциплинарный подход к представлению данных позволяет ЛПРам легче и точнее проанализировать ситуацию с лечением того или иного заболевания и осознать преимущества новой разработки, ее место, приоритетное назначение и ограничения к применению. Чем полнее и понятнее представлена данная информация, чем больше она будет отвечать потребностям и ожиданиям ЛПРов, тем успешнее и эффективнее будет реализовываться стратегия продвижения нового продукта.

В то же время следует учитывать необходимость эффективных коммуникаций с ЛПРами и лицами, влияющими на принятие решений [5]. Так, каждый контакт или встречу необходимо строить исходя из потребностей собеседника, его сильных и слабых сторон, имеющихся у него приоритетов и «базовых» интересов, определяющих принятие решений. Кроме осознания потребностей человека с профессиональной и личной точек зрения, требуется еще дополнительная подготовка к каждой встрече, поскольку возможности их организации весьма ограничены. В этом смысле нельзя игнорировать достижения современной социальной психологии, предлагающей специальные технологии и методы для подготовки к таким встречам.

При продвижении новой разработки во врачебном сообществе аргументы, релевантные для данной целевой аудитории, могут ограничиваться оценкой выраженности эффектов препарата, его переносимостью, удобством приема и другими суррогатными исходами. Лечащие врачи ориентированы, главным образом, на оказание максимальной помощи конкретному больному, и их интерес связан в первую очередь с ним. В отличие от практикующего врача главный специалист, занимающий фактически промежуточ-

ное положение между врачом и ЛПРом, должен быть ориентирован на несколько иную постановку задачи и выполнять функции своего рода «менеджера» терапевтического направления. Иначе говоря, в его задачи входит организация оптимальной помощи не для одного, а для всех пациентов курируемого терапевтического направления, иногда даже в ущерб интересам отдельного больного. Коммуникации главных специалистов с ЛПРами должны строиться не на обсуждении суррогатных эффектов, а на языке конечных исходов лечения. Это делает необходимым умение адаптировать информацию, т.е. «переводить» экспертный язык на язык плательщиков и ЛПРов. Своевременное обеспечение главных специалистов правильно подобранными аргументами, основанными на доказательствах, существенно повышает эффективность их коммуникации и влияния на процессы принятия решений. Однако на практике доля главных специалистов, обученных и подготовленных мыслить в такой плоскости, крайне низка. Это объясняется тем, что главные специалисты «вырастают» из практических врачей, а обучение этому аспекту организационной деятельности главного специалиста на сегодняшний день не организовано.

Надо сказать, что в чем-то сходная ситуация складывается и у работников как фарминдустрии, так и непосредственно отделов доступа на рынок. Дело в том, что эти сотрудники, как правило, переориентированные из других отделов (медицинский, коммерческий, маркетинг), недостаточно обучены для профессиональной подготовки целевых и адаптированных доводов. Обучение искусству продаж, техникам коммуникации, маркетинговым преимуществам препаратов не обеспечивает понимания потребностей, особенностей и специфики ЛПРов. Этому приходится учиться в процессе работы, причем, как правило, на собственных ошибках.

Умение «перевода» экспертного языка на язык ЛПРов и плательщиков необходимо не только для представителей компании, добивающейся успешного продвижения своей продукции. Сегодня такие навыки нужны и главным специалистам, и ведущим экспертам, или KOL (от *англ.* Key Opinion Leaders – ключевые лидеры мнений) для формирования необходимых аргументов и «платформы» принятия решений не только по продвижению новых технологий, но и по созданию, например, целевых программ организации помощи пациентам с теми или иными заболеваниями. В то же время нельзя забывать о том, что и главные специалисты, и ведущие эксперты конкурируют со своими коллегами за выделение бюджетных (или иных) средств на «свои» терапевтические направления. В этом случае необходимые аргументы и доводы будут способствовать повышению эффективности и убедительности при коммуникациях с ЛПРами по вопросам «лоббирования» соответствующих терапевтических направлений.

Ключевым фактором в формировании доказательной базы, как уже указывалось ранее, является ориентация на ожидания, потребности и «язык» ЛПРов. Тем не менее профессиональные эксперты, врачебное сообщество и медицинские советники от фарминдустрии часто оперируют аргументами, представляющими суррогатные (промежуточные) исходы лечения пациентов (такие, как лабораторные и диагностические показатели эффективности новых продуктов). Представление данных об эффективности по суррогатным точкам в процессе продвижения и вывода на рынок новых технологий может оказаться достаточным для регистрации продукта. Однако такой язык малопонятен для плательщиков, предпочитающих язык конечных точек. А, значит, оценка эффективности и ценности новой разработки для включения ее в ограничительные перечни или для ее финансирования неизбежно требует представления данных о конечных исходах (летальность, выживаемость, частота госпитализаций, обострений и осложнений, влияние на работоспособность и качество жизни, показатели инвалидизации и др.). Неумение индустрии и экспертов перевести преимущество новой разработки со «своего» языка на язык плательщиков и ЛПРов в значительной степени снижает эффективность стратегии доступа на рынок (рис. 1).

Дизайн проведенных исследований новых разработок определяет выбор стратегии их продвижения и развития доказательной базы. Если изначально в план КИ нового продукта закладывалось изучение не только промежуточных, но и конечных параметров эффективности, то формулирование адекватных доводов не должно вызывать затруднений. Дополнительные сложности возникают, когда изучение конечных точек при проведении КИ не было запланировано изначально. В этом случае возможная альтернатива состоит в проведении нескольких этапов моделирования с использованием данных литературы по корреляции суррогатных и конечных исходов. Полученные таким путем результаты имеют меньший уровень убедительности и требуют дополнительного поиска данных научных исследований и их критический анализ. Из этого следует, что при разработке и планировании КИ новых технологий должны участвовать не только представители медицинских отделов и приглашенные эксперты, но и сотрудники отделов доступа на рынок, ответственные за включение препаратов в перечни. Именно конечные исходы должны быть положены в основу изучения эффективности, а их выбор должен соответствовать требованиям, необходимым как для регистрации нового продукта, так и для включения его в программу финансирования.

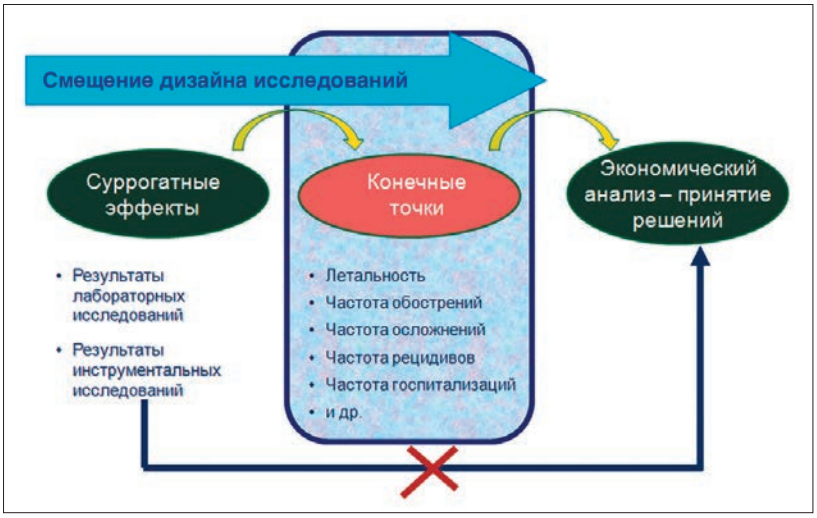

Рис. 1. **Дизайн клинических исследований – суррогатные и конечные исходы.**

Заинтересованность в технологиях доступа на рынок, а именно в том, чтобы они стали рабочим инструментом для этичного и рационального продвижения новых препаратов и медицинских изделий, имеется, хотя и в разной степени, у всех субъектов процесса принятия решений. Тем не менее сегодня нельзя сказать, что основные принципы данной деятельности полностью восприняты и осознаны, в том числе, и на уровне представителей фарминдустрии.

