

Медицинские технологии

оценка и выбор

№ 3 (25) | 2016

*Экспертное мнение
должно быть востребовано!*

Medical Technologies

Assessment and Choice

№ 3 (25) | 2016

*Expert Opinion
Must Be On High Demand!*

УЧРЕДИТЕЛИ:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО 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

FOUNDING PARTIES

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N. I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (FSBEI HE N.I. Pirogov RNRMU MOH Russia)

Foundation for the Development of Social Policy and Healthcare «HELIOS», Moscow

With support of the Committee for Social Policy and Healthcare of the Federation Council of the Federal Assembly of Russia

Publication provides informational support of the Russian Chapter of ISPOR regarding health technology assessment

РЕДАКЦИЯ:

Главный редактор | **В. В. Омеляновский**
Зам. гл. редактора | **М. В. Авксентьева**
Научный редактор | **М. Д. Гроздова**
Заведующий редакцией | **М. Г. Нефёдова**
Дизайн и верстка | **А. А. Романов**
Корректор | **О. И. Мазурок**

Адрес для корреспонденции:

117485, Москва, ул. Бутлерова, д. 12

Контакты редакции:

Тел.: + 7 (495) 921-1089

E-mail: journal@hta-rus.ru

<http://www.hta-rus.ru/journal/>

Издатель:

Издательство «Фолиум»

Адрес издательства:

Россия, 127238, Москва

Дмитровское шоссе, дом 157, стр. 6

Почтовый адрес: Россия, 127238, Москва, а/я 42

Тел.: + 7 (499) 258-0828

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.

Включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов
и изданий ВАК

Журнал включен в базу Российского индекса научного цитирования
(РИНЦ); сведения о журнале публикуются на интернет-сайте Российской
универсальной научной электронной библиотеки (РУНЭБ) www.elibrary.ru

EDITORIAL STAFF:

Editor-in-Chief | **V. V. Omelyanovsky**
Deputy Editor-in-Chief | **M. V. Avxentyeva**
Science Editor | **M. D. Grozdova**
Managing Editor | **M. G. Nefedova**
Design | **A. A. Romanov**
Proofreader | **O. I. Mazurok**

EDITORIAL OFFICE

The Address for Correspondence:

117485, Moscow, ul. Butlerova, d. 12

Tel: +7 (495) 545-0927

E-mail: journal@hta-rus.ru

<http://eng.hta-rus.ru/eng-journal/>

Publisher:

Publishing house «Folium»

Address:

Moscow 127238, Russia

Dmitrovskoe sh., 157/6

Sub/Box 42, 127238, Moscow, Russia

Tel: + 7 (499) 258-0828

E-mail: info@folium.ru

Certificate of media registration
PI №FS77-41344, issued on July 21, 2010.

The Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom,
Information Technologies and Mass Communications

Number of copies: 6000

Journal is reviewed by Russian Institute of Scientific
and Technical Information of Russian Science Academy;

The journal is included in Russian Science Citation Index (RSCI);
Journal data are published on website of Russian
General Scientific Electronic Library www.elibrary.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель редакционной коллегии

Володин Николай Николаевич

Москва, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, заслуженный врач РФ, руководитель научно-консультационного центра Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины.

Заместитель председателя

Петренко Валентина Александровна

Москва, член Комитета Совета Федерации по социальной политике, заместитель председателя Совета по делам инвалидов при Председателе Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации, доктор педагогических наук.

Члены Редакционной коллегии:

Арутюнов Григорий Павлович

Москва, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапией педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова.

Власов Василий Викторович

Москва, президент Общества специалистов доказательной медицины (ОСДМ), профессор кафедры управления и экономики здравоохранения факультета государственного и муниципального управления НИУ ВШЭ, доктор медицинских наук.

Герасевич Виталий

Рочестер, старший преподаватель медицины и анестезиологии, отделение анестезиологии, реанимационное подразделение, клиника Мейо.

Дмитриев Виктор Александрович

Москва, генеральный директор Ассоциации российских фармацевтических производителей (АРФП).

Колбин Алексей Сергеевич

Санкт-Петербург, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинической фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета (СПбГУ), руководитель Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств (государственная система мониторинга безопасности лекарств, фармаконадзор) в Северо-Западном федеральном округе РФ и городе Санкт-Петербурге.

Леонова Марина Васильевна

Москва, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова.

Максимкина Елена Анатольевна

Москва, доктор фармацевтических наук, профессор, директор департамента лекарственного обеспечения и регулирования обращения медицинских изделий Минздрава России.

Мешковский Андрей Петрович

Москва, доцент кафедры организации производства и реализации лекарственных средств Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова.

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна

Москва, заместитель директора ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН по научной работе, директор

НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения, профессор, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАМН.

Насонов Евгений Львович

Москва, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН», доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, президент Ассоциации ревматологов России, член правления Московского городского научного общества терапевтов, член Американской коллегии ревматологов.

Реброва Ольга Юрьевна

Москва, доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова.

Северенс Ханс

Роттердам, профессор экономики здравоохранения Университета Эразма Роттердамского.

Семенов Владимир Юрьевич

Москва, профессор кафедры социологии медицины, экономики здравоохранения и медицинского страхования Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, доктор медицинских наук.

Соколов Андрей Владимирович

Москва, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, доктор биологических наук.

Солдатова Ирина Геннадьевна

Москва, доктор медицинских наук, профессор кафедры неонатологии факультета усовершенствования врачей Российского национального научно-исследовательского университета им. Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ, заместитель министра здравоохранения Московской области.

Хачатрян Нана Николаевна

Москва, профессор кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, доктор медицинских наук.

Хоч Джефри Стюарт

Торонто, директор фармакоэкономической группы онкологического комитета провинции Онтарио, профессор Университета Торонто.

Чазова Ирина Евгеньевна

Москва, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела системных гипертензий «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, вице-президент Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.

Чухраев Александр Михайлович

Москва, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза».

Шимановский Николай Львович

Москва, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАМН, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова.

Шипков Владимир Григорьевич

Москва, исполнительный директор Ассоциации международных фарм производителей (АИРМ).

EDITORIAL BOARD

Chairman

Volodin Nikolay Nikolaevich

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of Scientific Counseling Center of the Federal Research and Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, President of the Russian Association of Perinatal Medicine.

Deputy Chairman

Petrenko Valentina Aleksandrovna

Moscow, Member of the Social Policy Committee of the Federation Council, Deputy Chairman of the Council for Disabled Affairs at the Chairman of the Federation Council of the Federal Assembly of the Russian Federation, Doctor of Pedagogical Sciences.

Members of the Editorial Board:

Arutyunov Grigoriy Pavlovich

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Head of the Department of Internal Diseases and General Physiotherapy of the Pediatric Department of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov.

Vlasov Vasily Viktorovich

Moscow, President of the Russian Society for Evidence-based Medicine, Professor of the Department of Healthcare Management and Economics of the Department of Public Administration of the National Research University Higher School of Economics, PhD (Doctor of Medical Sciences).

Gersevich Vitaly

Rochester, Assistant Professor of Medicine and Anesthesiology, Department of Anesthesiology, Intensive Care Division, Mayo Clinic.

Dmitriev Viktor Aleksandrovich

Moscow, General Director, Association of Russian Pharmaceutical Manufacturers (ARPM).

Kolbin Alexey Sergeevich

St. Petersburg, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Head of Clinical Pharmacology Laboratory of the Medical Department of the St. Petersburg State University, Head of Regional Center for Pharmaceutical Safety Monitoring (State Pharmaceutical Safety Monitoring System, Pharmacovigilance) of Northwestern Federal District of the Russian Federation and city of St. Petersburg.

Leonova Marina Vasilyevna

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor of the Clinical Pharmacology Department of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov.

Maksimkina Elena Anatolyevna

Moscow, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Pharmaceutical Benefits and Circulation Control of Medical Devices Department of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Meshkovskiy Andrey Petrovich

Moscow, Assistant Professor of the Department of Pharmaceutical Manufacturing and Sales Organization, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Namazova-Baranova Leyla Seymurovna

Moscow, Deputy Director for scientific affairs of the Federal State Budget Organization «Scientific Center for Children's Health» of the Russian Academy of Medical Sciences, Director of the Scientific Research Institute of Preventive Pe-

diatrics and Medical Rehabilitation, Professor, PhD (Doctor of Medical Sciences), Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences.

Nasonov Evgeny Lvovich

Moscow, Director of Federal State Budget Organization «Scientific-Research Institute for Rheumatology» of the Russian Academy of Medical Sciences, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Member of the Russian Academy of Medical Sciences, President of the Russian Rheumatology Association, Board Member of the Moscow City Scientific Society of Physicians, Member of the American College of Rheumatology.

Rebrova Olga Yuryevna

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor of the Department of Medical Cybernetics and Informatics of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov.

Severens Hans

Rotterdam, Professor of Health Economics, Erasmus University Rotterdam.

Semenov Vladimir Yuryevich

Moscow, Professor of the Department of Medical Sociology, Health Economics and Health Insurance, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, PhD (Doctor of Medical Sciences).

Sokolov Andrey Vladimirovich

Moscow, Professor of Clinical Pharmacology and Propaeutics of Internal Diseases Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Doctor of Biological Sciences.

Soldatova Irina Gennadyevna

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), professor at the Department of Neonatology, Faculty of Advanced Medical Studies, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; deputy minister of health of Moscow Oblast.

Khachatryan Nana Nikolaevna

Moscow, Professor of the Department of Surgical Pathology and Clinical Angiology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, PhD (Doctor of Medical Sciences).

Hoch Jeffrey Stuart

Toronto, Director of Pharmacoeconomic Research Unit, Cancer Care Ontario, Professor of Toronto University.

Chazova Irina Evgenyevna

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Head of the Department of the Systemic Hypertension of the «Russian Cardiology Research and Manufacturing Complex» of the Ministry of Health of the Russian Federation, President of the Medical Society for Arterial Hypertension, Vice President of the National Stroke Association.

Chukhraev Aleksandr Mikhaylovich

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, General Director of the Federal State Organization Interbranch Scientific and Technical Complex «Eye Microsurgery».

Shimanovskiy Nikolay Lvovich

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Head of Molecular Pharmacology and Radiobiology Department of the Biomedical Department of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov.

Shipkov Vladimir Grigoryevich

Moscow, Executive Director of the Association of International Pharmaceuticals Manufacturers (AIPM).

Медицинские технологии оценка и выбор

ДАЙДЖЕСТ НОВОСТЕЙ 5

МЕТОДОЛОГИЯ

Федяева В. К., Реброва О. Ю., Омеляновский В. В.

Сравнение методов оценки важности критериев при проведении многокритериального анализа принятия решений по финансированию редких заболеваний 8

Реброва О. Ю., Федяева В. К.

Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава 14

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

Пядушкина Е. А., Авксентьева М. В., Омеляновский В. В.

Зарубежные рекомендации по раннему выявлению хронических неинфекционных заболеваний: опыт Великобритании и США 20

УПРАВЛЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕМ

Обухова О. В., Брутова А. С., Базарова И. Н.,

Артамонова Е. Н.

Эволюция перехода высокотехнологичной медицинской помощи на страховые принципы оплаты: опыт, результаты и перспективы 34

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Федяев Д. В., Деркач Е. В., Фролов М. Ю.

Клинико-экономический анализ применения секукинумаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом 42

Авксентьев Н. А., Деркач Е. В.

Фармакоэкономическое исследование применения препарата абиратерон для лечения больных с метастатическим кastrационно-резистентным раком предстательной железы 54

Ходорович О. С., Солодкий В. А., Деркач Е. В.

Клинико-экономический анализ методов профилактики рака молочной железы у женщин-носителей мутации генов BRCA1/2 68

Зеленова О. В., Емельянова Г. С., Жилина В. В.,

Крекнина Е. А.

Клинико-экономическое обоснование применения аналогов соматостатина для лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта 78

Жукова О. В., Руина О. В., Кузоватова Е. А.,

Конышклина Т. М., Сухачева Н. Н., Петелина И. С.

Эффективность и стоимость антибактериальной терапии внебольничной пневмонии в типичной стационарной практике 89

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Опимах. И. В.

Геден Рихтер – человек и его компания 96

Medical Technologies assessment and choice

NEWS DIGEST 5

METHODOLOGY

Fedyayeva V. K., Rebrova O. Yu., Omelyanovskiy V. V.

Comparison of Methods for Assessing the Importance of the Criteria in Multi-Criteria Decision Analysis in Financing the Treatment of Rare Diseases 8

Rebrova O. Yu., Fedyayeva V. K.

The Questionnaire to Assess the Risk of Systematic Bias in Non-Randomized Comparative Studies: the Russian-Language Version of the Newcastle-Ottawa Scale 14

INTERNATIONAL EXPERIENCE

Pyadushkina E. A., Avxentyeva M. V., Omelyanovskiy V. V.

Recommendations for the Early Detection of Chronic Non-Communicable Diseases in the UK and the USA 20

MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Obukhova O. V., Brutova A. S., Bazarova I. N.,

Artamonova Ye. N.

Experience, Results and Prospects of the Transition to Insurance Principles of Payment for High-Tech Medical Care 34

ORIGINAL RESEARCH

Fedyayev D. V., Derkach E. V., Frolov M. Y.

Clinical and Economic Analysis of Secukinumab in Patients with Ankylosing Spondylitis 42

Avxentyev N. A., Derkach E. V.

Pharmacoeconomic Analysis of Abiraterone for Treatment of Patients with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer 54

Khodorovich O. S., Solodkiy V. A., Derkach Ye. V.

Pharmacoeconomic Analysis of Breast Cancer Prevention in Women with BRCA1/2 Mutation 68

Zelenova O. V., Emelyanova G. S., Zhilina V. V.,

Krekhnina E. A.

Clinicoeconomic Feasibility of Somatostatin Analogs for Neuroendocrine Gastrointestinal Tract and Pancreas Tumors Treatment 78

Zhukova O. V., Ruina O. V., Kuzovatova E. A.,

Konyshkina T. M., Sukhacheva N. N., Petelina I. S.

The Cost and Effectiveness of Antibacterial Therapy of Community-Acquired Pneumonia in a Typical Hospital Practice 89

HISTORY

Opimakh I. V.

Gedeon Richter – the Man and His Company 96

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: НОВОСТИ

Международное общество фармакоэкономических исследований и оценки исходов (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR)

ISPOR опубликовал доклад рабочей группы по медицинским изделиям и методам диагностики «Оценка технологий здравоохранения для молекулярной диагностики: опыт, проблемы и рекомендации», посвященный методам оценки технологий здравоохранения для специфических диагностических программ. В докладе описаны лучшие практики в этой области, а также даны конкретные рекомендации по решению выявленных проблем. Отмечается, что использование методов ОТЗ применительно к лекарственным препаратам стало распространенным и носит систематический характер, в то время как для оценки диагностических технологий, которые используются для постановки диагноза, выбора методов лечения и контроля за его ходом, специфических методов ОТЗ в большинстве стран не разработано и, что еще

важнее, не существует единого подхода к оценке диагностических методов. Рекомендации ISPOR, как обычно, направлены на повышение прозрачности и улучшение сотрудничества между промышленностью и заинтересованными сторонами ОТЗ.