Понимание основных понятий, правил, этапов технологий доступа на рынок полезно всем участникам процесса. Ниже будет сделана попытка обозначить основные принципы, на которых базируется этичный и профессиональный доступ на рынок.

Как уже указывалось, технологии доступа на рынок сопряжены, во-первых, с инициированием исследований для сбора и развития доказательной экспертно-аналитической, научной информации и экономических аргументов, а, во-вторых, с применением лоббирования, необходимым для продвижения информации о новых продуктах.

Сбор и подготовка доказательной базы по новым продуктам, а также требования к ним должны ориентироваться на действующие нормативные документы, принятые на уровне национального (регионального) регулятора или соответствующего агентства по ОТЗ. Однако в настоящее время в разных странах требования агентств по ОТЗ сильно различаются как по используемым при формировании досье параметрам, так и по критериям их оценки [6].

Это послужило поводом для создания международных организаций (HTAi, EUnetHTA, INAHTA и др.), в задачу которых входит гармонизация требований ОТЗ и подходов к экспертизе новых технологий [7].

Однако при формировании глобального досье («Core») разумно представлять данные исходя из требований наиболее «весомых» агентств по ОТЗ и предполагаемых потребностей плательщиков.

ФОРМИРОВАНИЕ ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ АРГУМЕНТОВ КАК КОМПОНЕНТ ПРОДВИЖЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ

Для лучшего понимания того, что необходимо ЛПРу для принятия решений по финансированию той или иной новой разработки, необходимо уметь понять реальные цели и задачи, стоящие перед ними, их потребности, приоритеты и факторы, имеющие наибольшее влияние (рис. 2).

Как указывалось выше, предрегистрационная экспертиза ориентирована в первую очередь на оценку качества и безопасности продукции, тогда как вопросы эффективности не являются на данном этапе приоритетными и не требуют сравнения с доминирующими, лучшими или более дешевыми аналогами.

Это позволяет заключить, что регистрация новой разработки должна, с точки зрения государства, гарантировать определенный уровень ее качества и безопасности, обеспечивая системе здравоохранения возможность назначения и применения данной продукции у пациентов с определенными заболеваниями. Рассматриваемый этап не определяет ни целесообразность, ни необходимость включения зарегистрированного продукта в систему государственного или страхового финансирования (рис. 3 и 4).

Второй этап экспертизы, осуществляемый после проведения дополнительных исследований новой разработки, ориентирован в первую очередь на обоснование ответа на следующий вопрос: нужно ли включить данную продукцию в систему государственного или страхового финансирования?

Ответ, сформированный на основе доказательных данных, позволяет определить, имеет ли новая разработка клинические преимущества по сравнению с конкурирующими медикаментозными или немедикаментозными подходами, какова ее экономическая приемлемость и существуют ли основания для ее

Рис. 2. **Факторы, определяющие ценность новых разработок при различных заболеваниях.**

финансирования с позиций влияния на бюджет всей системы здравоохранения.

При положительном результате экспертизы новая разработка рекомендуется для государственного или страхового финансирования. Таким образом, в отличие от первого этапа экспертизы, в результате которого «отбираются» качественные и безопасные препараты и медицинские изделия, на втором этапе выбор осуществляется уже в пользу «лучших среди качественных и безопасных».

Именно поэтому только на втором этапе экспертизы препарата требуются данные дополнительных исследований, характеризующие его клиническую эффективность и экономическую целесообразность применения.

В основу подготовки досье должны быть положены следующие показатели эффективности нового препарата:

- эффективность по сравнению с другими (в первую очередь финансируемыми или включенными в перечни) конкурентными препаратами;
- эффективность в реальной практике;
- эффективность по сравнению с другими, в том числе немедикаментозными, технологиями лечения;
- анализ эффективности в подгруппах пациентов;
- эффективность при длительной терапии;
- анализ отношения пациентов к лечению данным препаратом.

Нужно заметить, что для прохождения второго этапа экспертизы перечень данных только по самому препарату, его безопасности и эффективности, как правило, оказывается недостаточным для плательщиков. Включение новых препаратов в возмещаемые перечни и выделение дополнительных средств на их финансирование требует подробного изучения заболеваний, при которых предлагаемые препараты показаны (современные инновационные лекарственные препараты крайне редко дают экономию средств и демонстрируют cost-saving исходы). Должны быть собраны данные по эпидемиологии этих заболеваний и обусловленных ими смертности и инвалидности, а также проведено изучение реальной практики ведения и диагностики заболеваний, частоты госпитализации, каналов финансирования заболевания, размеров социального и экономического бремени (стоимость заболевания), возможного влияния новой технологии лечения на стоимость заболевания и на показатели всей системы здравоохранения в целом [8]. Кроме того, следует учитывать наличие и исполнение рекомендаций научных обществ и протоколов лечения (в РФ – также стандарты и порядки лечения). Необходимо также провести анализ сценариев ведения заболеваний и эффективности нового препарата в разных сегментах (подгруппах) пациентов, что позволит определять приоритетные группы и в последующем сегментировать пациентов по признаку целесообразности применения нового препарата.

Таким образом, суммируя все вышесказанное, основные параметры досье должны включать следующие разделы [9]:

- характеристика социальной значимости заболевания;
- характеристика эффективности новой медицинской технологии;
- сравнительная клиническая и экономическая характеристика эффективности новой медицинской технологии:
  - *по сравнению с возмещаемыми альтернативами,*
  - *при существующей культуре ведения заболевания,*
  - *в условиях реальной практики,*

Рис. 3. **Регистрация разработки – ответственность государства.**

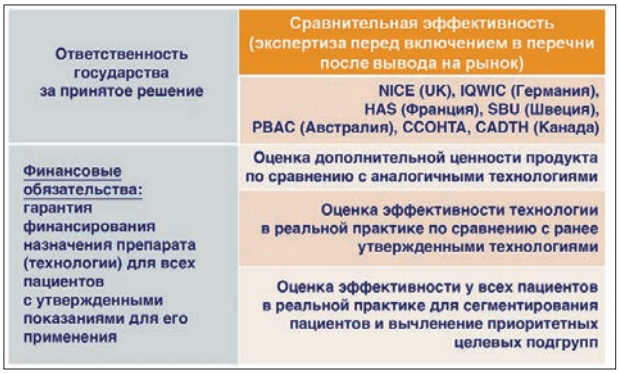

Рис. 4. **Оценка технологий – ответственность государства.**

- *при конкретном заболевании,*
- *у определенного сегмента пациентов.*

При формировании стратегии доступа на рынок производитель на основе данных КИ и клинико-экономического анализа, существующих подходов к ведению заболевания и сведений об объеме потребляемых средств должен определить те основные сегменты пациентов или формы течения заболевания (а в некоторых случаях и его тяжесть), где назначение нового препарата (новой технологии) даст наибольший клинический и, возможно, экономический результат. Продвижение продукта для этого сегмента пациентов должно быть согласовано с маркетинговой стратегией и обеспечено аргументами, подкрепленными данными клинического и клинико-экономического анализов, а также оценкой существующих расходов и потенциальной пользы от внедрения новой технологии. При этом важно определить тот сегмент пациентов, где бизнес-ожидания и потенциальная польза от внедрения технологии окажутся максимальными и для этих пациентов, и для системы здравоохранения, т.е. будет обеспечен обоюдовыгодный подход (*англ.* win-win).

Выбор сегмента пациентов в зависимости от системы возмещения или льготного обеспечения может строиться на основе как социальных, так и медицинских критериев.

К медицинским критериям относят вид заболевания, форму течения или степень тяжести, наличие сопутствующей патологии, влияющей на течение основного заболевания, и ряд других факторов. К социальным критериям можно отнести возрастные параметры, принадлежность к той или иной социальной группе (дети, пенсионеры, работающее население), пациенты с ограниченными ментальными или физическими возможностями (инвалидность), в некоторых странах уровень дохода и др.