*Источник: ISPOR
(<http://press.ispor.org/index.php/isor-special-interest-group-recommends-changes-to-health-technology-assessments-for-molecular-diagnostics/>)*

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

NICE опубликовал рекомендации по назначению трех препаратов из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2): канглифлозина, депаглифлозина и эмпаглифлозина для лечения пациентов с сахарным диабетом типа 2. Рекомендации основаны на фармакоэкономических исследованиях перечисленных препаратов в сравнении с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), пиоглитазоном и производными сульфаниламочевины. Согласно данным этих

исследований, показатель приращения эффективности затрат в расчете на год жизни с поправкой на качество жизни для указанных препаратов составил: в сравнении с ингибиторами ДПП-4 – менее 29 300 £, с пиоглитазоном – более 52 400 £, с производными сульфаниламочевины – более 71 000 £. Различий между канглифлозином, депаглифлозином и эмпаглифлозином по этим показателям не было найдено. Поэтому NICE пришел к выводу, что данные препараты могут быть рекомендованы в качестве монотерапии у взрослых пациентов с сахарным диабетом типа 2 в том случае, если у пациента имеются противопоказания к назначению метформина, пиоглитазона или производных сульфаниламочевины.

*Источник: NICE
(<https://www.nice.org.uk/news/press-and-media/nice-recommends-three-diabetes-treatments>)*

NICE опубликовал обновленный стандарт ведения пациентов с раком молочной железы (РМЖ), содержащий 6 новых основных положений:

1. Пациентам с подозрением на РМЖ полная оценка заболевания проводится за одно посещение. Полная оценка включает в себя три основных метода: клиниче-

Список сокращений

ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4
ЛП – лекарственные препараты
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОТЗ – оценка технологий здравоохранения
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
РМЖ – рак молочной железы

EU-GVP – «Руководящие принципы надлежащей практики фармаконадзора»
SGLT2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа
HER2 – рецептор 2-го типа человеческого эпидермального фактора роста

ское обследование, маммографию и/или ультразвуковое исследование и, если необходимо, биопсию.

2. Пациентам с морфологически подтвержденным РМЖ или протоковой карциномой не проводится предоперационная МРТ. Исключение: наличие четких клинических показаний (расхождение в оценках распространенности болезни, полученных с применением основных методов обследования; высокая плотность ткани молочной железы, не позволяющая однозначно интерпретировать результаты маммографии; необходимость точно оценить размеры опухоли перед проведением органосохраняющей операции по поводу инвазивного долькового рака).

3. Пациентам с эстроген-положительным HER2-негативным ранним РМЖ без поражения лимфатических узлов и с наличием промежуточного риска развития рецидива назначается проведение теста Oncotype DX. Данный тест позволяет оценить активность группы генов, определяющих развитие рака, получить информацию о генетической структуре опухоли, ее агрессивности, наличии метастазов и вероятности рецидивов заболевания. Надежность результатов теста подтверждена клиническими исследованиями.

4. У пациентов с впервые выявленным инвазивным РМЖ и с рецидивирующим РМЖ необходимо определять в опухолевой ткани рецепторы эстрогена и HER2.

5. Пациенты с метастазирующим РМЖ должны находиться под наблюдением многопрофильной команды медицинских специалистов.

6. Пациентам с местнораспространенным, метастатическим или рецидивирующим РМЖ назначается ответственный медицинский работник, который отвечает за предоставление информации и

поддержки больному и ухаживающим за ним лицам.

Источник: NICE

<https://www.nice.org.uk/news/press-and-media/updated-nice-quality-standard-identifies-areas-for-breast-cancer-improvement>

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

Опубликован отчет об экономической приемлемости применения так называемой сопутствующей диагностики, т. е. диагностических тестов, проводимых *in vitro* для определения биомаркеров, которые позволяют персонализировать лекарственную терапию для пациента. В настоящее время такие тесты широко используются в онкологии, а также для подбора терапии ВИЧ, ревматоидного артрита, гепатита С. Сопутствующая диагностика обычно нацелена на выявление подгрупп больных, которые с наибольшей вероятностью получают пользу от лечения или характеризуются высоким риском развития неблагоприятных побочных эффектов.

В настоящее время среднегодовой темп роста рынка, состоящего из целевых методов лечения и сопутствующей диагностики, составляет 9–10%. Ожидается, что к концу этого десятилетия мировой рынок сопутствующей диагностики резко возрастет и среднегодовой темп роста достигнет 20%.

CADTH изучило национальные и международные (США и ЕС) регуляторные процессы, обеспечивающие одобрение сочетанного использования ЛП и сопутствующей диагностики, а также их финансирование. В целом, стоимость диагностического теста невелика по сравнению с затратами на лечение. Например, тест, который выявляет пациенток, нуждающихся в лечении трастузумабом, стоит

500 долл. США, а годовая стоимость лечения этим препаратом составляет 70 000 долл. США. Поэтому обязательное использование сопутствующей диагностики не окажет серьезного влияния на бюджет лекарственных программ, финансируемых государством.

Источник: CADTH

<https://www.cadth.ca/dv/pharmaceuticals-requiring-companion-diagnostics>

CADTH проанализировало клиническую и экономическую эффективность использования для нейрореабилитации в педиатрической практике иммерсивных технологий – технологий погружения в виртуальную среду. Был проведен систематический обзор литературы, выявлено 3 систематических обзора, 4 РКИ и 2 нерандомизированных исследования. В исследования включались дети с церебральным параличом, травмами головного мозга, ортопедическими травмами. Большая часть литературы подтверждает положительное влияние использования в педиатрической практике виртуальной реальности как средства нейрореабилитации. Авторы систематических обзоров предполагают, что системы виртуальной реальности мотивируют детей в период реабилитации. Сообщается, что на фоне данной терапии улучшается походка, координация движений, мышечная сила и общая моторика.

Источник: CADTH

www.cadth.ca/immersive-technologies-neurorehabilitation-clinical-and-cost-effectiveness-0

Институт качества и эффективности в здравоохранении Германии (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, IQWiG)

IQWiG опубликовал отчет по результатам оценки добавленной терапевтической пользы в

случаях применения препарата эмпаглифлозин в виде монотерапии или в комбинации с метформином для лечения пациентов с сахарным диабетом типа 2. Не обнаружено убедительных данных, которые бы подтвердили дополнительные преимущества препарата в сравнении с терапией, которая могла бы расцениваться как адекватная альтернатива для сравнения. В ходе оценки данных были проанализированы результаты клинического исследования EMPA-REG. Эксперты отмечают, что преимущество эмпаглифлозина зарегистрировано только в исследовательских центрах Латинской Америки и Азии, в то время как в Европе были получены противоречивые данные.

Источник: IQWiG
(<https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/empagliflozin-in-type-2-diabetes-added-benefit-for-single-agent-and-fixed-combination-again-not-proven.7375.html>)

В ноябре 2015 г. было одобрено применение комбинированного препарата сакубитрил + валсартан для лечения взрослых пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса. IQWiG проанализировал предоставленные данные и пришел к выводу, что данная комбинация имеет существенные преимущества в сравнении с эналаприлом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса, однако нет серьезных доказательств наличия дополнительной выгоды от применения этой комбинации у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом. Проанализировав результаты исследования PARADIGM-HF, эксперты IQWiG сочли, что, вероятнее всего, была недооценена частота развития побочных эффектов нового препарата и не проведена оценка

его влияния на качество жизни пациента.

Источник: IQWiG
(<https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/sacubitril/valsartan-in-heart-failure-differing-added-benefit.7422.html>)

Европейское медицинское агентство (EMA)

EMA опубликовало в «Руководящих принципах надлежащей практики фармаконадзора» (EU-GVP) новую главу под названием «Препарат или совокупность частных вопросов II: биологические лекарственные препараты». EU-GVP представляет собой свод правил, обеспечивающих надежность системы мониторинга безопасности ЛП. Целью публикации новой главы является оптимизация безопасного и эффективного использования биологических ЛП в Европе. Данная глава посвящена медицинским продуктам биологического происхождения, однако не касается вакцин и высокотехнологичных ЛП, поскольку они рассматриваются в отдельном, ранее выпущенном руководстве.

Источник: EMA
(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/08/news_detail_002590.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA)

FDA опубликовало правило, устанавливающее окончательную отмену безрецептурной продажи антисептических средств гигиены. Компании-производители больше не смогут продавать средства гигиены, содержащие антибактериальные компоненты, т. к. нет доказательств их пользы и безопасности в сравнении с обычным мылом и водой при длительном ежедневном использовании.

Ведомство опубликовало проект постановления в 2013 г., причем производителям мыла и других гигиенических средств предписывалось предоставить информацию о безопасности использования триклозана и триклокарбана. Ввиду того, что таких данных получено не было, FDA разрешило использовать указанные препараты только в учреждениях здравоохранения в качестве дезинфицирующих средств.

Источник: FDA
(<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm517478.htm>)

FDA одобрило использование стент-ретривера Trevo в качестве начальной терапии ишемического инсульта. Устройство впервые было одобрено в 2012 г. для извлечения тромба и восстановления кровотока у пациентов с ишемическим инсультом, которым невозможно было назначить тканевой активатор плазминогена. В настоящее время показания к применению стент-ретривера Trevo расширены. Этот метод должен быть использован во всех случаях ишемического инсульта в первые 6 часов после появления симптомов заболевания и после введения тканевого активатора плазминогена, который вводится в первые 3 часа после появления симптомов. Эти изменения были внесены на основании анализа отдаленных результатов использования Trevo в комбинации с традиционной терапией. Было показано, что через 3 месяца после перенесенного инсульта 29% пациентов не имели функциональных нарушений, тогда как в группе пациентов, получавших только традиционную терапию, такой результат наблюдался в 19% случаев.

Источник: FDA
(<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm519042.htm>)

Сравнение методов оценки важности критериев при проведении многокритериального анализа принятия решений по финансированию редких заболеваний

В. К. Федяева^{1,3}, О. Ю. Реброва^{1,2,4}, В. В. Омеляновский³

¹ Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

² Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов РФ, Москва, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Многокритериальный анализ (МКА) – математический подход, позволяющий формализовать учет нескольких факторов при принятии сложных решений. В статье представлены результаты пилотного проведения МКА применительно к редким заболеваниям и предназначенным для их лечения лекарственным препаратам. Выполнено сравнение двух методов оценки важности критериев – прямого и относительного взвешивания. Показано преимущество второго подхода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: многокритериальный анализ решений, процесс принятия решений, редкие заболевания, весовые коэффициенты, прямое взвешивание, относительное взвешивание.

Comparison of Methods for Assessing the Importance of the Criteria in Multi-Criteria Decision Analysis in Financing the Treatment of Rare Diseases

V. K. Fedyaeva^{1,3}, O. Yu. Rebrova^{1,2,4}, V. V. Omelyanovskiy³

¹ Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Moscow, Russia

² Financial Scientific Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Center of Expertise and Quality Control of Medical Care Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Multicriteria decision analysis (MCDA) is the mathematical approach that allows to take into account several factors when making difficult decisions. The article presents the results of a pilot application of MCDA for rare diseases and orphan drugs. Comparison of two methods (direct weighting and swing weighting) for assessing the importance of the criteria was conducted. The advantage of the second approach was shown.

KEYWORDS: multi-criteria decision analysis, MCDA, decision-making, rare diseases, weighting coefficients, direct weighting, swing weighting

ВВЕДЕНИЕ

Многокритериальный анализ (МКА) – один из инструментов оценки технологий в здравоохранении

(ОТЗ), который все чаще используется в разных странах, поскольку позволяет формализованно (с помощью весовых коэффициентов) учитывать различные факто-

Таблица 1. Критерии для оценки редких заболеваний и предназначенных для их лечения лекарственных препаратов

№	Критерий
Характеристики редкого заболевания, для лечения которого предназначен лекарственный препарат	
1.1	Существование эффективных вариантов лечения при данном заболевании (возможные значения: да, нет)
1.2	Прогноз выживаемости при данном заболевании без лечения (возможные значения: от 0 до 40 лет)
1.3	Возраст начала заболевания (возможные значения: от 0 до 40 лет)
1.4	Влияние заболевания на качество жизни пациента, включая степень инвалидности, возможность быть членом общества и т.п. (возможные значения: от крайне существенного влияния до отсутствия влияния)
1.5	Дополнительное бремя на повседневную жизнь лиц, осуществляющих уход (возможные значения: от постоянной необходимости осуществлять уход за пациентом до полного отсутствия такой необходимости)
Характеристики лекарственных препаратов	
2.1	Влияние лечения на продолжительность жизни по сравнению с отсутствием лечения (годы сохраненной жизни) (возможные значения: от 40 до 0 лет)
2.2	Влияние лечения на качество жизни по сравнению с отсутствием лечения (возможные значения: от полного выздоровления до ухудшения качества жизни)
2.3	Безопасность лечения – частота нежелательных явлений (возможные значения: от 10% и более до 0,01% и менее)
2.4	Безопасность лечения – тяжесть нежелательных явлений (возможные значения: от приводящих к смерти до легких, не нарушающих повседневную жизнь пациента)
2.5	Влияние лечения на социальную жизнь пациента по сравнению с отсутствием лечения (возможные значения: от отсутствия влияния до улучшения всех аспектов социальной жизни пациента)

ры при принятии решения. Применение МКА весьма актуально при принятии решений в такой области здравоохранения, как лекарственное обеспечение больных редкими заболеваниями (РЗ), где фармакоэкономический подход является неприемлемым [1].

В настоящее время опубликованы результаты нескольких пилотных проектов, посвященных разработке метода МКА для оценки РЗ и предназначенных для их лечения лекарственных препаратов (ЛП) [2–5]. Одно из таких пилотных исследований было проведено нами [5].

Ранее для вычисления весовых коэффициентов критериев нами был использован метод прямого взвешивания, однако, согласно международным рекомендациям, метод относительного взвешивания является более надежным [6]. Суть данных методов мы также излагали ранее [7]. Оба метода имеют как преимущества, так и недостатки. В связи с этим целью настоящей работы стало сравнение результатов, полученных двумя методами оценки важности критериев, применяемых при разработке правил МКА: метода прямого взвешивания (direct weighting) и метода относительного взвешивания (swing weighting).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для опроса экспертов нами были разработаны 2 анкеты, реализующие методы прямого и относительного взвешивания, и проведены соответственно 2 опроса 25 экспертов; опросы были выполнены с некоторой разницей во времени (от двух дней до 2 недель) с целью повышения независимости оценок. Экспертами были специалисты в области ОТЗ с медицинским или фармакологическим образованием.

В обеих анкетах экспертам предлагался список критериев оценки редких заболеваний (РЗ), приведенный

в таблице 1. Критерии разделены на две группы – характеристики заболевания и характеристики предназначенного для его лечения лекарственного препарата (ЛП). Для каждого критерия приведены его возможные значения с целью облегчить понимание сущности критерия.

В анкете, относящейся к методу прямого взвешивания, эксперты оценивали каждый критерий с точки зрения его значимости при принятии решения независимо от других критериев, выбирая оценки (весовые коэффициенты) от 1 до 10 баллов. Допускалось, что одна и та же оценка может быть присвоена более чем 1 критерию.

В анкете, относящейся к методу относительного взвешивания, эксперты сначала ранжировали все 10 критериев (от 1 до 10, повторение рангов не допускалось). Критерию с рангом 1 автоматически присваивается вес 100. Далее эксперты присваивали убывающие веса всем остальным критериям последовательно по убыванию ранга. Минимальный возможный вес – 0. Различие (ширина шага) весов между последовательными критериями не регламентировалось, однако повторение оценок не допускалось.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета прикладных программ Statistica 9.1 (StatSoft, Inc., США). Вычислялись описательные статистики (средние, медианы, среднеквадратические отклонения (СКО), квартили, минимумы и максимумы). Для вычисления весовых коэффициентов в методе относительного взвешивания сначала рассчитывался процент веса каждого критерия от суммы весов всех критериев по каждому респонденту, затем для каждого критерия вычислялись средние значения, которые умножались на 100, и СКО. Для анализа связи признаков выполнялся корреляционный анализ по Спирмену. Нулевые гипо-

тезы отклонялись при вычисленном уровне значимости $P < 0,05$. Поправки для преодоления проблемы множественных сравнений не применялись.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описательная статистика для весовых коэффициентов, полученных методом прямого взвешивания, приведена в таблице 2. Как видно из таблицы 2, наименьшее среднее значение весового коэффициента составило 5,88 (критерий «Дополнительное бремя на повседневную жизнь лиц, осуществляющих уход»), наибольшее – 8,04, т. е. диапазон средних значений весовых коэффициентов равнялся 2,16, в то время как диапазон шкалы – от 1 до 10 баллов, длина шкалы – 9 баллов. Из этого следует, что диапазон средних значений составил $2,16 / 9 = 24\%$ длины шкалы. Такие

результаты свидетельствуют о том, что респонденты склонны ставить оценки в верхней половине диапазона шкалы. Строго говоря, использованная нами шкала в методе прямого взвешивания является порядковой и должна описываться медианами и квантилями, однако вычисление средних позволяет выявить более тонкие различия, а количество значений признака, равное 10, делает допустимым применение описательных статистик распределений количественных признаков.

Описательная статистика рангов критериев, полученных методом относительного взвешивания, приведена в таблице 3. Большинство (6 из 10) критериев было поставлено хотя бы одним из респондентов на первое место по уровню влияния на принятие решения (ранг 1), а также на последнее (ранг 10); при этом медиана только одного критерия («Влияние лечения

Таблица 2. Весовые коэффициенты критериев, полученные методом прямого взвешивания, по результатам опроса 25 экспертов

№	Критерий	Среднее	СКО
1.1	Существование эффективных вариантов лечения при данном заболевании	8,04	2,26
1.2	Прогноз выживаемости при данном заболевании без лечения	7,56	2,14
1.3	Возраст начала заболевания	6,2	2,93
1.4	Влияние заболевания на качества жизни пациента, включая степень инвалидности, возможность быть членом общества и т. п.	7,6	1,83
1.5	Дополнительное бремя на повседневную жизнь лиц, осуществляющих уход	5,88	2,40
2.1	Влияние лечения на продолжительность жизни по сравнению с отсутствием лечения (годы сохраненной жизни)	7,92	2,71
2.2	Влияние лечения на качество жизни по сравнению с отсутствием лечения	7,84	2,81
2.3	Безопасность лечения – частота нежелательных явлений	6,72	2,69
2.4	Безопасность лечения – тяжесть нежелательных явлений	7,52	2,22
2.5	Влияние лечения на социальную жизнь пациента по сравнению с отсутствием лечения	7	2,47

Таблица 3. Ранги критериев, полученные методом относительного взвешивания, по результатам опроса 25 экспертов

№	Критерий	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль
1.1	Существование эффективных вариантов лечения при данном заболевании	4	1	10	1	7
1.2	Прогноз выживаемости при данном заболевании без лечения	4	1	9	2	5
1.3	Возраст начала заболевания	7	1	10	4	8
1.4	Влияние заболевания на качества жизни пациента, включая степень инвалидности, возможность быть членом общества и т. п.	4	1	8	3	5
1.5	Дополнительное бремя на повседневную жизнь лиц, осуществляющих уход	8	2	10	6	9
2.1	Влияние лечения на продолжительность жизни по сравнению с отсутствием лечения (годы сохраненной жизни)	2	1	9	2	4
2.2	Влияние лечения на качество жизни по сравнению с отсутствием лечения	4	1	9	2	7
2.3	Безопасность лечения – частота нежелательных явлений	8	3	10	6	9
2.4	Безопасность лечения – тяжесть нежелательных явлений	6	3	10	5	8
2.5	Влияние лечения на социальную жизнь пациента по сравнению с отсутствием лечения	7	3	10	6	9

Таблица 4. Веса критериев, полученные методом относительного взвешивания, по результатам опроса 25 экспертов

№	Критерий	Среднее	СКО
1.1	Существование эффективных вариантов лечения при данном заболевании	77,52	21,92
1.2	Прогноз выживаемости при данном заболевании без лечения	78,08	23,96
1.3	Возраст начала заболевания	60,29	28,07
1.4	Влияние заболевания на качества жизни пациента, включая степень инвалидности, возможность быть членом общества и т. п.	81,80	17,02
1.5	Дополнительное бремя на повседневную жизнь лиц, осуществляющих уход	56,68	25,00
2.1	Влияние лечения на продолжительность жизни по сравнению с отсутствием лечения (годы сохраненной жизни)	83,84	23,92
2.2	Влияние лечения на качество жизни по сравнению с отсутствием лечения	76,28	23,31
2.3	Безопасность лечения – частота нежелательных явлений	51,84	26,52
2.4	Безопасность лечения – тяжесть нежелательных явлений	59,24	25,20
2.5	Влияние лечения на социальную жизнь пациента по сравнению с отсутствием лечения	55,04	22,24

**Рис. 1. Весовые коэффициенты, полученные с помощью методов прямого и относительного взвешивания.**

на продолжительность жизни по сравнению с отсутствием лечения») составила 2 балла, четыре критерия имели медиану 4 балла, остальные 5 критериев имели медиану 6 и выше. Таким образом, оценки респондентов следует признать вариабельными.

В таблице 4 приведена описательная статистика весов, полученных методом относительного взвешивания. Средние оценки для всех критериев оказались больше

50, что снова свидетельствует о склонности экспертов использовать верхнюю половину диапазона шкалы. Диапазон средних значений составил 83,84 - 51,84 = 32, т. е. $32/100 = 32\%$ от длины шкалы, что несколько больше, чем при прямом взвешивании (24%).

На рисунке 1 приведены результаты расчетов весовых коэффициентов, полученные с помощью двух методов – прямого и относительного взвешивания.

Таблица 5. Корреляции между весовыми коэффициентами, полученными методами прямого и относительного взвешивания (n = 25)

Критерии	Коэффициент корреляции Спирмена	Уровень значимости
1.1. Существование эффективных вариантов лечения при данном заболевании	0,579	0,002*
1.2. Прогноз выживаемости при данном заболевании без лечения	0,522	0,007
1.3. Возраст начала заболевания	0,575	0,003
1.4. Влияние заболевания на качество жизни пациента, включая степень инвалидности, возможность быть членом общества и т. п.	0,587	0,002
1.5. Дополнительное бремя на повседневную жизнь лиц, осуществляющих уход	0,318	0,121
2.1. Влияние лечения на продолжительность жизни по сравнению с отсутствием лечения (годы сохраненной жизни)	0,688	<0,001
2.2. Влияние лечения на качество жизни по сравнению с отсутствием лечения	0,089	0,672
2.3. Безопасность лечения – частота нежелательных явлений	0,364	0,074
2.4. Безопасность лечения – тяжесть нежелательных явлений	0,398	0,049
2.5. Влияние лечения на социальную жизнь пациента по сравнению с отсутствием лечения	0,058	0,785

* Жирным шрифтом выделены $P < 0,05$

вания. Согласно этим результатам, максимальные веса, полученные разными методами, относятся к разным критериям: критерий «Влияние лечения на продолжительность жизни по сравнению с отсутствием лечения» оказался самым важным при анализе методом относительного взвешивания (вес = 12,56), в то время как по результатам прямого взвешивания самым важным оказался критерий «Существование эффективных вариантов лечения при данном заболевании» (вес = 8,04).

Для оценки согласованности весовых коэффициентов, полученных методами прямого и относительного взвешивания, мы выполнили корреляционный анализ; его результаты приведены в таблице 5. Среди критериев, относящихся к характеристикам заболевания, получены статистически значимые корреляции для 4 из 5 критериев (кроме «Возраст начала заболевания»), при этом коэффициент корреляции не превышал 0,6, что говорит о корреляции средней силы. Для критериев, характеризующих ЛП, выявлены корреляции весовых коэффициентов средней силы только в 2 случаях.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ ответов группы экспертов на две анкеты, составленные с использованием методов относительного и прямого взвешивания, выявил низкую корреляцию экспертных оценок важности критериев при применении двух анкет, составленных с использованием методов относительного и прямого взвешивания, в одной группе респондентов. Причинами плохой согласованности может быть следующее:

- недостаточная валидность одной из анкет;
- низкая осведомленность группы респондентов о проблеме РЗ.

Основными достоинствами метода прямого взвешивания являются простота его реализации и математической обработки результатов, а также простота восприятия дизайна опроса самими респондентами. Как следствие, данный метод позволяет в довольно сжатые сроки охватить широкий круг респондентов. Однако, несмотря на возможность учета мнения большого числа опрошиваемых, метод прямого взвешивания представляется недостаточно надежным в связи с выявленной нами тенденцией к использованию респондентами лишь небольшой части (24%) диапазона шкалы.

Метод относительного взвешивания является более сложным в исполнении, требует персональных интервью с респондентами для разъяснения им дизайна опроса, что, в свою очередь, заставляет ограничивать численность респондентов. Однако в этих условиях выбор экспертов будет проводиться более тщательно, что позволит исключить респондентов, формально подходящих к опросу и имеющих поверхностные знания о проблеме. Кроме того, за счет использования ранжирования данный метод позволяет четко выявлять предпочтения респондентов и исключает возможность одинаковых оценок критериев.

Представляется, что выбор метода относительного взвешивания является более рациональным, т. к. данный метод, несмотря на его относительную сложность для восприятия респондентами, позволяет избежать ситуации, когда все критерии оказываются одинаково важными, т. е. обеспечивает ранжирование критериев по уровню влияния на принятие решения [1, 6].

Таким образом, мы имеем основания заключить, что по сравнению с методом относительного взвешивания

вания метод прямого взвешивания менее надежен, а потому в дальнейшем нами использоваться не будет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Омеляновский В. В., Федяева В. К., Реброва О. Ю. Методические рекомендации по применению многокритериального анализа в здравоохранении. Экспертный совет по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике. 2014.
2. Sussex J., Rollet P., Garau M., et al. Multi-criteria decision analysis to value orphan medicines. Office of Health Economics. London. 2013; 24 p.
3. Hughes-Wilson W., Palma A., Schuurman A., Simoens S. Paying for the orphan drug system: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7(1): 74.
4. Clinical Priorities Advisory Group (CPAG) Decision-Making Framework. URL: <https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2013/07/cpag-dec-mak-fram.pdf> (дата обращения: 20.02.2016).
5. Омеляновский В. В., Федяева В. К., Реброва О. Ю. Возможности применения многокритериального анализа для оптимизации финансирования редких заболеваний. *Фармакоэкономика.* 2014; 7(4): 29–35.
6. Diaby V., Goeree R. How to use multi-criteria decision analysis methods for reimbursement decision-making in healthcare: a step-by-step guide. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research. 2014; 14(1): 81–99.
7. Федяева В. К., Омеляновский В. В., Реброва О. Ю. Многокритериальный анализ как инструмент поддержки принятия решений: обзор методов и возможностей их применения в оценке технологий здравоохранения. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2014; 2: 30–35.

REFERENCES

1. Omelyanovsky V. V., Fedyayeva V. K., Rebrova O. Yu. Methodological Guidance on Application of Multi-Criteria Decision Making Analysis in Russian Healthcare. The expert Council on healthcare of the Federation Council Committee on social policy. 2014.
2. Sussex J., Rollet P., Garau M., et al. Multi-criteria decision analysis to value orphan medicines. Office of Health Economics. London. 2013; 24 p.
3. Hughes-Wilson W., Palma A., Schuurman A., Simoens S. Paying for the orphan drug system: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7(1): 74.
4. Clinical Priorities Advisory Group (CPAG) Decision-Making Framework. URL: <https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2013/07/cpag-dec-mak-fram.pdf> (date of access: 20.02.2016).
5. Omelyanovskiy V. V., Fedyayeva V. K., Rebrova O. Y. Application of Multiple-Criteria Analysis for Optimization of Financing of Rare Diseases. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology.* 2014; 7(4): 29–35.
6. Diaby V., Goeree R. How to use multi-criteria decision analysis methods for reimbursement decision-making in healthcare: a step-by-step guide. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research. 2014; 14(1): 81–99.
7. Fedyayeva V. K., Omelyanovsky V. V., Rebrova O. Yu. Multi-Criteria Decision Analysis as a Tool to Support Decision Making: a Review of its Methods and Their Applicability to Health Technology Assessment. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2014; 16(2): 30–35.

Сведения об авторах

Федяева Влада Константиновна

главный специалист ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России, научный сотрудник

лаборатории оценки технологий в здравоохранении института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ

Адрес для переписки:

109028, г. Москва, Хохловский переулок, вл. 10, стр. 5.

Телефон: +7 (495) 783-1905

E-mail: vlada.fedyayeva@gmail.com

Реброва Ольга Юрьевна

ведущий научный сотрудник лаборатории оценки технологий в здравоохранении института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, ведущий научный сотрудник центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Минфина РФ, профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Телефон: +7 (495) 434-5478

E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

Омеляновский Виталий Владимирович

генеральный директор ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

109028, Москва, Хохловский пер., 10 стр.5

Телефон: +7 (926) 958-4070

E-mail: vitvladom@gmail.com

Authors & Affiliations:

Fedyayeva Vlada Konstantinovna

Chief Specialist Department of the Methodological Support for a Comprehensive Assessment in Health Care Technology of the Center of Expertise and Quality Control of Medical Care, Ministry of Health of the Russian Federation; Researcher at the Laboratory of Health Technology Assessment in the Institute for Applied Economic Research of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration.

Address for correspondence:

Khokhlovsky per., 10, bldg 5, Moscow, 109028, Russia

Tel: +7 (495) 783-1905

E-mail: vlada.fedyayeva@gmail.com

Rebrova Olga Yuryevna

Professor at the Department of Medical Cybernetics and Informatics of the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University; Leading Researcher at the Laboratory of Health Technology Assessment in the Institute for Applied Economic Research of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; Leading Researcher at the Health Care Finance Center of the Research Financial Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, PhD, D Hab

Address for correspondence:

1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Tel.: +7 (495) 434-5478

E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

Omelyanovskiy Vitaly Vladimirovich

General Director of the Center of Expertise and Quality Control of Medical Care, Ministry of Health of the Russian Federation, PhD, D Sc

Address for correspondence:

Khokhlovsky per., 10, bldg 5, Moscow, 109028, Russia

Tel: +7 (926) 958-4070

E-mail: vitvladom@gmail.com

Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава

Реброва О. Ю.^{1,2,3}, Федяева В. К.^{2,4}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

³ Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов РФ, Москва, Россия

⁴ Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

В статье приведены русскоязычные версии вопросников для оценки риска систематических смещений в исследованиях «случай-контроль» и когортных исследованиях. Данные вопросники являются переводом шкалы Ньюкасл-Оттава для оценки методологического качества нерандомизированных исследований. Риск систематических смещений в оригинальной шкале не стратифицирован, однако на практике Кокрановское сообщество относит исследования с 5 и менее баллами (из 9 возможных) к имеющим низкое методологическое качество. Мы предлагаем для оценки методологического качества оценивать не только риск систематических ошибок, но и риск некорректности выполненного статистического анализа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нерандомизированное исследование, «случай-контроль», когорта, вопросник, систематическое смещение, систематическая ошибка, оценка, методологическое качество, шкала Ньюкасл-Оттава.