Надо сказать, что в системе лекарственного обеспечения РФ присутствуют примеры приоритетного обеспечения лекарственными препаратами как на основании социальных факторов (субвенции для лиц с ограниченными возможностями – программа ОНЛС, дети, ветераны; см. Постановление Правительства № 890), так и на основании медицинских критериев (программа «Семь нозологий», перечень заболеваний по Постановлению Правительства № 890, Национального проекта и др.) [10, 11, 12].

Таким образом, вырабатывая тактику продвижения продукта, необходимо иметь возможность вычленить тот наиболее оправданный сегмент пациентов, где позиции новой технологии выглядят наиболее предпочтительными с точки зрения клинико-экономической эффективности, когда объем запрашиваемых средств представляется реально возможным и в случае наличия у этих пациентов законодательного или нормативного права, определяющего их льготное лекарственное обеспечение (возмещение стоимости медикаментозного лечения). Это право может быть определено Федеральным или региональным законом, постановлением Правительства (в том числе регионального), федеральными (региональными, отраслевыми, ведомственными) программами, другими программами, утверждаемыми на уровне губернаторов.

Именно ввиду необходимости получения данных по финансированию, диагностике и лечению заболеваний большой интерес в последние годы вызывают исследования по оценке стоимости заболевания. Такие исследования позволяют оценить тактику ведения пациентов и возможности текущей диагностической практики; «культуру» ведения пациентов и условия, или «среду» оказания медицинской помощи; затраты на ведение заболевания суммарно и на медикаментозную терапию отдельно; затраты на всех зарегистрированных больных и средние затраты на одного пациента; анализ структуры врачебных назначений, их соответствие имеющимся международным и национальным рекомендациям. Как уже говорилось, особый интерес представляет изучение реальной практики и эффективности новых технологий в «неидеальных» условиях системы практического здравоохранения.

В технологию доступа на рынок входит анализ бремени заболевания. Он служит основой изучения рынка нового препарата, его позиционирования и определения вероятной «ниши» с точки зрения государственного финансирования и закупок. Для иллюстрации важности этих параметров удачным примером может быть внедрение программ лечения ОКС-синдрома на уровне различных регионов. Внедрение госпитального или догоспитального тромболизиса, ЧКВ возможно только после подробного изучения особенностей региона, таких как наличие в нем центров неотложной кардиологии с соответствующим оборудованием, наличие обученных кадров, транспортная доступность центров, интенсивность трафика и другие. Все эти параметры, характеризующие условия оказания медицинской помощи, как и «культура» ведения пациентов в реальной практике, определяют реальную возможность внедрения новых технологий. Игнорирование этих факторов при продвижении новых технологий может свести на нет все «достижения», полученные при изучении самих технологий.

Деятельность по обеспечению доступа на рынок новых технологий состоит в следующем.

I. Своевременная оценка потребностей ЛПРов, а также факторов, оказывающих на их мнение существенное влияние (на текущий момент и прогноз на будущее); политическая конъюнктура, в том числе формальные требования, а также неформальные ожидания и предпочтения основных участников принятия решений (сотрудники профильных министерств, главные специалисты и др.).

II. Сбор всей релевантной информации об эпидемиологии заболевания, современных принципах его лечения, «культуре» ведения пациентов и реальной практике лечения, «стоимости заболевания»; анализ реальных медицинских затрат по данной патологии в конкретном регионе, а также рынка лекарственных препаратов, включая программы ДЛО и ОНЛС; наличие протоколов и/или порядков ведения, медицинских стандартов (МЭСов) по данному заболеванию.

III. Создание или актуализация регистра пациентов, анализ дезагрегированных данных по распространенности заболевания в данном регионе в зависимости от ***возраста, тяжести, сопутствующих заболеваний, социальных факторов***.

IV. Создание необходимых ожиданий у ЛПРов на максимально ранних этапах продвижения новых технологий.

V. Сбор и развитие доказательной базы по клинической и экономической эффективности новой технологии, требующие оценки преимуществ нового препарата в первую очередь по «конечным точкам»; получение фармакоэкономических данных и создание клинико-экономической модели для возможной ее валидации в условиях конкретного региона; создание «основного» или адаптация глобального досье на лекарственные препараты.

VI. Выявление наиболее оправданных «ниш» или сегментов пациентов на основе клинических и экономических данных по новой технологии с учетом ограниченного бюджета.

VII. Создание и подготовка системы аргументов для разных целевых аудиторий ЛПРов, участвующих в процессе принятия решений по обсуждаемой проблеме.

VIII. Обучение сотрудников компании и главных специалистов методам адаптации клинико-экономической модели и результатов исследований в соответствии с региональными особенностями (заболеваемость, система оказания медицинской помощи, стоимость услуг, другие факторы).

IX. Формирование предложений по финансированию новой технологии в рамках выделяемых или дополнительных средств (с реальными финансовыми ожиданиями).

X. Информирование главных и региональных специалистов об основных преимуществах технологии и обучение навыкам их представления.

XI. Создание образовательных программ по специфике применения новой технологии.

XII. Установление цены и согласование степени возмещения стоимости – основные вопросы общей концепции вывода препаратов на рынок. Данный пункт имеет относительное значение для существующего нормативного поля в Российской Федерации, т.к. доля возмещения стоимости лекарственных препаратов строго определена и в настоящий момент не может быть темой для обсуждения при принятии решений о финансировании технологий. Кроме того, в РФ нормативно не урегулирован вопрос о применении различных схем разделения рисков, но такие схемы широко используются в зарубежных странах [13].

Следует отметить, что современные ожидания по повышению эффективности здравоохранения связаны с применением системы оценки технологий и принятия решений на основе доказательств. Однако нужно отдавать себе отчет в том, что точно так же, как движение к линии горизонта не позволяет его достичь, существенное повышение требований и качества экспертизы представляемых документов не обеспечит стопроцентной прозрачности и объективности принимаемых решений – всегда будет оставаться место для субъективного мнения привлеченных экспертов и ЛПРов. Сходные закономерности описаны в математике, когда при рассмотрении любой последовательности всегда будет оставаться некая величина, не позволяющая достичь ее предела (критерий Коши). Однако с точки зрения практического внедрения системы ОТЗ сохранение некоторой степени субъективности в принятии решений может снизить противо-

действие авторитарных руководителей и повысить вероятность создания системы экспертизы. С другой стороны, субъективность в принятии решений развивает умение представлять новую технологию, «заражать» ее ценностью всех лиц, определяющих или влияющих на ее продвижение.

Сотрудники отделов доступа на рынок должны не только уметь представить информацию по продукту, но и изучить возможности его применения в условиях ограниченного бюджета и оценивать влияние, которое может оказать на этот процесс быстро изменяющаяся система здравоохранения. Эта деятельность приводит и к формированию среды, способствующей диалогу фармацевтической и медицинской индустрии, власти, страховщиков, других влиятельных игроков (stakeholders) и, соответственно, принятию более взвешенных управленческих решений в здравоохранения.

С позиций классической технологии доступа на рынок включение новых продуктов в систему возмещения следует начинать с минимальных показаний и у минимальной категории пациентов. Это позволяет компании избежать отрицательного решения по финансированию продукции в случае ее высокой стоимости и обеспечить «плавное попадание» препарата на рынок с последующим расширением сегмента пациентов, имеющих право на льготное лекарственное обеспечение.

Отдельно хотелось бы остановиться на том, что существующая система финансирования лекарственных препаратов в РФ, основанная на медицинских критериях, ставит разные задачи при выборе стратегии продвижения продукта в зависимости от показаний для новой технологии. Так, в случае законодательных (нормативных) требований по возмещению стоимости лекарственных препаратов при конкретном заболевании по программе ДЛО или ОНЛС цель работы по доступу на рынок состоит во включении нового лекарственного препарата в ограничительные перечни федерального или регионального уровня (например, онкологические заболевания, бронхиальная астма, «семь нозологий» и др.). Для этого требуется, как указывалось выше, собрать и подготовить досье по эффективности препарата в соответствии с заявленными требованиями регулирующих органов.