The Questionnaire to Assess the Risk of Systematic Bias in Non-Randomized Comparative Studies: the Russian-Language Version of the Newcastle-Ottawa Scale

Rebrova O. Yu^{1,2}, Fediaeva V. K.^{2,3}

¹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Moscow, Russia

³ Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finances of Russian Federation, Moscow, Russia

⁴ Center of Expertise and Quality Control of Medical Care, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The article presents the Russian-language version of the questionnaire to assess the risk of systematic bias in case-control studies and cohort studies. These questionnaires are translations of the Newcastle-Ottawa Scale to assess the methodological quality of non-randomized studies. The risk of systematic bias in the original scale is not stratified, but in practice the Cochrane Collaboration considered trials with 5 or fewer points (of 9) to have a low methodological quality. We propose to assess the methodological quality not only by the assessing risk of systematic errors, but also the risk of incorrectness of statistical analysis.

KEYWORDS: non-randomized trial, case-control, cohort, questionnaire, systematic bias, systematic error, assessment, methodological quality, Newcastle-Ottawa Scale.

Несмотря на то, что рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) и мета-анализы РКИ считаются наиболее достоверными источниками информации об эффективности/безопасности медицинских технологий, в некоторых областях медицины (оперативные вмешательства, общественное здравоохранение, организация медицинской помощи и др.) большая часть доказательств эффективности медицинских и иных вмешательств основана на результатах нерандомизированных исследований [1]. Кроме того, при построении экономических моделей применения медицинских технологий зачастую возникает необходимость в определении частоты событий, не связанных с применением определенной медицинской технологии в той или иной популяции пациентов. Такого рода сведения приходится искать в исследованиях различного дизайна, включая контролируемые и неконтролируемые, проспективные и ретроспективные. Общей чертой этих исследований является то, что в них не применяется рандомизация при формировании групп сравнения.

В более узком смысле к нерандомизированным исследованиям относятся сравнительные клинические исследования, в которых распределение больных по группам сравнения не является случайным, т. е. выполнено без применения рандомизации [2, 3]. Отсутствие рандомизации приводит к высокой вероятности систематической ошибки отбора пациентов и несбалансированности сравниваемых групп по отношению к вмешивающимся факторам (confounders) [4, 5]. В роли вмешивающихся факторов могут выступать как установленные прогностические факторы исследуемого заболевания, так и неизвестные факторы, которые могли оказать влияние на исход лечения, но степень этого влияния невозможно учесть при оценке результатов исследования. Поэтому при использовании результатов нерандомизированных исследований тщательная оценка их методологического качества имеет особое значение и по возможности должна проводиться экспертами с глубоким знанием эпидемиологии заболевания или с привлечением соответствующих клинических специалистов [6].

За последние годы был создан ряд инструментов для оценки методологического качества нерандомизированных исследований. В 2003 г., по данным Deeks J. с коллегами, существовало 182 инструмента для оценки методологического качества нерандомизированных исследований (исключая исследования «случай-контроль»), 6 из которых указанные авторы сочли наиболее полными и рекомендовали для дальнейшего использования [7]. В рекомендациях Кокрановского сотрудничества по оценке нерандомизированных исследований [6] выделено два инструмента, которые также были среди рекомендованных к использованию в обзоре Deeks J. 2003 [7]: опросник Даунс&

Блэк (Downs&Black) [8] и шкала Ньюкасл-Оттава (Newcastle-Ottawa Scale; NOS) [9].

Опросник Даунс&Блэк [8] был разработан для оценки методологического качества как рандомизированных, так и нерандомизированных исследований. Он представляет собой список из 27 вопросов, разделенных на 4 домена: предоставление информации о методах и результатах исследования (10 вопросов), внешняя валидность (3 вопроса), внутренняя валидность – риск возникновения систематических ошибок (7 вопросов) и анализ вмешивающихся факторов (7 факторов). Однако, по мнению кокрановских экспертов, опросник Даунс&Блэк слишком обширен и, соответственно, требует значительного времени для заполнения [6]. Кроме того, он включает вопросы о методах рандомизации, которые относятся только к РКИ, и не содержит вопросов о сопоставимости клинико-демографических характеристик пациентов в сравниваемых группах.

Шкала NOS [9] была разработана для оценки методологического качества двух типов нерандомизированных исследований и, соответственно, были созданы два варианта шкалы: для исследований «случай-контроль» и для когортных исследований. Выполненный нами перевод на русский язык обоих вариантов шкалы NOS представлен в таблицах 1 и 2.

Шкала включает 8 пунктов, разделенных на 3 категории: отбор пациентов, сопоставимость групп, анализ исходов (для когортных исследований) или анализ экспозиции (для исследований «случай-контроль»). Для каждого пункта предлагается несколько вариантов ответов. В процессе оценки за каждый пункт может быть присвоен один балл («звезда») внутри доменов «отбор пациентов» и «анализ исходов/экспозиции» или два балла внутри домена «сопоставимость групп»; максимальное значение суммы баллов – 9. В исходном варианте шкалы NOS не указано, сколько баллов должно набрать исследование для определения его методологического качества как высокого, среднего или низкого. В одном из Кокрановских систематических обзоров исследований, набравшим менее 6 баллов по шкале NOS, было присвоено низкое методологическое качество [10].

Несмотря на то, что шкала NOS была использована для оценки методологического качества когортных исследований и исследований «случай-контроль», в нескольких систематических обзорах, включая Кокрановские [10–12], она не была валидизирована и подверглась серьезной критике в связи с рядом ограничений [7, 13, 14]. Например, Ross L. с коллегами указали на то, что данная шкала не оценивает, в какой степени было учтено влияние вмешивающихся факторов [13], а в обзоре Deeks J. и соавт. [7] было рекомендовано дополнить шкалу NOS пунктами, оценивающими адекватность методики анализа данных.

Таким образом, на текущий момент не существует общепризнанного валидизированного инструмента для оценки методологического качества нерандомизированных исследований. Однако работа в этом направлении продолжается; в частности, Международное общество фармакоэкономических исследований и оценки исходов (ISPOR) выпустило вопросник для оценки качества проспективных и ретроспективных когортных исследований, которую можно использовать в процессе принятия решений в сфере здравоохранения [15].

Оценке методологического качества нерандомизированных исследований серьезно препятствует низкое качество представления информации об их методах и результатах в публикациях [16]. С целью улучшения качества представления информации в публикациях о когортных, «случай-контроль» и одномоментных исследованиях международной группой экспертов были разработаны рекомендации по подготовке публикаций, известные как рекомендации STROBE (The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) [17].

Таблица 1. Шкала для оценки риска систематических ошибок в исследованиях «случай-контроль» (адаптировано из [9])

Формирование групп	Балл
1. Является ли определение «случая» адекватным?	
а) да, с независимым подтверждением (например, извлечение информации двумя лицами, первичная медицинская документация)	1
б) представлены обобщенные сведения из базы данных или самоотчет пациента (без доступа к первичной медицинской документации)	0
г) не описано	0
2. Является ли отобранная группа случаев репрезентативной?	
а) использована сплошная или явно репрезентативная серия «случаев»	1
б) имеется риск возникновения систематической ошибки отбора или отсутствует информация о стратегии отбора в группу «случаев»	0
3. Каким образом был проведен отбор группы «контролей»?	
а) использованы популяционные «контроли» (из той же популяции, что и группа «случаев», и имеется вероятность того, что «контроли» могли стать «случаями», если бы у них наблюдался изучаемый исход)	1
б) использованы госпитальные «контроли»	0
г) не описано	0
4. Было ли определение «контроля» адекватным?	
а) да, например, было указано на отсутствие изучаемого исхода в прошлом, если изучали «случаи» с впервые возникшим исходом	1
б) не описано	0
Сопоставимость групп	
5. Являются ли группы «случаев» и «контролей» сопоставимыми? (суждение на основании дизайна исследования или результатов анализа данных)	
а) группы сопоставимы по наиболее важному критерию (укажите критерий)	1
б) группы сопоставимы по дополнительному критерию (укажите критерий)	1
Оценка экспозиции	
6. Какой источник информации об экспозиции использовался?	
а) записи с высокой степенью достоверности (например, протокол хирургической операции)	1
б) структурированное интервью, в процессе которого было соблюдено ослепление по отношению к принадлежности пациента к группе «случаев»/«контроля»	1
в) структурированное интервью без ослепления	0
в) письменный самоотчет пациента или записи в истории болезни	0
г) не указан	0
7. Был ли метод определения экспозиции одинаковым в группах «случаев» и «контролей»?	
а) да	1
б) нет	0
8. Были ли учтены пропуски в данных?	
а) пропуски были равномерно распределены между группами «случаев» и «контролей»	1
б) представлена информация о пациентах с пропусками в данных	0
в) пропуски данных распределены в сравниваемых группах неравномерно или информация отсутствует	0
Максимальная сумма баллов	9

Таблица 2. Шкала для оценки риска систематических ошибок в когортных исследованиях (адаптировано из [9])

Формирование когорт	Балл
1. Является ли экспонированная когорта репрезентативной?	
а) когорта является репрезентативной по отношению к изучаемой популяции (популяция описана)	1
б) когорта является частично репрезентативной по отношению к изучаемой популяции (популяция описана)	1
в) когорта представляет собой отдельную социальную группу (например, группу из профессионального сообщества: медсестры, волонтеры и т.п.)	0
г) нет описания состава когорты	0
2. Каким образом была сформирована неэкспонированная когорта?	
а) сформирована из той же популяции, что и экспонированная когорта	1
б) сформирована из другой популяции	0
в) не описано	0
3. Каким образом был установлен факт воздействия изучаемого фактора?	
а) записи с высокой степенью достоверности (например, протокол хирургической операции)	1
б) структурированное интервью	1
в) письменный самоотчет пациента	0
г) не описано	0
4. Было ли подтверждено отсутствие интересующего исхода в начале исследования?	
а) да	1
б) нет	0
Сопоставимость когорт	
5. Являются ли сравниваемые когорты сопоставимыми?	
а) когорты сопоставимы по наиболее важному критерию (укажите критерий)	1
б) когорты сопоставимы по дополнительному критерию (укажите критерий)	1
Оценка исходов	
6. Какой источник информации об исходах использовался?	
а) независимая оценка с ослеплением	1
б) сведения из баз данных, извлеченные по идентификатору пациента	1
в) самоотчет пациента (без документального подтверждения)	0
г) не указан	0
7. Была ли продолжительность наблюдения достаточной для возникновения интересующих исходов?	
а) да (указать достаточную продолжительность наблюдения для регистрации интересующих исходов)	1
б) нет или не ясно	0
8. Каково было выбывание пациентов?	
а) выбывших пациентов не было	1
б) выбывание пациентов было незначительным и, скорее всего, не привело к возникновению систематической ошибки (доля завершивших исследование пациентов достаточна (укажите %) либо приведена характеристика выбывших пациентов)	1
в) доля пациентов, завершивших исследование, недостаточна (укажите %), и не приведена характеристика выбывших пациентов	0
г) не описано	0
Максимальная сумма баллов	9

Результаты оценки рисков систематических смещений мы предлагаем интерпретировать следующим образом:

- исследования с 5 и менее баллами (из 9 возможных) имеют высокий риск систематических ошибок,
- исследования с 6 и 7 баллами – средний риск систематических ошибок,
- исследования с 8 и 9 баллами – низкий риск систематических ошибок.

Общее суждение о методологическом качестве нерандомизированных КИ мы рекомендуем выносить с учетом двух аспектов:

1. Риск систематических ошибок (может быть низким, средним, высоким), оцениваемый по шкале NOS.

2. Вероятность некорректности результатов статистического анализа (может быть низкой, средней, высокой), которая должна оцениваться экспертом с привлечением соответствующих методических материалов, например [18, 19].

Благодарность. Авторы благодарны канд. биол. наук Н. С. Андреевой за участие в подготовке материала.

ЛИТЕРАТУРА

- Norris S. L., Atkins D. Challenges in using nonrandomized studies in systematic reviews of treatment interventions. *Ann Intern Med.* 2005; 142(12 Pt 2): 1112–1119.
- The NICE glossary. URL: <http://www.nice.org.uk/website/glossary/glossary.jsp>.
- Glossary of Terms in The Cochrane Collaboration. Version 4.2.5 Updated May 2005. URL: <http://www.cochrane.org/glossary>.
- Rochon P. A., Gurwitz J. H., Sykora K., Mamdani M., Streiner D. L., Garfinkel S., Normand S. L., Anderson G. M. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 1. Role and design. *BMJ.* 2005; 330(7496): 895–897.
- Mamdani M., Sykora K., Li P., Normand S. L., Streiner D. L., Austin P. C., Rochon P. A., Anderson G. M. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 2. Assessing potential for confounding. *BMJ.* 2005; 330(7497): 960–962.
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.1.0 [updated March 2011], 13.5.2.3. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Deeks J. J., Dinnes J., D'Amico R., Sowden A. J., Sakarovitch C., Song F., Petticrew M., Altman D. G. International Stroke Trial Collaborative Group; European Carotid Surgery Trial Collaborative Group. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess.* 2003; 7(27): iii-x, 1–173.
- Downs S. H., Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health.* 1998; 52(6): 377–384.
- Wells G. A., Shea B., O'Connell D., Peterson J., Welch V., Losos M., Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. URL: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Lopez L. M., Chen M., Mullins S., Curtis K. M., Helmerhorst F. M. Steroidal contraceptives and bone fractures in women: evidence from observational studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 8: CD009849.
- Rees K., Stowe R., Patel S., Ives N., Breen K., Ben-Shlomo Y., Clarke C. E. Anti-hypertensive drugs as disease-modifying agents for Parkinson's disease: evidence from observational studies and clinical trials. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; №11: CD008535.
- Jin H., Leng Q., Li C. Dietary flavonoid for preventing colorectal neoplasms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 8: CD009350.
- Ross L. E., Grigoriadis S., Mamisashvili L., Koren G., Steiner M., Dennis C. L., Cheung A., Mousmanis P. Quality assessment of observational studies in psychiatry: an example from perinatal psychiatric research. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2011; 20(4): 224–234.
- Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010; 25(9): 603–605.
- Berger M. L., Martin B. C., Husereau D., et al. A Questionnaire to Assess the Relevance and Credibility of Observational Studies to Inform Health Care Decision Making: An ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force Report. *Value in Health.* 2014, 17, 143–156.
- von Elm E., Egger M. The scandal of poor epidemiological research. *BMJ.* 2004; 329(7471): 868–869.
- von Elm E., Altman D. G., Egger M., Pocock S. J., Götzsche P. C., Vandenbroucke J. P. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007; 370(9596): 1453–1457.
- Ланг Т., Альтман Д. Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (САМПЛ)». *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2014; 1(15), 11–16.
- Реброва О. Ю. Описание статистического анализа данных в оригинальных статьях. Типичные ошибки. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2010; 110(11): 71–74.

REFERENCES

- Norris S. L., Atkins D. Challenges in using nonrandomized studies in systematic reviews of treatment interventions. *Ann Intern Med.* 2005; 142(12 Pt 2): 1112–1119.
- The NICE glossary. URL: <http://www.nice.org.uk/website/glossary/glossary.jsp>.
- Glossary of Terms in The Cochrane Collaboration. Version 4.2.5 Updated May 2005. URL: <http://www.cochrane.org/glossary>.
- Rochon P. A., Gurwitz J. H., Sykora K., Mamdani M., Streiner D. L., Garfinkel S., Normand S. L., Anderson G. M. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 1. Role and design. *BMJ.* 2005; 330(7496): 895–897.
- Mamdani M., Sykora K., Li P., Normand S. L., Streiner D. L., Austin P. C., Rochon P. A., Anderson G. M. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 2. Assessing potential for confounding. *BMJ.* 2005; 330(7497): 960–962.
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.1.0 [updated March 2011], 13.5.2.3. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Deeks J. J., Dinnes J., D'Amico R., Sowden A. J., Sakarovitch C., Song F., Petticrew M., Altman D. G. International Stroke Trial Collaborative Group; European Carotid Surgery Trial Collaborative Group. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess.* 2003; 7(27): iii-x, 1–173.
- Downs S. H., Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health.* 1998; 52(6): 377–384.
- Wells G. A., Shea B., O'Connell D., Peterson J., Welch V., Losos M., Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. URL: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Lopez L. M., Chen M., Mullins S., Curtis K. M., Helmerhorst F. M. Steroidal contraceptives and bone fractures in women: evidence from observational studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 8: CD009849.
- Rees K., Stowe R., Patel S., Ives N., Breen K., Ben-Shlomo Y., Clarke C. E. Anti-hypertensive drugs as disease-modifying agents for Parkinson's disease: evidence from observational studies and clinical trials. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; №11: CD008535.
- Jin H., Leng Q., Li C. Dietary flavonoid for preventing colorectal neoplasms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 8: CD009350.
- Ross L. E., Grigoriadis S., Mamisashvili L., Koren G., Steiner M., Dennis C. L., Cheung A., Mousmanis P. Quality assessment of observational studies in psychiatry: an example from perinatal psychiatric research. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2011; 20(4): 224–234.
- Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010; 25(9): 603–605.
- Berger M. L., Martin B. C., Husereau D., et al. A Questionnaire to Assess the Relevance and Credibility of Observational Studies to Inform Health Care Decision Making: An ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force Report. *Value in Health.* 2014, 17, 143–156.
- von Elm E., Egger M. The scandal of poor epidemiological research. *BMJ.* 2004; 329(7471): 868–869.
- von Elm E., Altman D. G., Egger M., Pocock S. J., Götzsche P. C., Vandenbroucke J. P. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007; 370(9596): 1453–1457.
- Lang T., Altman D. Basic Statistical Reporting for Articles Published in Clinical Medical Journals: the SAMPL Guidelines. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2014; 1(15), 11–16.
- Rebrova O.Yu. Description of statistical data analysis in the original articles. Typical errors. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova.* 2010; 110(11): 71–74.

Сведения об авторах:**Реброва Ольга Юрьевна**

профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова, ведущий научный сотрудник лаборатории оценки технологий здравоохранения института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, ведущий научный сотрудник центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Минфина России, д-р мед. наук.

Адрес для переписки:

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Телефон: +7 (495) 434-5478

E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

Федяева Влада Константиновна

главный специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России, научный сотрудник лаборатории оценки технологий в здравоохранении института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ

Адрес для переписки:

109028, Москва, Хохловский переулок, вл. 10, стр. 5.

Телефон: +7 (495) 783-19-05

E-mail: vlada.fedyaeva@gmail.com

Authors & Affiliations:**Rebrova Olga Yuryevna**

Professor at the Department of Medical Cybernetics and Informatics of the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University; Leading Researcher at the Laboratory of Health Technology Assessment in the Institute for Applied Economic Research at the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA); Leading Researcher at the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of the Russian Federation, PhD, D Hab

Address for correspondence:

Ostrovityanova St., 1, Moscow 117997, Russia

Tel.: +7 (495) 434-5478

E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

Fediaeva Vlada Konstantinovna

Chief Specialist Department of the Methodological Support for a Comprehensive Assessment in Health Care Technology of the Center of Expertise and Quality Control of Medical Care, Ministry of Health of the Russian Federation; Researcher at the Laboratory of Health Technology Assessment in the Institute for Applied Economic Research at the Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA)

Address for correspondence:

Khokhlovsky per., 10, bldg. 5, Moscow 109028, Russia

Tel: +7 (495) 783-19-05

E-mail: vlada.fedyaeva@gmail.com

Зарубежные рекомендации по раннему выявлению хронических неинфекционных заболеваний: опыт Великобритании и США

Е. А. Пядушкина, М. В. Авксентьева, В. В. Омеляновский

Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Москва, Россия

Скрининг – обследование, направленное на выявление и лечение заболеваний, состояний, аномалий или нарушений развития на стадии, когда отсутствуют какие-либо симптомы. Для того чтобы считаться обоснованной с медицинской и экономической точки зрения, программа скрининга должна отвечать ряду критериев, неоднократно сформулированных разными авторами и организациями, в том числе Всемирной организацией здравоохранения. На основании опубликованной в доступных источниках информации проведено сравнение программ скрининга на хронические неинфекционные заболевания, рекомендованных для взрослого населения в двух зарубежных странах с большим опытом в области раннего выявления заболеваний – Великобритании и США. В США количество рекомендованных программ больше, рекомендуются программы скрининга на онкологические заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и диабет, а также программы скрининга на алкоголизм, депрессию, ожирение, остеопороз. В Великобритании рекомендуются программы скрининга на некоторые онкологические заболевания (рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак), диабетическую ретинопатию и аневризму брюшного отдела аорты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: скрининг, диспансеризация, раннее выявление заболеваний, экономическая эффективность

Recommendations for the Early Detection of Chronic Non-Communicable Diseases in the UK and the USA

Ye. A. Pyadushkina, M. V. Avksentyeva, V. V. Omelyanovskiy

Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Moscow, Russia

Screening is an examination performed for the detection and treatment of diseases, conditions, anomalies and developmental disorders in the asymptomatic stage. Screening programs feasible from medical and economic perspective should match a number of criteria formulated by various authors and organizations, e. g. World Health Organization. We used available information to compare screening programs for chronic non-communicable diseases in adult population, which are recommended in countries that have extensive experience in early disease detection, i. e. the United Kingdom and in the USA. In the USA, more programs are recommended including screening for oncological, cardiovascular diseases and diabetes, and also alcoholism, depression, obesity and osteoporosis. In the UK, screening programs are recommended for some oncological diseases (breast cancer, cervical cancer, and colorectal cancer), diabetic retinopathy, and abdominal aortic aneurysm.

KEY WORDS: screening, clinical examination, early disease detection, economic effectiveness.

Выявление заболеваний на ранних стадиях традиционно считается одним из наиболее важных направлений профилактики и является в РФ частью программы диспансеризации. В настоящее время под диспансеризацией понимают комплекс мероприятий в системе здравоохранения, в том числе медицинские осмотры врачами нескольких специальностей и применение необходимых методов обследования, осуществляемых в отношении определенных групп населения в соответствии с зако-

нодательством Российской Федерации [1]. В зарубежных странах диспансеризация отсутствует, однако есть скрининг – обследование, направленное на выявление и лечение заболеваний, состояний, аномалий или нарушений развития на стадии, когда отсутствуют какие-либо симптомы. Это понятие в последнее время появилось и в отечественных нормативных документах [2]: согласно порядку диспансеризации от 2015 г. первый этап диспансеризации – **скрининг** – проводится с целью выявления

у граждан признаков хронических неинфекционных заболеваний, факторов риска их развития, потребления наркотических средств и психотропных веществ без назначения врача, а также определения медицинских показаний к выполнению дополнительных обследований и осмотров врачами-специалистами для уточнения диагноза на втором этапе диспансеризации.

Специалисты в области доказательной медицины неоднократно отмечали сомнительную целесообразность отдельных методов диспансеризации в РФ [3], обусловленную отсутствием сведений, позволяющих оценить реальную пользу проводимых мероприятий (т. е. их влияние на здоровье населения), и необходимостью научно обоснованного подхода к механизмам формирования программ диспансеризации. Следует признать, что отличительной особенностью истинного скрининга от раннего выявления заболеваний в рамках отечественной программы диспансеризации является наличие четких проработанных критериев, определяющих целесообразность его применения как с медицинской, так и с экономической точки зрения. В этой связи представляет интерес опыт экономически развитых стран с точки зрения реализации программ раннего выявления хронических неинфекционных заболеваний у взрослых, который может быть полезен для формирования предложений по оптимизации действующих программ диспансеризации в РФ.

В рамках выполнения научно-исследовательской работы по повышению эффективности системы здравоохранения при внедрении технологий раннего выявления заболеваний нами были изучены программы раннего выявления хронических неинфекционных заболеваний у взрослых, рекомендованные в Великобритании и в США в рамках программы Медикэр (Medicare). Обе эти страны начали внедрять скрининг с 60-х гг. XX века и накопили значительный опыт в этой области [4]. Дополнительным фактором в пользу выбора этих стран для анализа являются известные различия в объемах и методах финансирования здравоохранения. Программы скрининга на инфекционные заболевания, патологию плода во время беременности, а также обследования детей в рамках данной работы нами не изучались.

При обобщении результатов сравнительного анализа рекомендованных программ скрининга мы пришли к выводу о необходимости предварительного изложения общих принципов, которыми руководствуются в экономически развитых странах при оценке целесообразности методов раннего выявления заболеваний. В связи с этим первая часть статьи посвящена определениям скрининга, современным критериям целесообразности проведения скрининговых про-

грамм и потенциальным проблемам, связанным с их нерациональным выбором.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СКРИНИНГА И КРИТЕРИИ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ СКРИНИНГОВЫХ ПРОГРАММ

Согласно определению ВОЗ, скрининг означает использование простых тестов у всего здорового населения для выявления тех лиц, которые имеют заболевание, но еще не имеют симптомов [5]. По определению Национальной службы здравоохранения (НСЗ) Великобритании, скрининг – это процесс выявления среди здоровых людей лиц, которые могут быть подвержены повышенному риску заболевания или состояния [6]. Цель скрининга – остановить или замедлить неблагоприятное прогрессирование заболевания и тем самым улучшить показатели здоровья населения, или увеличить возможность назначения вариантов лечения на более ранней стадии по сравнению с обычной диагностикой, что может повысить эффективность лечения и снизить риск развития тяжелых не поддающихся лечению последствий.

Таким образом, скринингом в медицине называется стратегия, используемая в популяции для выявления возможного присутствия пока еще не диагностированного заболевания у лиц без признаков и симптомов, соответственно, отличительной чертой скрининг-тестов является то, что выполняются они у здоровых лиц [7].

Скрининг может быть:

- массовым (универсальным), к которому привлекается вся популяция или определенная ее часть вне зависимости от факторов риска;
- выборочным или селективным, который проводится только среди людей с высоким риском развития заболевания (например, скрининг членов семьи в случае выявления наследственного заболевания);
- многофазным, с применением двух или более скрининговых тестов для широких слоев населения одновременно, вместо проведения отдельных скрининг-тестов для отдельных заболеваний.

Продуманное и основанное на данных исследований определение факторов риска заболевания является важным направлением повышения эффективности медицинского скрининга [8].

Визуально проиллюстрировать процесс скрининга можно как сито, отсеивающее из большой массы обследуемых лиц тех, кому обычно показаны дополнительные диагностические тесты, а затем, в случае необходимости, наблюдение и лечение с целью снижения связанных с развитием заболевания рисков и осложнений (рис. 1).

С этической точки зрения существует огромная разница между рутинной ежедневной медицинской практикой и скринингом. Если пациент обращается за

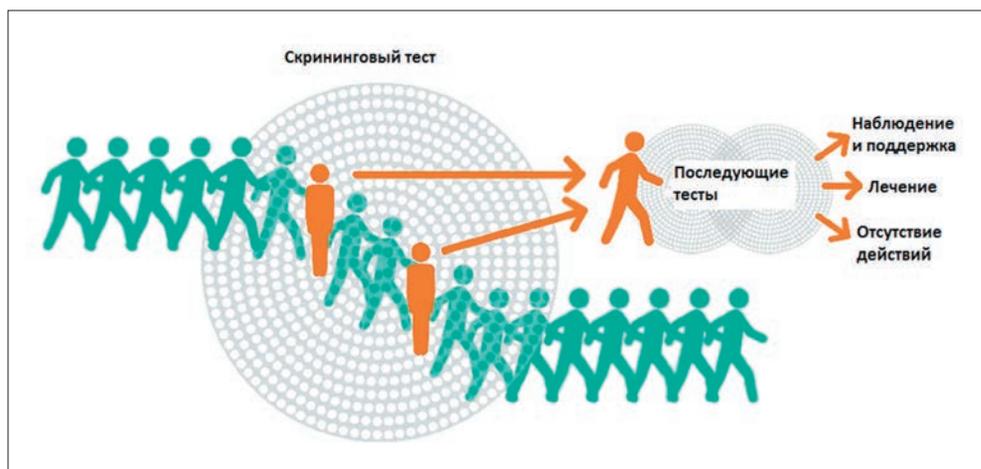


Рис. 1. Схема последовательности действий при скрининге [6].

медицинской помощью, врач делает все, что может, исходя из современного состояния науки и практики, и не несет при этом ответственности за недостаточность медицинских знаний. Напротив, инициируя процедуру скрининга, он находится в совершенно иной ситуации и должен иметь убедительные доказательства того, что скрининг может изменить естественное течение болезни у значительной части испытуемых. Решение о проведении скрининговых тестов может быть основано на оценке соответствия их следующим условиям, сформулированным Кокрейном и Холландом еще в 1971 г. [9]:

1. **Простота.** Во многих программах скрининга используется более одного теста для обнаружения заболевания, в многофазной программе человек будет подвергнут ряду испытаний в течение короткого промежутка времени. Поэтому крайне важно, чтобы используемые тесты были легкими в применении и могли использоваться младшим медицинским и вспомогательным персоналом.

2. **Приемлемость.** Поскольку скрининг в большинстве случаев является добровольным, и для достижения желаемых результатов необходим высокий уровень сотрудничества со стороны обследуемых, важно, чтобы тест был для них приемлемым.

3. **Точность.** Тест должен давать истинные результаты измерений показателя у обследуемых.

4. **Стоимость.** Расходы на скрининг следует соотносить с преимуществами раннего обнаружения заболевания, т. е. тяжести заболевания и наличия доказательств увеличения вероятности выздоровления при начале лечения на ранней стадии.