Если лечение конкретного заболевания лекарственными препаратами государством не возмещается или выделяемых средств оказывается крайне недостаточно, вопрос должен решаться путем выделения дополнительных средств через региональную, ведомственную или иную целевую программу. Создание целевой программы определяет необходимость разработки и написания самой программы и, в первую очередь, ее согласования с органами здравоохранения. Далее начинается сложный и долгий процесс продвижения программы, утверждения ее в органах законодательной власти и правительстве, что требует более подробного освещения социально-экономического положения региона и влияния новой технологии на течение конкретного заболевания и состояние всей системы здравоохранения, а также сведений об объеме необходимых организационных мероприятий и финансовых средств в соответствии с принципами программно-целевого подхода.

Актуальность создания региональных программ связана с ограничением доступа на рынок на федеральном уровне и, как следствие, переводом активности компаний с центральных «площадок» на региональный уровень. И в этом тоже состоит особенность доступа на рынок в России.

Отметим также, что в РФ широко применяется инструмент «коммерческого продвижения» препаратов за счет предложения дистрибуторам более высокой скидки или иных выгодных условий контракта. Это объясняется бо́льшим влиянием дистрибуторов на процесс принятия решений по сравнению с международными практиками. Безусловно, в нашей стране этот путь пока остается достаточно действенным, однако он не имеет ничего общего с этикой процесса доступа на рынок и, скорее, связан с коррупционной составляющей существующей системы здравоохранения. Это еще одна особенность доступа на рынок в России, хорошо осознаваемая и часто используемая отечественными и иностранными компаниями. На фоне повышения требований к представляемым данным по новым технологиям и одновременно к качеству экспертизы этих данных роль «коммерческого продвижения» как инструмента будет неизбежно снижаться.

КОММУНИКАЦИОННЫЙ КОМПОНЕНТ ПРОДВИЖЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ

Как указывалось выше, вторая составляющая технологии доступа на рынок связана с продвижением новой продукции среди целевой аудитории лиц, принимающих решения, в том числе, лоббирования. Эта деятельность включает прохождение трех обязательных этапов: подготовительного, актуализационного и решающего (рис. 5). Ниже представлена их краткая характеристика и основные мероприятия, проводимые в рамках каждого этапа [2].

Подготовительный этап подразумевает анализ и оценку текущей ситуации в сфере здравоохранения и в конкретной терапевтической области, включая подготовку аргументов для различных целевых аудиторий (медицинских, социальных, юридических, психологических) для обеспечения более эффективного переговорного процесса и влияния на принятие управленческих решений по использованию предлагаемой продукции. На данном этапе предпринимаются попытки анализа формальных отношений между ключевыми ЛПРами, их влиятельности и «весомости» их позиций по тем или иным направлениям. Сущест-

Рис. 5. **Обязательные этапы продвижения новых продуктов.**

венное значение имеет и исследование внутренних, зачастую исключительно личностных, а не профессиональных отношений на разных уровнях.

Получение и анализ «инсайдерской» информации является в определенной степени продолжением мониторинга политической обстановки. Определение агентов влияния на федеральном и региональном уровнях (*англ.* так называемый mapping) – полезный инструмент, но в условиях быстро меняющейся политической ситуации он не всегда может отразить реальное положение вещей. Как правило, создание этого инструмента начинается с мониторинга внешних доступных источников, анализа взаимосвязей, т.е. информации, которую сознательно выпускают в информационное пространство. Дополнить, проверить, опровергнуть полученную информацию можно с помощью людей, знающих ситуацию изнутри. На уровне региона это может быть помощник ЛПРа, сотрудник аппарата, работник законодательного органа и территориального органа здравоохранения и др. Такой человек должен быть коммуникабельным, внимательным к деталям, а также «своим» среди тех, кто принимает решения или может повлиять на них.

Результатом подготовительного этапа должен стать план мероприятий и инициатив, необходимый для достижения конечной цели – запуска новой государственной программы, включения препарата в льготные списки, выделения дополнительного бюджета и т.д. Создание такого плана (на основе всех возможных инструментов изучения и развития доказательной базы продукта) сопровождается его дальнейшей корректировкой, отражающей изменения ситуации в здравоохранении и политической среде в целом.

Второй этап – актуализация – предполагает продвижение подготовленных аргументов и «ключевых сообщений», с одной стороны, среди медицинской общественности, а с другой – среди политиков и других ЛПРов в зависимости от стоящей перед производителем задачи. К каждой целевой аудитории, от которой зависит или которая влияет на продвижение препарата на рынок и его финансирование, необходим адресный подход и подготовка специфических доводов и аргументов.

Перевод экспертного языка на язык управленческих решений представляет собой достаточно трудную задачу, иногда требующую привлечения дополнительных специалистов. Это связано с тем, что для такого рода деятельности необходимо не только разбираться в особенностях и преимуществах новой технологии и ориентироваться в механизмах развития заболевания, но и понимать основные правила системы принятия решений в органах государственной власти.

Задачи актуализационного этапа – максимально эффективно использовать «заготовки» подготовительного этапа (аргументы по новой технологии для включения их в перечни) и «выплеснуть» их в информационное пространство. Этот процесс должен быть активным и непрерывным, т.е. направленным на все возможные целевые аудитории. Актуализационный этап требует слаженной работы всех лиц, заинтересованных в продвижении продукта. Само название этапа определяет его суть – актуализацию проблемы (на всех возможных уровнях), на решение которой направлено действие продукта или технологии.

Один из наиболее эффективных инструментов актуализации – проведение собственных мероприятий и участие в соответствующих мероприятиях других организаций. При этом важно помнить, что борьба за государственный бюджет происходит именно на государственных площадках. Собрание представителей общественных организаций может иметь определенный резонанс, но никогда не заменит выступления, произнесенного в стенах министерства здравоохранения и органов законодательной власти.

Подобная тактика при условии активного информационного освещения темы может иметь успех уже после непродолжительного периода работы. Однако это не отменяет, а в случае отсутствия значимых внешних поводов делает просто жизненно необходимым создание собственных информационных поводов и площадок для взаимодействия с государством.

В результате у представителей индустрии или заинтересованных лиц должно быть подготовлено досье аргументов для каждой из аудиторий – врачей, руководителей медицинских учреждений, чиновников, журналистов. Нужно понимать, что досье не формируется за месяц до пресс-конференции или встречи с главным специалистом: его собирают постепенно, начиная практически с первых клинических испытаний нового продукта.

Следует отметить, что технология доступа на рынок – это не только подготовка доказательной базы, лоббирование и использование GR-инструментов. Немаловажное значение имеют и PR-технологии (т.е. связи с общественностью), что зачастую недооценивается при организации доступа на рынок. Как правило, PR-департамент

компании или нанятое PR-агентство «живут собственной жизнью» и не имеют прямого контакта с менеджерами отдела доступа на рынок. Между тем, информационное освещение на этапе актуализации проблемы является действенным инструментом. При этом задачи перед PR-службой должны ставиться менеджером отдела доступа на рынок или руководителем проекта, который знает все нюансы, связанные с продуктом и его продвижением. PR-специалисты обычно понимают, какие эмоции и реакцию необходимо вызвать у широкой аудитории и какие средства и каналы коммуникации при этом использовать. Распространенной ошибкой является подмена целей актуализации проблемного поля, в котором обусловлена необходимость нового продукта, на рекламу компании, ее социальной ответственности и самого лекарственного средства. Важно не путать непосредственно маркетинговые задачи компании (стимулирование продаж) и задачи, связанные с доступом на рынок.

Следующий этап – **этап принятия решений**. Обычно он начинается после официального внесения предложения (поправки, концепции, программы) в соответствующий орган законодательной или исполнительной власти. На этом этапе движение данного документа, как правило, нормативно регламентировано, однако часто возникает необходимость дополнительно информировать и оказать влияние на лиц, определяющих «движение» документов и конечное решение по ним.

На принятие решений могут повлиять как локальные инициативы в здравоохранении, так и события, связанные с политической ситуацией и сменой приоритетов. Аргументы бизнеса должны быть понятны адресату этих аргументов, а значит, их важно представить не только в надлежащем виде, но и на языке понятном, например, власти или общественной организации. Учет этого коммуникативного принципа является обязательным условием для всех участников процесса обеспечения доступа новых продуктов на рынок.