5. **Воспроизводимость.** Тест должен давать стабильные результаты при повторном использовании.

6. **Высокая чувствительность.** Диагностический тест, используемый для скрининга, должен с высокой частотой давать положительный результат, когда обследуемый человек действительно имеет заболевание или аномалию.

7. **Высокая специфичность.** Диагностический тест, используемый для скрининга, должен с высокой частотой давать отрицательный результат, когда у обследуемого человека действительно отсутствует заболевание или аномалия.

Согласно ВОЗ программы скрининга следует проводить только в тех случаях, когда:

- их эффективность продемонстрирована,
- ресурсы (персонал, оборудование и т. д.) являются достаточными для покрытия почти все целевой группы,
- существуют средства для подтверждения диагноза, лечения и последующей деятельности в зависимости от полученных результатов,
- распространенность заболевания достаточно высока, чтобы оправдать усилия и затраты на проведение скрининга [5].

Оценка потенциальной эффективности программ скрининга может проводиться в соответствии с критериями, разработанными Вильсоном и Джаннером в 1968 г. [10]:

1. Рассматриваемое в программе состояние должно быть важной проблемой здравоохранения.

2. Для пациентов с выявленным заболеванием должно быть приемлемое лечение.

3. Необходимые дополнительные средства для диагностики и лечения, потребность в которых возникает в результате скрининга, должны быть доступны.

4. У состояния должна быть четко выявляемая ранняя латентная или симптоматическая стадия.

5. Для выявления заболевания/состояния должен быть доступен диагностический тест.

6. Тест должен быть приемлемым для применения в популяции.

7. Течение заболевания/состояния от бессимптомного до фазы проявлений должно быть хорошо изученным.

8. Должна быть четкая согласованная политика, кого рассматривать в качестве пациентов.

9. Затраты на программу, включая диагностику и лечение выявленных пациентов, должны быть экономически сбалансированными относительно возможных затрат на медицинское обслуживание в целом.

10. Программа скрининга должна представлять собой последовательный непрерывный процесс с интервалами между повторными обследованиями.

При этом несоответствие хотя бы одному из перечисленных критериев является поводом для отказа от рассмотрения программы скрининга.

За последние 40 лет критерии претерпели некоторые изменения. В бюллетене ВОЗ 2008 г. были опубликованы результаты систематического обзора литературы, посвященного поиску и анализу критериев отбора программ скрининга, которые были предложены после 1968 г. [11]. Большинство из этих критериев совпадают с классическими критериями Вильсона-Джаннера, в частности в отношении скрининга заболевания/состояния на ранней стадии, когда имеются эффективные вмешательства для улучшения результатов лечения по сравнению со стандартными подходами к оказанию медицинской помощи (на стадии клинических проявлений заболевания). Тем не менее, классические критерии были несколько изменены, а также появилось несколько новых критериев. Перечень, полученный в результате синтеза современных критериев с критериями скрининга Вильсона-Джаннера, представлен ниже:

1. Программа скрининга должна отвечать признанным потребностям общества.

2. Цели и задачи скрининга должны быть определены на начальном этапе.

3. Должна быть четко определена ключевая популяция для участия в программе скрининга.

4. Эффективность скрининговых программ должна быть подтверждена научными доказательствами.

5. Программа скрининга должна включать и сочетать образовательные меры, диагностическое обследование, оказание медицинской помощи нуждающимся и управление программой.

6. Обеспечение соответствующего качества программы должно проводиться с использованием механизмов, сводящих к минимуму потенциальные риски скрининга.

7. Программа должна обеспечить пациентам осознанный выбор, конфиденциальность и соблюдение принципов независимости.

8. Программа должна способствовать соблюдению принципа беспристрастности и обеспечить доступ к скринингу для всей целевой группы населения.

9. Оценка результатов программы должна быть запланирована изначально.

10. Общая польза от программы должна перевешивать возможный вред.

Очень подробно критерии оценки эффективности и целесообразности программ скрининга описаны Национальным скрининговым комитетом (НСК) Великобритании [12]. Они разделены на 5 групп в зависимости от точки приложения критериев: 1) заболевание/состояние, поиск которого является целью скрининга; 2) скрининговый тест; 3) медицинское вмешательство, которое применяется для лечения выявленного заболевания/состояния; 4) программа скрининга; 5) критерии реализации.

1. Заболевание/состояние

- Заболевание/состояние должно быть важной проблемой здравоохранения, исходя из его частоты и/или тяжести. Эпидемиология (заболеваемость, распространенность и естественное течение) состояния должны быть изучены, в том числе должно быть известно его развитие от латентной стадии до стадии клинических проявлений, а также должны быть убедительные данные о взаимосвязи между риском заболевания или используемым для его выявления диагностическим маркером и последующим течением заболевания (степенью тяжести или возможностью излечения).
- Все экономически эффективные меры первичной профилактики выявляемого состояния должны быть реализованы настолько, насколько это практически возможно.
- Если в результате скрининга идентифицируются носители генной мутации, должны быть понятны последствия выявления этого статуса для жизни людей, в том числе психологические.

2. Скрининговый тест

- Для диагностического обследования в рамках скрининга должен быть доступен простой, безопасный, надежный и одобренный для применения диагностический тест.
- Заранее должно быть известно распределение значений исследуемых показателей в целевой популяции, а также определены и согласованы соответствующие границы учитываемых значений (границы между нормой и патологией).
- Процесс обследования, от момента взятия проб до получения результатов, должен быть приемлем для целевой популяции.
- Должна быть согласованная политика в отношении дальнейшего диагностического обследования лиц с положительным результатом скринингового теста и доступных для этих лиц вариантов выбора.
- Если тест предназначен для выявления конкретной генетической мутации или набора генетических вариантов, то должен быть четко определен метод выбора тестов и средства дальнейшего постоянного контроля за их применением в рамках программы скрининга.

3. Медицинское вмешательство

- Вмешательство должно быть эффективным для пациентов, выявленных в ходе скрининга. Должны иметься надежные доказательства того, что его применение в бессимптомной фазе приведет к лучшим результатам по сравнению с традиционным лечением на стадии клинических проявлений. Фактические данные о более широких преимуществах скрининга, если таковые имеются, например, касающихся членов семьи обследуемого, также следует принимать во внимание. Однако не следует рассматривать программу скрининга в случае, если не выявлено никакой потенциальной пользы для обследуемого.
- Политика в отношении выбора вмешательств и лиц, которым эти вмешательства могут быть показаны, должна быть согласованной и основанной на доказательных данных.

4. Программа скрининга

- Доказательства эффективности программ на основе данных рандомизированных контролируемых исследований должны быть высокого качества и демонстрировать, что программа скрининга является эффективной в снижении смертности или заболеваемости. В случаях, когда скрининг направлен исключительно на предоставление информации, позволяющей обследуемому сделать «осознанный выбор» (например, скрининг на синдром Дауна или муковисцидоз), должны быть свидетельства высокого качества скринингового теста и его точности для оценки риска. Информация, предоставляемая о тесте и его результатах, должна быть полезной, простой и понятной для обследуемого.
- Должны быть доказательства того, что комплексная программа скрининга, которая включает в себя сам тест, процедуры обследования и лечение, является клинически, социально и этически приемлемой для специалистов в области здравоохранения и общества.
- Преимущества, получаемые отдельными лицами по результатам программы скрининга, должны перевешивать любые негативные последствия и вред, обусловленный гипердиагностикой, избыточным лечением, ложноположительными и ложноотрицательными результатами, которые приводят, соответственно, к стрессу, тревоге, ненужным дополнительным обследованиям или, напротив, формируют ложное чувство безопасности, которое может отсрочить постановку диагноза. Следует принимать во внимание также вероятность неопределенных результатов, нежелательных явлений и осложнений скрининга.
- Возможная стоимость программы скрининга (включая затраты на тестирование, диагностику и

лечение, администрирование, подготовку кадров и контроль качества) должна быть экономически сбалансированной в отношении расходов на медицинское обслуживание в целом (соотношение цены и качества). В оценке по данному критерию должны учитываться доказательства соотношения затрат и выгоды и/или анализа эффективности затрат, а также рациональное использование имеющихся ресурсов.

5. Критерии реализации

- Тактика клинического наблюдения и оценки исходов в программе должна быть оптимизирована для всех участников со стороны здравоохранения до начала запуска программы.
- Должны быть заранее рассмотрены все возможные подходы к программе (например, улучшение лечения или предоставление других услуг), чтобы гарантировать отсутствие возможности применения более экономически эффективного вмешательства или выхода числа необходимых мероприятий за пределы имеющихся ресурсов.
- Должен быть разработан четкий план для мониторинга и управления программой скрининга и утвержденный набор стандартов по обеспечению качества.
- Достаточное кадровое обеспечение и необходимые средства для тестирования, диагностики, лечения и управления должны быть доступны до начала программы скрининга.
- Для потенциальных участников программы должна быть доступна информация, основанная на фактических данных, объясняющая цель и возможные последствия скрининга, дополнительных обследований и последующего профилактического вмешательства или лечения, чтобы помочь им сделать осознанный выбор.
- Следует ожидать общественного давления, направленного на расширение критериев приемлемости для уменьшения отбора участников программы скрининга, а также для повышения чувствительности процесса тестирования, в связи с чем принятие решения относительно этих параметров должно быть научно обосновано для общества.

Как следует из сказанного выше, оценка эффективности программ скрининга, помимо прочего, должна включать в себя оценку экономических последствий от использования программы, от результатов которой будет зависеть целесообразность использования программы в целом, и что в конечном итоге, окажет влияние на принятие решение о применении программы скрининга и, в свою очередь, на соответствующие рекомендации.

Программы раннего выявления заболеваний (скрининга) обладают как преимуществами, так и

Таблица 1. Потенциальные преимущества и недостатки скрининга на онкологические заболевания

Преимущества, или польза скрининга	Недостатки, или вред скрининга
<p>Снижение частоты использования «ненужных» услуг (в случае четко сфокусированной политики и высокой специфичности диагностических мероприятий)</p> <p>Возможность использования более ранних и менее агрессивных методов лечения</p> <p>Снижение заболеваемости раком</p> <p>Снижение частоты выявления рака на поздних стадиях</p> <p>Снижение смертности от рака</p> <p>Возможное снижение смертности от всех причин</p> <p>Увеличение числа сохраненных лет жизни</p> <p>Снижение числа потерянных лет жизни с поправкой на нетрудоспособность, или нарушения функциональной способности (англ. Disability-Adjusted Life Years, DALY) и увеличение числа лет качественной жизни (ЧЛКЖ, англ. Quality-Adjusted Life Years, QALY)</p> <p>Улучшение диагностики и лечения рака</p> <p>Повышение экономической эффективности оказания медицинской помощи</p>	<p>Значительные временные затраты на выполнение скрининга</p> <p>Гипердиагностика</p> <p>Ложноположительные результаты</p> <p>Избыточное неоправданное лечение</p> <p>Низкая диагностическая специфичность скрининговых тестов (приводит к необходимости повторного тестирования, в том числе при получении результатов с пограничными значениями)</p> <p>Ложноотрицательные результаты</p> <p>Отложенный диагноз (например, в случае задержки результатов обследования или при получении ложноотрицательных результатов)</p> <p>Осложнения и тяжелые долгосрочные последствия рака, обусловленные превентивным лечением заболеваний, например, осложнения после резекции (кровотечение, перфорация), другой вид рака вследствие приема цитостатиков, развитие других заболеваний вследствие облучения</p> <p>Отрицательные психосоциальные последствия</p>

недостатками, обусловленными рядом факторов, результаты оценки которых в значительной степени влияют на принятие решения о целесообразности использования программ. [13]. Это положение плохо воспринимается медицинскими работниками и населением из-за сложившегося стереотипного убеждения, что любое раннее выявление проблем со здоровьем приносит пользу, которую никак не могут обесценить имеющиеся недостатки. Однако научно обоснованный подход к оценке скрининговых программ предполагает, что до практического внедрения любой программы должны быть пройдены три обязательных этапа анализа:

- 1) оценка возможных преимуществ и вреда программы;
- 2) определение возможных способов ее совершенствования;
- 3) повторная оценка возможных преимуществ и вреда, при условии, что меры по совершенствованию программы реализованы.

На каждом из перечисленных выше этапов определяются основные критерии и показатели для количественной оценки соотношения преимуществ и недостатков скрининга на основании данных литературы, опроса экспертов и данных по контролю качества и оценки программ, ключевые параметры для проведения сравнительного анализа. Представляется удачным описание потенциальных преимуществ и недостатков скрининга, выполненное группой авторов исследования EU-TOPiA (*Towards improved screening for breast, cervical and colorectal cancer in all of Europe*), занимающегося систематической оценкой преимуществ и недостатков существующих скрининговых программ рака (таких как рак молочной железы, рак ободочной и прямой кишки и рак шейки матки) и направленного на повышение экономической эффективности скрининговых программ и равным возможностям использования их странами Европы (табл. 1).

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО СКРИНИНГУ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ НА ХРОНИЧЕСКИЕ НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В США И ВЕЛИКОБРИТАНИИ

Несмотря на согласованные в целом подходы к оценке скрининга, имеются различия между странами в трактовке целесообразности конкретных скрининговых программ.

В США вопросами оценки программ раннего выявления заболеваний и скрининга занимается уполномоченная организация – Американская рабочая группа по профилактическим услугам (АРГПУ, англ. U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF). В задачи рабочей группы входит рассмотрение научных доказательств клинической и экономической эффективности профилактических мероприятий с целью выработки рекомендаций для системы здравоохранения, а также обновления клинических рекомендаций по мерам профилактики. Эти рекомендации разрабатываются и публикуются для частных лиц и организаций, предоставляющих медицинские услуги, в том числе работников первичного звена системы здравоохранения, профессиональных сообществ, работодателей, общественных организаций, некоммерческих организаций, Конгресса США и других структур, определяющих политику государства, государственных органов в области общественного здравоохранения, медицинских организаций, а также организаций, занимающихся разработкой национальных задач в области здравоохранения. Все рекомендации по оценке мер раннего выявления и скрининга заболеваний, опубликованные АРГПУ для взрослого населения с указанием заболевания/состояния/проблемы, года выпуска рекомендаций, целевой популяции оцениваются по шкале убедительности рекомендаций, каждому уровню которой соответствуют определенные предложения для практики (табл. 2) [14]. Рекомендации со значениями

Таблица 2. Шкала убедительности рекомендаций Американской рабочей группы по профилактическим услугам (АРГПУ)

Уровень шкалы	Определение	Предложения для практики
A	АРГПУ рекомендует услугу, поскольку есть высокая степень уверенности в том, что она принесет значительную пользу	Предложить или предоставить эту услугу
B	АРГПУ рекомендует услугу, поскольку есть высокая степень уверенности в том, что она принесет пользу	Предложить или предоставить эту услугу
C	АРГПУ рекомендует выборочно предлагать или оказывать эту услугу отдельным группам пациентов на основе профессионального суждения и предпочтений пациента, есть некоторая уверенность, в том, что польза имеется, хоть и не велика	Предложить или предоставить эту услугу отдельным группам пациентов в зависимости от индивидуальных обстоятельств
D	АРГПУ не рекомендует услугу, поскольку есть средняя или высокая степень уверенности в том, что услуга не принесет пользы или недостатки перевешивают преимущества	Не рекомендовать использование данной услуги
I	АРГПУ считает, что в настоящее время данных для оценки баланса преимуществ и недостатков услуги недостаточно. Доказательств не хватает, они ненадлежащего качества или противоречивы, и баланс пользы и вреда не может быть определен	Раздел клинических заключений АРГПУ о рекомендациях. Если услуга предоставляется, пациенты должны понимать неопределенность в отношении баланса преимуществ и недостатков

шкал A или B, внедряются в практику в соответствии с действующим законодательством. Кроме АРГПУ, рекомендации по проведению скрининга дают также другие организации, например, профессиональные ассоциации. При оценке баланса пользы и вреда программ скрининга АРГПУ не учитывает финансовые затраты на них, но, как утверждается, может обеспечить поставщикам услуг контекстную информацию относительно расходов и экономической эффективности рекомендованных мероприятий [18].

Далее мы провели анализ набора программ, покрываемых государственной программой страхования Медикэр. Следует учитывать, что скрининговые мероприятия покрываются только *частью B* программы Медикэр, требующей дополнительных ежемесячных взносов со стороны получателя услуг. Согласно [15], выбор скрининговых программ для Медикэр основан на рекомендациях АРГПУ и иногда на рекомендациях других организаций.

В Великобритании структурой, информирующей и консультирующей правительство, министерство и другие органы управления здравоохранением обо всех аспектах скрининга населения, а также осуществляющей поддержку и реализацию программ скрининга в 4 странах Объединенного Королевства, является Национальный скрининговый комитет (НСК, англ. UK National Screening Committee, UK NSC). Текущие рекомендации и архив рекомендаций НСК представлены на его официальном сайте¹ [16]. Заключение по программам представлены в 4 вариантах:

- программа систематического популяционного скрининга рекомендована;
- программа систематического популяционного скрининга не рекомендована;

- программа систематического популяционного скрининга не рекомендована; клиническое руководство по проблеме разработано NICE²;
- программа систематического популяционного скрининга не рекомендована, есть руководство по управлению рисками.

В отличие от США, в Великобритании придается большое значение оценке экономических результатов программ скрининга.

В настоящее время на сайте рабочей группы АРГПУ представлены рекомендации по 38 программам скрининга. Учитывая тот факт, что в каждой программе может быть выделено несколько отдельных групп населения, для которых рекомендации различаются, в общей сложности это 57 программ, включая повторяющиеся программы для разных групп. Всего 15 программ скрининга рекомендовано (уровень убедительности рекомендаций A и B – см. таблицу 1), еще 3 рекомендованы отдельным группам пациентов в зависимости от обстоятельств (уровень C), 36 – не рекомендованы, либо признано, что данных о соотношении вреда и пользы от программы недостаточно (уровни Di I), 3 программы устарели, по ним рекомендации отсутствуют, либо АРГПУ было принято решение не пересматривать и не обновлять рекомендации по этой теме. Наибольшая часть программ скрининга (14 программ из 38) приходится на долю онкологических заболеваний; 6 программ на скрининг сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); 6 – на нарушения метаболизма, 5 – на психические расстройства, на злоупотребление алкоголем или наркотиками; 1 – на скелетно-мышечные нарушения; 3 – на расстройства зрения и слуха; 3 – на другие состояния.

² NICE – Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE), занимающийся оценкой технологий здравоохранения и разработкой клинической руководств и известный высоким методическим качеством работ

¹ <https://www.gov.uk/government/groups/uk-national-screening-committee-uk-nsc>

Из 15 положительных рекомендаций по скринингу – распределение следующее:

- 5 программ скрининга на онкологические заболевания, включая рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак и рак легких;
- 2 программы скрининга на ССЗ, включая аневризму брюшного отдела аорты и гипертонию;
- 4 – на нарушения метаболизма, из которых 1 – диабет и 3 – нарушения липидного обмена и ожирение;
- 2 программы скрининга на психические расстройства и на злоупотребление алкоголем или наркотиками;
- 1 – на скелетно-мышечные нарушения (остеопороз);
- 1 – на домашнее насилие.

НСК Великобритании в настоящее время для скрининга раннего выявления заболеваний у взрослых рекомендуются 5 программ из рассмотренных 33, 28 программ не рекомендуются [16].

Не рекомендуется использование скрининговых программ для раннего выявления ряда онкологических заболеваний (рак анального канала, желудка, легких, мочевого пузыря, полости рта, простаты, яичка, яичников); ССЗ, таких как внезапная сердечная смерть, гипертония, мерцательная аритмия и повышенный риск ССЗ; остеопороза; диабета (за исключением диабетической ретинопатии у больных диабетом); деменции; депрессии; глаукомы; потери слуха; болезней пожилого возраста (75 лет и старше); хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); заболеваний щитовидной железы; наследственных заболеваний (гиперхолестеринемия); болезней крови (тромбофилия, гемохроматоз); целиакии; болезней почек; а также таких состояний как злоупотребление алкоголем и домашнее насилие.

Рекомендуются, то есть признаны клинически и экономически обоснованными, программы скрининга на некоторые онкозаболевания, а именно: рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, а также на диабетическую ретинопатию и аневризму брюшного отдела аорты.

ОТДЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ СКРИНИНГА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ПОКАЗАНИЯ К ИХ ПРОВЕДЕНИЮ

Рак молочной железы (РМЖ)

Согласно программе Медикэр (США)[15]:

- женщины в возрасте от 40 до 44 лет должны иметь возможность начать ежегодный скрининг РМЖ с помощью маммографии по желанию;
- женщины в возрасте от 45 до 54 лет должны проходить маммографию каждый год;
- женщины старше 55 лет должны проходить маммографию каждые 2 года или могут продолжать ежегодный скрининг.

Все женщины должны быть проинформированы о возможных преимуществах, ограничениях и потенциальном вреде скрининга РМЖ. Они также должны знать, как должна выглядеть и ощущаться их грудь в норме и немедленно сообщать о любых изменениях в груди лечащему врачу.

АРГПУ рекомендует направлять женщин, членам семей которых диагностировали РМЖ, яичников, маточных труб, или рак брюшины и забрюшинного пространства, на генетический скрининг, предназначенный для оценки риска развития потенциально вредных мутаций в генах предрасположенности к РМЖ (BRCA1 или BRCA2). Женщины с положительными результатами скрининга должны получить генетическую консультацию.

По рекомендациям Великобритании:

- все женщины в возрасте 50 – 70 лет приглашаются на маммографический скрининг РМЖ один раз в три года;
- в рамках расширения программы скрининга может быть предложено пройти скрининг некоторым женщинам в возрасте 47–73 лет (высокий риск развития РМЖ, например, при РМЖ у членов семьи);
- женщинам до 50 лет с повышенным риском развития РМЖ может быть назначена ежегодная магнитно-резонансная томография (МРТ) или маммография, в зависимости от возраста и уровня риска. МРТ иногда используется вместо маммографии, потому что она эффективнее при обнаружении рака, если имеет место уплотнение молочной железы.

Департаментом здравоохранения Англии выделяются средства в размере около £100 млн в год на обеспечение программы скрининга (согласно программе скрининга рака груди Национальной службы здравоохранения 2012). Тогда же NICE было рассчитано, что клинко-экономическая эффективность программы скрининга на рак груди в Великобритании сопоставима по инкрементному соотношению «затраты/эффект» с порогом готовности платить (£20-30 000) за год сохраненной качественной жизни (QALY), однако, следует отметить, что не было возможности тщательно изучить и учесть все расходы на лечение с или без скрининга, в том числе расходы на лечение вследствие гипердиагностики. По сравнению с другими вмешательствами, скрининг РМЖ характеризуется примерно таким же числом спасенных жизней в год, что и скрининг рака шейки матки, скрининг рака кишечника с использованием анализа кала на скрытую кровь (АКСК) и использование статинов (табл. 3).

Показано, что программа скрининга молочной железы в Великобритании для женщин в возрасте 50–70 раз в три года позволяет предотвратить около 1300 смертельных случаев РМЖ в год, что эквивалентно примерно 22 000 сохраненных лет жизни.

Таблица 3. Сравнение эффективности вмешательств в общественном здравоохранении Великобритании [19]

Вмешательство	Число сохраненных жизней в год
Скрининг рака молочной железы у женщин в возрасте 50–69 лет	1300 [19]
Скрининг рака шейки матки (цитологический мазок)	4500 [20]
Скрининг колоректального рака (анализ кала на скрытую кровь)	1800–2400 [21]
Использование статинов	9700 [22]

Колоректальный рак

Согласно программе Медикэр (США) [15], начиная с 50 лет, и мужчины и женщины должны обследоваться с использованием одного из следующих методов тестирования:

1) для обнаружения полипов и рака: гибкая ректороманоскопия каждые 5 лет³ или колоноскопия каждые 10 лет, или ирригоскопия с двойным контрастированием барием каждые 5 лет³ (оплачивается Медикэр на 80%), или компьютерная томографическая колонография (виртуальная колоноскопия) каждые 5 лет³ (с 2015 не оплачивается Медикэр);

2) для обнаружения в основном рака: ежегодная гваяковая проба, анализ кала на скрытую кровь (АКСК, англ. *fecal occult blood test*, FOBТ)⁴, или ежегодный иммунохимический анализ кала на скрытую кровь (ИАК, англ. *fecal immunochemical test*, FIT)⁴, или исследование кала на содержание ДНК каждые 3 года⁴.

Для застрахованных в возрасте 50 лет и старше, имеющих высокий риск развития рака толстой кишки, Медикэр оплачивает некоторые виды обследования через укороченные промежутки времени:

- колоноскопия раз в 2 года³,
- ирригоскопия с барием раз в 2 года (на 80%, если делается вместо колоноскопии или гибкой ректороманоскопии).

В Великобритании программа скрининга рака кишечника рекомендована всем мужчинам и женщинам в возрасте от 60 до 74 лет в Англии, Уэльсе и Северной Ирландии и от 50 до 74 лет – в Шотландии раз в 2 года. После положительных результатов анализа кала на скрытую кровь назначается колоноскопия. Было показано, что регулярный скрининг рака кишечника позволяет снизить риск смерти от рака кишечника на 16% [23].

Недавно скрининговый комитет Великобритании рекомендовал изменить содержание скрининга рака кишечника. Использование иммунохимического теста калана скрытую кровь (ИАК) в качестве основного метода тестирования рака кишечника должно заменить гваяковую пробу (АКСК), будучи более эффективным по ряду параметров:

- ИАК подвержен меньшим аналитическим вмешательствам и может быть измерен точнее с использованием автоматического анализатора;
- ИАК чувствителен к гораздо более низким концентрациям крови, чем АКСК и, следовательно, может с большей точностью обнаружить раковые образования на более ранней стадии;
- повышенная чувствительность позволяет ИАК обнаруживать больше предраковых поражений (запущенная аденома);
- ИАК требует одного образца кала и является более приемлемым для обследуемых, что заметно повышает уровень участия;
- ИАК является экономически эффективной альтернативой АКСК.

По результатам теста при обнаружении скрытой крови в кале назначается колоноскопия. Лицам, у которых по итогам колоноскопии будут выявлены полипы среднего и высокого риска, будет предложено проведение колоноскопии раз в 1 или в 3 года в соответствии с рекомендациями. В случае наличия у обследуемого противопоказаний к колоноскопии, в качестве альтернативного обследования могут быть использованы такие тесты, как ирригоскопии с двойным контрастированием барием или компьютерная томография.

Проведенное скрининговым комитетом Великобритании в июле 2015 г. клинико-экономическое исследование показало, что использование теста ИАК связано с увеличением числа сохраненных лет жизни на 0,019 и числа лет качественной жизни – на 0,014 на одного приглашенного на скрининг человека. Результаты показывают, что использование ИАК экономичнее по сравнению с АКСК для всех пороговых значений ИАК (от 180 мкг/г до 20 мкг/г). Расходы, связанные со скринингом и последующей колоноскопией выше для ИАК, чем для АКСК, однако общая стоимость программы скрининга ИАК населения составила £612 885 342 по сравнению с £632 863 404 для АКСК, что означает общее сокращение расходов при использовании ИАК на £19 978 062 или на £28 на одного приглашенного на обследование. Дополнительные затраты на QALY составили -£2047 (отрицательные результаты значения свидетельствуют об экономии затрат в сочетании с увеличением QALY) [24].

³ Если тест положительный, должна быть проведена колоноскопия.

⁴ Должен проводиться многократный отбор проб стула в домашних условиях, однократной проверки в медицинском учреждении недостаточно. В случае положительного результата теста должна быть проведена колоноскопия.

Программы скрининга колоректального рака считаются экономически эффективными по сравнению с отсутствием скрининга, однако, ни один из методов скрининга не может быть идентифицирован как наиболее предпочтительная стратегия по показателю готовности платить за сохраненный год жизни. Это указывает на то, что экономическая эффективность существующих методов скрининга колоректального рака, вероятно, оценивается, помимо соотношения эффективности затрат, по таким параметрам как предпочтения населения и факторы, касающиеся возможностей колоноскопии, которые могут быть более важными в принятии решения о программах, предоставляемых населению [25].

Рак шейки матки

Согласно программе Медикэр (США) [15], для выявления рака шейки матки должен применяться мазок Папаниколау, тест Папаниколау или цитологический мазок, позволяющий эффективно выявлять предраковые изменения эпителия. Женщины в возрасте до 21 не обследуются. Женщины в возрасте от 21 до 29 лет должны сдавать мазок Папаниколау каждые 3 года. Тестирование на выявление вируса папилломы человека (ВПЧ) не используется в этой возрастной группе, если только это не требуется после результатов теста Папаниколау. Женщины в возрасте от 30 до 65 лет должны сдавать мазок Папаниколау плюс исследование на ВПЧ (так называемое «совместное тестирование») каждые 5 лет. Это предпочтительный подход, однако, может использоваться и один только тест Папаниколау раз в 3 года. Женщины старше 65 лет, которые сдавали регулярные цервикальные мазки на рак в течение последних 10 лет с нормальными результатами не должны быть обследованы. После прекращения тестирования оно не запускается снова. Женщины с историей серьезных предраковых состояний шейки должны проходить тестирование в течение по крайней мере 20 лет после диагноза, даже после 65-летнего возраста.

Женщины после удаления матки и шейки матки (полная гистерэктомия) по причинам, не связанным с раком шейки матки, а также не имеющие никакой истории рака шейки матки или серьезных предраковых нарушений не должны обследоваться.

Все женщины, вакцинированные против ВПЧ, должны соблюдать рекомендации по скринингу для их возрастной группы.

В Великобритании предпочтительным методом скрининга рака шейки матки признан первичный тест на выявление ВПЧ. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что скрининг на ВПЧ является более эффективным способом, позволяющим женщинам знать о наличии у них риска развития рака шейки матки. Это

позволяет сократить число женщин, которые должны были пройти цитологический скрининг, только до тех, кто по результатам ВПЧ-теста относится к группе высокого риска (ВПЧ положительные). В ноябре 2012 г. скрининговый комитет Великобритании рекомендовал снизить возраст начала ВПЧ-скрининга до 25 лет на основании исследований меньшей эффективности обследования большого числа женщин младше этого возраста. В настоящее время программа скрининга на рак шейки матки предлагается всем женщинам в возрасте 25–64 лет с использованием теста ВПЧ, и последующим использованием цитологического теста только для ВПЧ-положительных. Скрининг женщин в возрасте 25–49 лет должен проводиться 1 раз в 3 года, в возрасте 50–64 лет – 1 раз в 5 лет.