При определенном стечении обстоятельств на решающем этапе, когда проделана огромная работа, предполагаемый сценарий развития событий может совершенно измениться. Даже незначительная смена приоритетов на политической арене, в настроениях ключевых лиц или в самой компании может потребовать кардинального изменения проекта и его адаптации меняющимся политическим приоритетам.

Еще на подготовительном этапе важно выбрать вариант нормативного решения посредством юридической проработки нормативно-правовой базы. При этом желательно продумать различные пути решения проблемы и составить план действий по каждому из них. Однако на решающем этапе варианты могут быть пересмотрены и скорректированы в соответствии с объективной реальностью и политической конъюнктурой. Финансирование национального проекта «Здоровье» и выделение средств на программы по социально-значимым заболеваниям, модернизация здравоохранения или лекарственное страхование – вот далеко не полный перечень программ здравоохранения, способных существенно повлиять на возможность внедрения новых технологий лечения и диагностики. Поэтому при появлении новых инициатив, в рамках которых может быть обеспечено государственное финансирование лекарственного препарата или медицинской технологии, необходимо иметь консолидированную аргументацию для ЛПРов, проработанную и апробированную на более ранних этапах.

Для обеспечения этичного доступа продукта на рынок обязательно соблюдение всех этапов этой деятельности. Перескакивание или полное игнорирование необходимых ступеней на пути к реализации проекта может привести к неудачному исходу и свести на нет всю проделанную ранее работу.

К сожалению, сегодня в России не определены правила «игры» в сфере лоббирования и осуществления доступа на рынок. У нас нет официально признанной профессии – лоббист, нет закона, регламентирующего его деятельность[1]. Поэтому те люди, которые отвечают за доступ продукта на рынок, должны следовать негласным правилам и принимать во внимание особенности менталитета российских государственных служащих, а значит, подбирать такие аргументы, которые смогут повлиять на экспертов, заставят экспертов принять их, пропустить «через себя» и представить для ЛПРов.

Следующий этап – **отслеживание хода и результатов принятых решений** – также является неотъемлемым компонентом любого проекта, решение судьбы которого зависит от государственных структур.

Этичный доступ на рынок – это не только достижение конкретного результата во благо компании, но и реальная оценка потребностей здравоохранения в необходимых технологиях, создание и предложение их по адекватной цене, обеспечивающей помощь пациентам и всей системе здравоохранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реформирование здравоохранения неизменно влечет за собой изменение «правил игры» для всех участников данной системы. Механизм реализации относительно новой для фарминдустрии, функционирующей на территории РФ, технологии доступа на рынок вызывает в последнее время все больший интерес. Трудности с внедрением этой технологии об-

[1] Для справки: проект федерального закона «О регулировании лоббистской деятельности в федеральных органах государственной власти», 1995 г., (автор Лепехин Владимир Анатольевич, директор Института ЕврАзЭС, депутат Государственной Думы ФС РФ первого созыва) был вынесен на обсуждение в первом чтении, но не был принят в связи с отсутствием кворума (на голосовании присутствовало менее половины депутатов).

условлены, прежде всего, ее новизной для российской системы здравоохранения и, как следствие, отсутствием необходимого опыта и профессионалов в данной области. Препятствием служат и такие факторы, как отсутствие в России сформированной системы принятия решений по вопросам лекарственного обеспечения, медицинских изделий и стандартов оказания медицинской помощи, неясность в отношении векторов развития и реформирования здравоохранения, а также непрозрачные требования к доказательной базе, новым препаратам и медицинским изделиям. Отсутствие прозрачных правил и процедур неизбежно будут смещать технологии доступа на рынок от экспертного и доказательного уровня в сторону лоббистских и коррупционных схем. Такие формы доступа на рынок не приведут ни к повышению прозрачности принимаемых решений, ни к «оздоровлению» системы здравоохранения.

В то же время нужно понимать, что технологии доступа на рынок как инструмент фарминдустрии в равной степени работают в пользу каждого субъекта системы здравоохранения. Применение этих технологий параллельно с установленной системой оценки медицинской продукции должно способствовать расширению возможностей лечения пациентов в соответствии с последними достижениями науки. Для ЛПРов внедрение технологий доступа на рынок позволит обеспечить более объективный и рациональный подход к принятию решений и распределению ресурсов здравоохранения. Производители, внедряющие и реализующие эти технологии, получают данные, позволяющие определить место своей продукции на рынке медицинских услуг и сформировать аргументы и доводы, необходимые для убеждения ЛПРов. Таким образом, сегодня на основании опыта зарубежных стран можно констатировать, что правильно выстроенная система здравоохранения, включающая цивилизованный переговорный процесс государства с экспертами и представителями медицинской индустрии на языке доказательств и аргументов, значительно повышает объективность в работе органов здравоохранения и качество оказания медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авксентьева М.В., Омельяновский В.В. Международный опыт оценки технологий в здравоохранении. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2010; №1: 52–58.
2. Улиханян А.А., Омельяновский В.В. Лоббирование в секторе здравоохранения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011; № 3 (5): 82–87.
3. URL: http://www.pcori.org/
4. URL: https://www.xcenda.com/, http://www.rti.org/, http://www.imshealth.com/portal/site/ims.
5. Федяева В.К. Как наладить эффективные коммуникации с лицами, принимающими решения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012; № 3 (9): 75–80.
6. Семенов В.Ю., Шишкарева Г.Г., Омельяновский В.В., Сура М.В. Опыт работы формулярной комиссии министерства здравоохранения Московской области по формированию перечня региональной льготы. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2010; № 2: 33–38.
7. URL: http://www.inahta.net/, http://www.eunethta.eu/, http://www.htai.org/.
8. Омельяновский В.В., Фролов М.Ю., Солдатова И.Г. Этапы развития системы доступа новых лекарственных препаратов и медицинских технологий. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011; № 2 (4): 63–69.
9. The AMCP Format for Formulary Submissions. Version 3.0. A Format for Submission of Clinical and Economic Evidence of Pharmaceuticals in Support of Formulary Consideration. FMCP Format Executive Committee. Supplement. January 2010; Vol. 16, № 1-a; Continuing Education Activity.
10. Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения».
11. Федеральный закон РФ № 178-ФЗ от 17 июля 1999 г. «О государственной социальной помощи».
12. Федеральный закон РФ № 132-ФЗ от 17 июля 2007 г. «О внесении изменений в федеральный закон “О федеральном бюджете на 2007 год”».
13. Адамян Н.В., Баженова А.В. Доступность инноваций для пациентов: нужны нестандартные подходы. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011; № 3 (5): 39–43.

Сведения об авторе:

Омельяновский Виталий Владимирович

председатель Совета АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении», директор Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 88
Телефон: +7 (495) 545-0927
E-mail: niikeef@yandex.ru

DEBATE CLUB

Market Access: Main Features and Definition

V.V. Omelyanovsky

Healthcare reforms unfailingly entail a change in the “rules of the game” for all participants in the system. This article attempts to define, structure and analyze the mechanism of Market Access – a new technology for the new Russian industry. This concept is presented from multiple perspectives, including a definition and main principles on which it is based, while the use of this technology is described following the mandatory stages of its practical application and the aspects pertaining to expertise and communication. The main components, tools and examples of Market Access are presented in the context of international practice and Russian health care.

KEYWORDS: healthcare system, Market Access, health technology assessment, lobbying, decision makers, stakeholders.

Цисплатин: история открытия противоопухолевой активности

Т.В. Кулинчик

НИИ клинико–экономической экспертизы и фармакоэкономики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия[1]

Статья посвящена открытию цитотоксического действия и противоопухолевой активности цисплатина, которое стало настоящим прорывом в лечении злокачественных новообразований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: соединения платины, цитотоксическое действие, противоопухолевая активность, Розенберг, цис-диамминдихлорплатина (II), цисплатин, злокачественные новообразования.

Препараты платины (цисплатин и его аналог карбоплатин) – соединения тяжелого металла – нашли широкое применение в качестве химиопрепаратов как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии ряда онкологических заболеваний благодаря выраженному цитотоксическому действию. В настоящее время препараты платины прочно вошли в стандарты лечения злокачественных новообразований, как в зарубежные (NICE, ESMO, ASCO), так и в отечественные [1].

Цитотоксическое действие соединений платины было открыто биофизиком Барнеттом Розенбергом (Barnett Rosenberg) в 1964 г. (рис. 1). В то время Розенберга, физика по образованию, заинтересовали микрофотографии, отображающие процесс деления эукариотической клетки, а именно фаза митоза (рис. 2).

По форме митотическое веретено деления напомнило ему линии магнитного поля, которые можно увидеть, проведя всем хорошо известный со школьных времен эксперимент с железными опилками, когда они выстраиваются вдоль силовых линий магнитного

Рис. 1. **Барнетт Розенберг (Barnett Rosenberg) (1926–2009 гг.)**

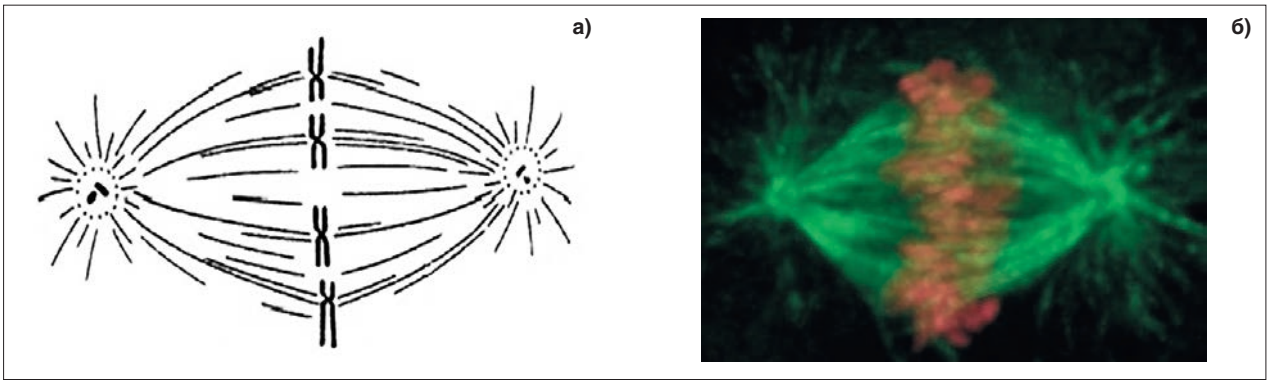

Рис. 2. **Метафаза митоза: а – схематическое изображение; б – микрофотография (микротрубочки и хромосомы помечены флуоресцентным красителем).**

[1] В настоящее время коллектив НИИ КЭЭФ работает в составе АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении».

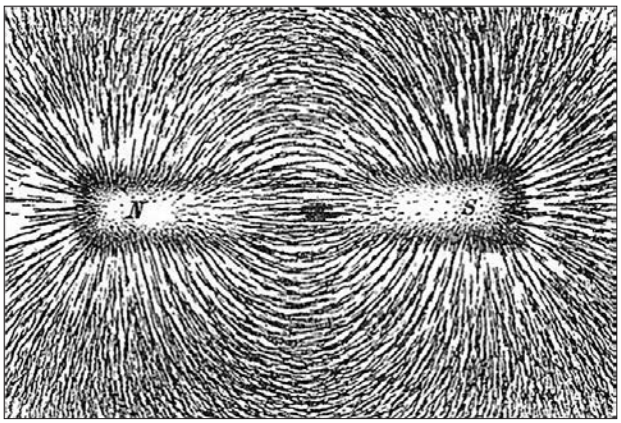

Рис. 3. **Силовые линии магнитного поля.**

поля (рис. 3). В свою очередь, силовые линии магнитного поля сходны по форме с силовыми линиями электрического диполя – системы из двух одинаковых по модулю зарядов разного знака q и –q, расположенных на некотором расстоянии друг от друга (рис. 4).

Ученый предположил, что сходство по форме митотического веретена деления и силовых линий электрического диполя не случайны. Так область научных интересов Барнетта Розенберга оказалась тесно связанной с биологией. Его идея заключалась в следующем: если митотический диполь подвергнуть электромагнитному излучению резонансной частоты, то, возможно, он будет поглощать некоторое количество энергии. Следовательно, стоило посмотреть, что произойдет с клеткой при поглощении этой энергии. Работая вместе с биологами, Розенберг планировал использовать для экспериментов клетки млекопитающих, однако для тестирования была использована культура клеток *Escherichia coli* (*E. coli*).

В тот день в лаборатории Университета штата Мичиган Розенберг и его коллеги наблюдали влияние электрического поля на деление бактериальных клеток. Электрическое поле было создано между двумя «инертными» платиновыми электродами, помещенными в среду с культивируемыми бактериями, куда добавляли хлорид аммония в качестве электролита. Материалом для изготовления электродов была выбрана платина благодаря ее хорошо известному свойству – химической инертности. Через несколько часов после начала эксперимента Розенберг и его коллеги наблюдали весьма удивительный и неожиданный феномен – все клетки бактерий начали удлиняться, приобретая нитевидную форму и становясь до 300 раз длиннее обычных клеток *E. coli* [2]. Однако предположение о том, что данный феномен был вызван влиянием электрического поля, оказалось ошибочным. Последующие эксперименты, проведенные Розенбергом и его коллегами, показали, что ингибирование клеточного деления и бурный рост бактерий в длину были обусловлены не самим электрическим полем, а образующимися при электрохимической коррозии «инертных» платиновых электродов комплексными соединениями платины [2, 3].

Далее этой же группой исследователей был проведен ряд экспериментов по выявлению наиболее эффективных анионов и катионов, способных вызвать наблюдаемое явление [3]. Исследования показали, что торможение клеточного деления обусловлено соединениями платины, образующимися в растворе в условиях эксперимента. Особый интерес вызывали четыре комплексные соединения, различающиеся по числу присоединенных атомов хлора (два или четыре) и по пространственной конфигурации (цис- и транс-изомеры), а именно: цис-диамминдихлорплатина (II) (цис-$[Pt(NH_3)_2Cl_2]$) (соединение, известное как соль Пейроне: впервые было синтезировано Мишелем Пейроне (Michel Peyrone) в 1845 г.), транс-диамминдихлорплатина (II) (транс-$[Pt(NH_3)_2Cl_2]$) и соединения платины (IV) – цис- и транс-диамминтетрахлорплатина. Было обнаружено, что наиболее выраженным ингибирующим действием на клеточное деление обла-

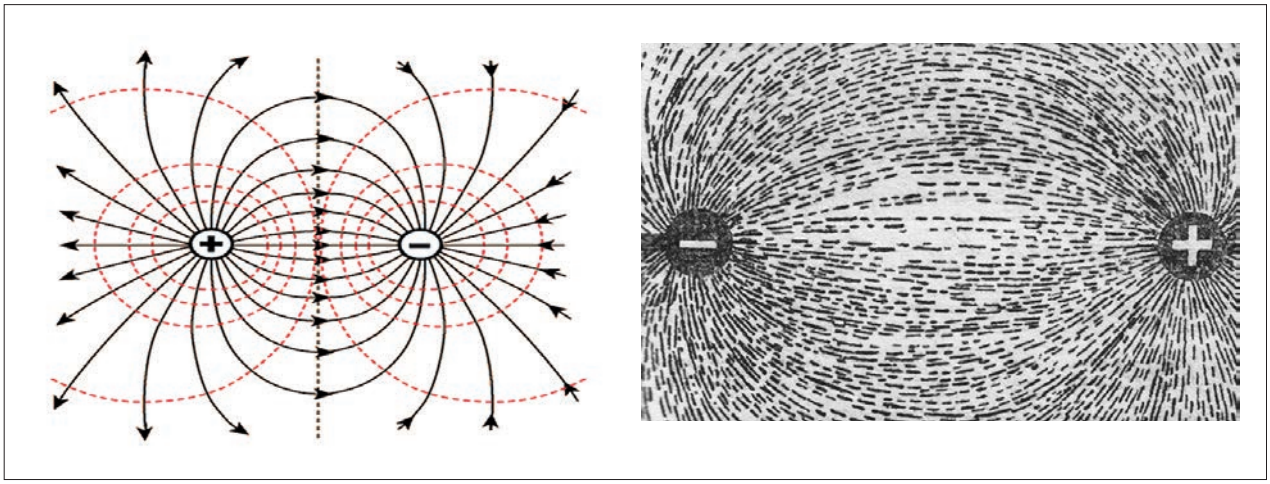

Рис. 4. **Силовые линии электрического диполя.**

дают цис-диамминдихлорплатина (II) и цис-диаммин-тетрахлорплатина (IV), в то время как транс-изомеры этих соединений оказались неэффективными [3].

Несмотря на то, что ученым удалось определить соединения, образующиеся в растворе и способные ингибировать клеточное деление, многие вопросы оставались без ответов. Например, каков механизм действия соединений платины, где точка приложения их действия в бактериальной клетке, могут ли эти соединения ингибировать клеточное деление других бактерий и культивируемых клеток млекопитающих и т.д.

Получение соли Пейроне (фрагмент из энциклопедии Брокгауза и Ефрона)

Хлорид Пейроне легче всего получить из солянокислого раствора PtCl2; пересыщают большим избытком углекислого аммония кислую жидкость и нагревают до кипения, причем гранатово-красный сначала раствор делается желтым и выделяется осадок грязно-зеленого цвета; фильтрат от этого осадка при кристаллизации и дает искомый хлорид в виде маленьких желтых кристаллов; он гораздо легче растворим в воде, чем 2-й хлорид Рейзе (транс-соединение того же состава) [4].

Розенберг знал, что некоторые противоопухолевые агенты оказывают такой же эффект на бактериальные клетки, как и цис-диамминдихлорплатина (II) (цис-$[Pt(NH_3)_2Cl_2]$). В 1969 г. им с соавторами были опубликованы первые результаты проведенных на мышах экспериментов, в ходе которых определялась противоопухолевая активность следующих соединений платины: цис-диамминдихлорплатины (II), цис-диаммин-тетрахлорплатины (IV), цис-дихлорэтилендиамминплатины (II) и цис-тетрахлорэтилендиамминплатины (IV) [5]. Сообщалось, что наряду с другими соединениями платины цис-$[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ и цис-$[Pt(NH_3)_2Cl_4]$ ингибировали дальнейший рост таких опухолей, как саркома S180 и лейкемия L1210 у мышей, и вызывали регрессию опухолевых трансплантатов [5, 6]. Это позволило говорить о соединениях платины как о совершенно новом классе сильнодействующих противоопухолевых агентов. В лабораториях по всему миру начались эксперименты на животных по изучению действия цис-$[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ на разные типы опухолей.

В течение короткого срока было показано, что соединения платины, протестированные в отношении саркомы S180 и лейкемии L1210 у мышей, эффективны также в отношении вирус-индуцированной ретикулярной саркомы у мышей, асцитной лейкемии Даннинга, карциносаркомы Уокера-256, диметилбензантрацен-индуцированной опухоли молочной железы у крыс [7].

В начале 1970-х годов после ряда опытов, подтвердивших эффективность соединений платины в отношении широкого спектра опухолей у животных, начались первые клинические испытания цис-диамминдихлорплатины (II). Обзор результатов клинических испытаний первой фазы подтвердил эффективность химиотерапии с применением цис-диамминдихлорплатины (II) на поздних стадиях заболевания. Исследования показали, что наиболее чувствительными к цис-диамминдихлорплатине (II) оказались рак яичек, опухоль головы и шеи, плоскоклеточный рак, злокачественная лимфома, рак эндометрия, аденокарцинома яичника [7]. Однако в ранних сообщениях о результатах клинических испытаний подчеркивалось, что существуют ограничения к применению цис-диамминдихлорплатины (цисплатина), налагаемые токсичностью тяжелого металла для почек и костного мозга. Как выяснилось, этот побочный эффект может быть значительно снижен простым способом – стимуляцией диуреза маннитолом [8].

До середины 1970-х годов данные о механизме действия цисплатина на живые клетки практически отсутствовали. Этот вопрос представлял большой интерес для самой разнообразной группы исследователей – химиков, биохимиков, биологов и медиков. Было выдвинуто множество предположений относительно природы противоопухолевого эффекта соединений платины – от воздействия на клеточную мембрану до запуска иммунной атаки [7].

В настоящее время механизм действия цисплатина считается установленным и формулируется следующим образом: «механизм действия препарата подобен действию других алкилирующих препаратов и заключается в нарушении функций ДНК, вызванном химическим повреждением оснований ДНК. Химическое повреждение ДНК обусловлено образованием координационных связей между атомом платины и двумя основаниями ДНК (преимущественно гуаниновыми), в результате чего в ДНК образуются внутри- и межнитевые сшивки. На клеточном уровне цисплатин вызывает нарушение репликации и транскрипции, что ведет к задержке клеточного цикла и апоптозу» [4]. На рис. 5 показаны варианты связывания цис-диамминдихлорплатины (II) с двухцепочечной молекулой ДНК.

С начала 1980-х годов цис-диамминдихлорплатина стала использоваться в клинической практике под названием цисплатин. С тех пор препарат широко применяется для лечения злокачественных новообразований в разных странах, только в США его ежегодно получали около 30 тыс. пациентов [9]. Обзоры клинических исследований показали, что в случаях рака яичек полная ремиссия была достигнута более чем у 85 % всех пролеченных пациентов. Сообщалось о высокой эффективности цисплатина в отношении остеогенной саркомы головы и шеи, рака яичника, рака мочевого пузыря, рака эндометрия и шейки матки,

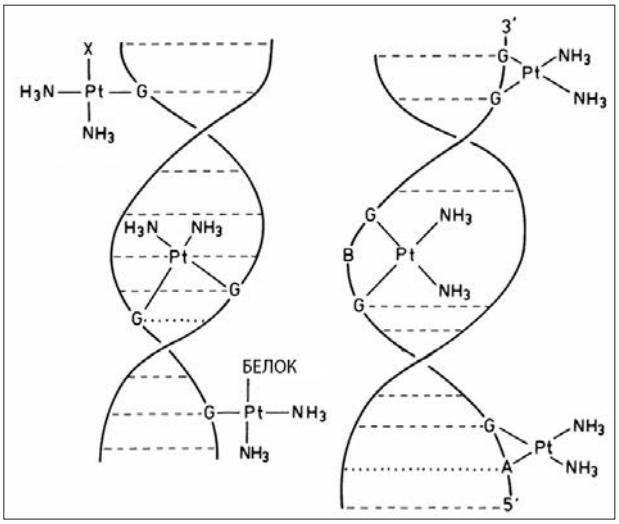

Рис. 5. **Возможные варианты связывания цис-диамминдихлорплатины (II) с двухцепочечной молекулой ДНК [9].**

немелкоклеточного рака легкого. Цисплатин стал лидером продаж среди противоопухолевых препаратов во всем мире.

Несмотря на то, что соль Пейроне была впервые синтезирована в середине XIX века, никто ранее не предполагал, что данное соединение обладает цитотоксической и противоопухолевой активностью. Таким образом, проявив любопытство и настойчивость, Барнетт Розенберг, возможно, спас жизни большего количества людей, чем многие исследователи злокачественных опухолей во всем мире вместе взятые.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований / Под ред. академика РАМН В.И. Чиссова. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2010. – 543 с.
2. Rosenberg B., VanCamp L., Krigas T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. Nature. 1965; 205: 698–699.
3. Rosenberg B., Van Camp L., Grimley E.B., Thomson A.J. The inhibition of growth or cell division in *Escherichia coli* by different ionic species of platinum (IV) complexes. J Biol Chem. 1967; 242(6): 1347–1352.
4. URL:http://ru.wikipedia.org/wiki/Цисплатин
5. Rosenberg B., VanCamp L., Trosko J.E., Mansour V.H. Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents. Nature. 1969; 222(5191): 385–386.
6. Rosenberg B., VanCamp L. The successful regression of large solid sarcoma 180 tumors by platinum compounds. Cancer Res. 1970; 30(6):1799–1802.
7. Roberts J.J., Thomson A.J. The mechanism of action of antitumor platinum compounds. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol. 1979; 22: 71–133.
8. Hayes D.M., Cvitkovic E., Golbey R.B., et al. High dose cis-platinum diammine dichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. Cancer. 1977; 39(4): 1372–1381.
9. Reedijk J. The mechanism of action of platinum anti-tumor drugs. Pure & Appl. Chem. 1987; 59(2): 181–192.

Сведения об авторе:

Кулинчик Татьяна Вячеславовна

младший научный сотрудник НИЛ биостатистики НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 88
Телефон: +7 (495) 545-0927
E-mail: t.kulinchik@yandex.ru

HISTORI

Cisplatin: Discovery of Antitumor Activity

T.V. Kulinchik

The article describes the discovery of cytotoxic and antitumor effects of cisplantin – a major breakthrough in the treatment of malignant tumors.

KEYWORDS: platinum compounds, cytotoxic effect, antitumor effect, Rosenberg, cis-diamminedichloroplatinum (II), cisplantin, malignant tumors.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Редакция научно-практического журнала
«МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ. ОЦЕНКА И ВЫБОР»
просит авторов оформлять статьи
в строгом соответствии с данными правилами

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

1. Статья должна быть представлена в редакцию в распечатанном виде с подписями авторов и **обязательно** в электронной версии на носителе типа CD-R (RW), DVD-R (RW), USB-flash или по e-mail, в последнем случае статья должна быть продублирована письмом. Представляемая в редакцию распечатка статьи, включая иллюстративный материал, должна быть полностью идентичной электронному варианту. Носители автору не возвращаются.

2. Оригинальные статьи должны быть построены по традиционному для **мировой научной периодики** плану: структурированы по разделам – материалы и методы, результаты и обсуждение, завершаться конкретными выводами, в которых в лаконичной форме (по пунктам) излагаются результаты работы и предложения авторов, вытекающие из изложенного материала.

3. **Титульная страница** должна содержать: название статьи; фамилию, имя, отчество (полностью) каждого автора с указанием организации, должности, ученой степени и звания; ***контактную информацию для публикации*** в свободном доступе для общения читателей с автором (почтовый адрес, телефон, e-mail); **аннотацию** объемом до **150** слов; **ключевые слова** на русском языке. Данные, которые необходимо **продублировать** на английском языке: фамилия, имя, отчество автора (ов), название статьи, аннотация, ключевые слова.

Дополнительно следует указать фамилию, имя и отчество автора, ответственного за контакты с редакцией, его телефон и адрес электронной почты.

4. Текст статьи набирается в редакторе WinWord (версия 6.0/7.0 и выше) с расширением doc 12 кеглем через 1,5 интервала, желательно шрифтом Times New Roman Cyr, поля 2,0, без переноса. Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы, литературу и реферат – в пределах **28 000** знаков (12 страниц формата А4). Все страницы должны быть пронумерованы.

5. Текст статьи, все приведенные **цитаты** должны быть автором тщательно выверены, проверены по первоисточникам, иметь ссылки на них с указанием на страницу и год издания, так как редакция не высылает корректуру.

6. Следует использовать только общепринятые **сокращения** (аббревиатуры). Не следует применять сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, следует расшифровывать при первом упоминании его в тексте (не требуют расшифровки стандартные единицы измерения и символы).

7. **Таблицы** должны иметь название, быть компактными, наглядными, иметь ссылки в тексте, заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию. Все числа в таблицах должны соответствовать числам в тексте. Повторение одних и тех же данных в таблицах и рисунках **не допускается!**

8. При представлении результатов статистического анализа данных обязательным является указание использованного программного пакета и его версии, названий использованных статистических методов, приведение описательной статистики и точных уровней значимости при проверке статистических гипотез. Для основных результатов исследования рекомендуется рассчитывать доверительные интервалы.

9. **Единицы измерения** физических величин, гематологические, биохимические и другие показатели величин, применяемые в медицине, должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц – СИ). При названии различных соединений необходимо использовать терминологию ИЮПАК. Математические и химические формулы должны быть написаны очень четко с указанием на полях букв алфавита (строчных, прописных, греческих, латинских), показателей степени, индексов надстрочных и подстрочных.

10. Если в статье упоминаются **лекарственные препараты** (ЛП) или **изделия медицинского назначения** (ИМН), не имеющие действующей регистрации в Российской Федерации, должно быть указание на отсутствие регистрации или ссылка на разрешение проведения клинического исследования лекарственного препарата или ИМН для медицинского применения. Должны использоваться только международные наименования (МНН) ЛП. Исключением являются: комбинированные, многокомпонентные ЛП, препараты на основе лекарственных растений или продуктов животного происхождения. Допускается однократное упоминание торгового наименования препарата в статьях, посвященных клинико-экономическим исследованиям, с целью обоснования цены, заложенной в расчеты.

11. Файлы **рисунков, графиков, фотографий** с подрисуночными подписями должны быть представлены отдельно от статьи. Приемлемыми для верстки журнала являются форматы EPS или TIFF с разрешением 300 dpi для фотографий и 600 dpi для графиков, схем, диаграмм при ширине не менее 8 см.

12. **Библиография** должна быть приведена в конце статьи и оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008, в самом же тексте следует указывать только номер ссылки в квадратных скобках цифрами. Ссылки нумеруются в порядке цитирования. За точность библиографии несет ответственность автор. Не рекомендуется указывать более **30** источников.

Пример оформления списка литературы:

1. Иванов И. И. Лечение артериальной гипертонии. Клин. геронтол. 1995; № 6: 56–59.

2. Петров А. А. Актуальная пульмонология. М.: Ньюдиамед, 2007; 241–246.

3. Петропавловская О. Ю. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1999.

4. Misra A. Are biosimilars really generics? Expert Opin Biol Ther 2010; 10 (4): 489–494.

5. Vincent M. D., Dranitsaris G. The price function of toxicity. Lancet Oncol. 2009; 10 (3): 299–303.

В ссылках на электронные ресурсы следует указывать полный веб-адрес:

1. Вардосанидзе С. Л., Шикина И. Б. Управление качеством и стандартизация медицинской помощи – основа обеспечения безопасности пациентов в стационарных лечебно-профилактических учреждениях. Пробл. стандарт. здравоохр. 2006; № 6: 3–18. URL: htpp: // www.zdrav.net/doc/pr/2006/prc06/pdf.

13. Все статьи, поступающие в редакцию, проходят многоступенчатое рецензирование, замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. После получения рецензий и ответов автора редколлегия принимает решение о публикации (или отклонении) статьи.

14. Редакция оставляет за собой право отклонить статью без указания причин. Отклоненные рукописи авторам не возвращаются. Очередность публикации статей устанавливается в соответствии с редакционным планом издания журнала.

15. Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменения названия статей, терминов и определений. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

16. Публикация статей в журнале бесплатная.

17. Авторы представляют информацию о наличии у них конфликта интересов (наличии личных интересов, которые могут препятствовать объективному изложению материалов). Декларация конфликта интересов авторов публикуется после статьи. Желательно предоставление для публикации информации об источниках финансирования работ, описанных в статье.

18. Направление в редакцию статей, которые уже посланы в другие редакции или напечатаны в них, **не допускается!**

Статьи следует направлять по адресу:

Редакция журнала «МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ. ОЦЕНКА И ВЫБОР»
Адрес для корреспонденции: Россия, 117335, г. Москва, а/я 88
Телефон: +7 (495) 545-0927
E-mail: journal@hta-rus.ru

Примечание. ***Представление статьи для публикации в журнале подразумевает согласие автора (ов) с опубликованными правилами.***