Проведенные клиничко-экономические исследования по изучению затратной эффективности ВПЧ-теста по сравнению с цитологическим мазком в Нидерландах, Норвегии, Германии и Канаде показали, что ВПЧ-тест является предпочтительной стратегией. Анализ эффективности затрат первичного ВПЧ-скрининга в Англии, в котором были учтены эти заключения, показал, что переход от цитологического мазка к первичному ВПЧ-скринингу позволит как снизить затраты, так и повысить эффективность всего ряда стратегий, для обеих групп – невакцинированных и вакцинированных женщин. Стратегии с использованием ВПЧ в качестве единственного теста первичного скрининга были эффективнее как в экономии затрат, так и по числу сохраненных лет жизни [26]. Было также установлено, что при использовании интервала между тестированиями равного 12 месяцам, а не 24 месяцам, направление на кольпоскопию в случае отрицательного цитологического мазка – положительного ВПЧ, было более экономически эффективным. Для 12-месячных интервалов наблюдения направление на кольпоскопию привело к значительному снижению затрат на 9–22% и 7–18% и к 73–113 и 37–41 дополнительным сохраненным годам жизни с поправкой на качество на 100 000 женщин в популяции невакцинированных и вакцинированных, соответственно, по сравнению с 24-месячными интервалами.

СКРИНИНГ НА РАК, НЕ РЕКОМЕНДОВАННЫЙ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ, НО РЕКОМЕНДОВАННЫЙ США И ЧАСТИЧНО ОПЛАЧИВАЕМЫЙ В РАМКАХ ПРОГРАММЫ МЕДИКЭР

Рак легких

В США Американское общество рака не рекомендует тесты на выявление рака легких у людей со средней степенью риска. Рекомендации по проведению скрининга касаются лиц с высоким риском развития

рака легких из-за курения, а именно должны соблюдаться следующие условия:

- возраст от 55 до 74 лет;
- 30 условных лет курения в анамнезе, продолжающие курить или бросившие курить в течение последних 15 лет (1 условный год эквивалентен курению 20 сигарет в день в течение года, например, пачка в день в течение 30 лет = 30 условных лет курения, 2 пачки сигарет в день = 15 условных лет курения).

Скрининг проводится ежегодно использованием низкодозной компьютерной томографии (LDCT) грудной клетки и полностью оплачивается Медикэр.

В Великобритании программа скрининга на рак легких не рекомендуется. В 2007 г. был опубликован первый систематический обзор литературы по скринингу населения на выявление рака легких, проведенный группой по оценке медицинских технологий в университете Абердина. Заключение систематического обзора, в котором были использованы данные двенадцати исследований скрининга посредством компьютерной томографии легких, в том числе двух рандомизированных контролируемых испытаний и десяти исследований скрининга без групп сравнения, гласило, что на момент проведения обзора нет достаточных доказательств того, что компьютерная томография легких как метод скрининга клинически эффективна в снижении смертности от рака легких [27].

Рак простаты

Несмотря на тот факт, что АРГПУ не рекомендует определение простат-специфического антигена (ПСА) для скрининга на рак простаты, всем мужчинам после 50 лет проведение ежегодного скрининга рака простаты путем ректального пальцевого исследования и исследования на простат-специфический антиген (ПСА) оплачивается Медикэр (на 80 и 100% соответственно).

В Великобритании скрининг на рак простаты не рекомендован. Обоснование: данные исследований показывают преимущества программы скрининга простаты по уменьшению числа случаев смерти от рака простаты на 21%, но, несмотря на это, вред, обусловленный лечением людей, которые получили ложноположительный результат теста, по-прежнему перевешивает выгоды. Скрининг не рекомендован по ряду причин:

- ПСА по-прежнему считается плохим тестом для выявления рака простаты, необходим более точный и чувствительный тест;
- ПСА не в состоянии различать медленно растущие и быстро растущие типы рака.

За исключением ПСА, в настоящее время отсутствуют какие-либо одобренные программы скрининга

населения с использованием любого другого теста. В настоящее время проводятся исследования по возможности повышения точности тестирования ПСА для выявления людей с большим риском (с быстро растущими видами рака простаты).

Диабет

Программа Медикэр (США) [15] включает скрининг на нарушения уровня глюкозы в крови и сахарный диабет типа 2 в соответствии с рекомендациями АРГПУ: как часть оценки сердечно-сосудистого риска у взрослых в возрасте от 40 до 70 лет, которые имеют избыточный вес или страдают ожирением. Врачи должны предлагать или направлять пациентов с повышением уровня глюкозы в крови на интенсивные поведенческие консультационные вмешательства по содействию здоровому питанию и физической активности.

Скрининг на диабет проводится путем анализа крови с определением уровня глюкозы натощак и с нагрузкой через 2 часа (глюкозотолерантный тест, ГТТ) и показан раз в полгода тем, у кого диагностирован преддиабет, и раз в год ранее необследованным.

В Великобритании массовый скрининг на диабет не рекомендуется, поскольку по результатам проведенной скрининговым комитетом оценки, не соответствует ряду необходимых критериев. Эффективность метода универсального скрининга лиц в возрасте > 40 лет не доказана. Гликированный гемоглобин имеет преимущества относительно количественного определения глюкозы в крови и не требует пробы натощак, однако является показателем сосудистых заболеваний в более широком диапазоне, нежели только диабет. Тем не менее, ему не хватает чувствительности и, соответственно, велик риск ложноотрицательных результатов. ГТТ является более чувствительным, но неудобным, более дорогостоящим, с плохой воспроизводимостью, и менее популярным, что снижает возможность его использования.

Несмотря на это, НСК Великобритании определил необходимость в программе скрининга сосудистого риска, которая в том числе включает в себя селективный тест скрининга на риск диабета. На первом этапе осуществляется отбор пациентов с факторами риска с помощью данных, хранящихся в компьютерных системах врачей общей практики, или при помощи рассылаемых опросников, используя шкалу оценки риска QDiabetes Risk Score, и специально разработанный калькулятор FINDRISC. Лицам с высоким риском развития диабета показана оценка показателя содержания глюкозы в крови. Таким образом, определение статуса диабета в Великобритании может осуществляться в рамках программы сосуди-

стого скрининга, хотя это может несколько увеличить общие показатели сосудистого риска.

Риск сердечно-сосудистых заболеваний

Скрининг на риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), покрываемый Медикэр для всех застрахованных лиц, включает липидограмму: измерение уровня общего холестерина в сыворотке крови, липопротеины высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП), триглицериды. Проводится 1 раз в 5 лет. АРГПУ рекомендует скрининг на нарушения липидного обмена у мужчин 20–35 лет с высоким риском ССЗ, а также АРГПУ настоятельно рекомендует скрининг на нарушения липидного обмена у мужчин старше 35 лет. АРГПУ рекомендует скрининг на повышенное кровяное давление (гипертонию) у взрослых в возрасте от 18 лет и старше, в том числе самостоятельный контроль давления путем измерения вне медицинской организации.

Кроме того, Медикэр покрывает для всех застрахованных лиц ежегодное посещение врача с целью интенсивной поведенческой профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, индивидуальные занятия в течение 15 минут.

В Великобритании программа массового популяционного скрининга не рекомендуется, НСК разработано специализированное руководство по управлению сосудистыми рисками у взрослого населения в возрасте 40–74 лет. Программа включает оценку сердечно-сосудистого риска и профилактические мероприятия в зависимости от результатов оценки – рекомендации по изменению образа жизни и, при необходимости, лечебные вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 29.12.2015) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2016).
2. Приказ Минздрава России от 03.02.2015 № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения».
3. Власов В. В. Диспансеризация. Главный врач. 2003; № 4: 39–46.
4. Holland W. W., Stewart S., Masseria C. Policy brief: screening in Europe. 2006. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/108961/E88698.pdf.
5. WHO Regional Office for Europe. Cancer. Screening and early detection. URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cancer/policy/screening-and-early-detection>.
6. UK National Screening Committee (UK NSC). Population screening programmes – guidance. NHS population screening explained. 2013. URL: <https://www.gov.uk/guidance/nhs-population-screening-explained>.
7. Raffle A. E., Gray J. A. M. Screening: evidence and practice. Oxford University Press, 2007.
8. Wald N. J., Hackshaw A. K., Frost C. D. When can a risk factor be used as a worthwhile screening test? British medical journal. 1999; 319(7224): 1562.
9. Cochrane A. L., Holland W. W. Validation of screening procedures. British Medical Bulletin. 1971; 27(1): 3–8. URL: <http://bmb.oxfordjournals.org/content/27/1/3.extract>.
10. Wilson J. M. G., Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968. URL: <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-050112BP.pdf>.
11. Andermann A., Blancaert I., Beauchamp S., Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. Bull World Health Organ. 2008; 86(4): 317–319. URL: <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-050112/en/>.
12. UK National Screening Committee (UK NSC). Population screening programmes – guidance. Evidence review criteria: national screening programmes; Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme. 2015. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/evidence-review-criteria-national-screening-programmes>.
13. EU-TOPIA: towards improved screening for breast, cervical and colorectal cancer in all of Europe, program. 2016. URL: <http://ecohost.lshtm.ac.uk/2016/04/21/eu-topia/>.
14. Published Recommendations. U. S. Preventive Services Task Force. Current as of: May 2016. URL: <http://www.uspreventiveservices-taskforce.org/BrowseRec/Index>.
15. Preventive Services Chart. Centers for Medicare & Medicaid Services. Medicare preventive services. ICN 006559, October 2015. URL: <https://www.cms.gov/Medicare/Prevention/PrevntionGenInfo/Downloads/MPS-QuickReferenceChart-1TextOnly.pdf>.
16. UK National Screening Committee (UK NSC). Current UK NSC recommendations. URL: <https://www.gov.uk/government/groups/uk-national-screening-committee-uk-nsc>.
17. Seedat F., Cooper J., Cameron L., Stranges S., Kandala N. B., Burton H., et al. International comparisons of screening policy-making: A systematic review. 2014. URL: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/444227/FINAL_REPORT_International_Screening.pdf.
18. U. S. Preventive Services Task Force Procedure Manual. December 2015. URL: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/methods-and-processes>.
19. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. The Lancet. 2012; 380(9855): 1778–1786.
20. Peto J., Gilham C., Fletcher O., Matthews F. E. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. Lancet. 2004; 364(9430): 249–56.
21. Parkin D. M., Tappenden P., Olsen A. H., Patnick J., Sasieni P. Predicting the impact of the screening programme for colorectal cancer in the UK. J Med Screen. 2008; 15(4): 163–74.
22. Department of Health. The coronary heart disease national service framework: Shaping the future – progress report for 2006. URL: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_063168.
23. Hewitson P., Glasziou P., Watson E., Towler B., Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemocult): an update. The American journal of gastroenterology. 2008; 103(6): 1541–1549.
24. The cost-effectiveness of immunochemical faecal occult blood testing vs. guaiac faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in the NHS Bowel Cancer Screening Programme. Health Economics Research Centre. University of Oxford. URL: http://legacy.screening.nhs.uk/policydb_download.php?doc=540.
25. Lansdorp-Vogelaar I., Knudsen A. B., Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. Epidemiologic reviews. 2011; 33(1): 88–100. URL: <http://epirev.oxfordjournals.org/content/early/2011/06/01/epirev.mxr004.full>.
26. C Kitchener H., Canfell K., Gilham C., et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. Health Technology Assess. 2014; 18(23).
27. Black C., de Verteuil R., Walker S., Ayres J., et al. Population screening for lung cancer using computed tomography, is there evidence of clinical effectiveness? A systematic review of the literature. Thorax. 2007; 2(62): 131–138.

REFERENCE

1. Federal law of 21.11.2011 № 323-FZ (ed. from 29.12.2015) «On bases of health protection of citizens in Russian Federation» (with changes and additions, introd. in force from 01.01.2016).
2. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 03.02.2015 № 36а «On approval of the medical examination of certain groups of adults». In Russian.
3. Vlasov V. V. Clinical Examination. The chief doctor. 2003; № 4: 39-46.
4. Holland W. W., Stewart S., Masseria C. Policy brief: screening in Europe. 2006. URL: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/108961/E88698.pdf.
5. WHO Regional Office for Europe. Cancer. Screening and early detection. URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cancer/policy/screening-and-early-detection>.
6. UK National Screening Committee (UK NSC). Population screening programmes – guidance. NHS population screening explained. 2013. URL: <https://www.gov.uk/guidance/nhs-population-screening-explained>.
7. Raffle A. E., Gray J. A. M. Screening: evidence and practice. Oxford University Press, 2007.
8. Wald N. J., Hackshaw A. K., Frost C. D. When can a risk factor be used as a worthwhile screening test? British medical journal. 1999; 319(7224): 1562.
9. Cochrane A. L., Holland W. W. Validation of screening procedures. British Medical Bulletin. 1971; 27(1): 3–8. URL: <http://bmb.oxfordjournals.org/content/27/1/3.extract>.
10. Wilson J. M. G., Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968. URL: <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-050112BP.pdf>.
11. Andermann A., Blancquaert I., Beauchamp S., Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. Bull World Health Organ. 2008; 86(4): 317–319. URL: <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-050112/en/>.
12. UK National Screening Committee (UK NSC). Population screening programmes – guidance. Evidence review criteria: national screening programmes; Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme. 2015. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/evidence-review-criteria-national-screening-programmes>.
13. EU-TOPIA: towards improved screening for breast, cervical and colorectal cancer in all of Europe, program. 2016. URL: <http://ecohost.lshtm.ac.uk/2016/04/21/eu-topia/>.
14. Published Recommendations. U. S. Preventive Services Task Force. Current as of: May 2016: URL: <http://www.uspreventiveservices-taskforce.org/BrowseRec/Index>.
15. Preventive Services Chart. Centers for Medicare & Medicaid Services. Medicare preventive services. ICN 006559, October 2015. URL: <https://www.cms.gov/Medicare/Prevention/PreventionGenInfo/Downloads/MPS-QuickReferenceChart-1TextOnly.pdf>.
16. UK National Screening Committee (UK NSC). Current UK NSC recommendations. URL: <https://www.gov.uk/government/groups/uk-national-screening-committee-uk-nsc>.
17. Seedat F., Cooper J., Cameron L., Stranges S., Kandala N. B., Burton H., et al. International comparisons of screening policy-making: A systematic review. 2014. URL: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/444227/FINAL_REPORT_International_Screening.pdf.
18. U. S. Preventive Services Task Force Procedure Manual. December 2015. URL: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/methods-and-processes>.
19. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. The Lancet. 2012; 380(9855): 1778–1786.
20. Peto J., Gilham C., Fletcher O., Matthews F. E. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. Lancet. 2004; 364(9430): 249–56.
21. Parkin D. M., Tappenden P., Olsen A. H., Patnick J., Sasieni P. Predicting the impact of the screening programme for colorectal cancer in the UK. J Med Screen. 2008; 15(4): 163–74.
22. Department of Health. The coronary heart disease national service framework: Shaping the future – progress report for 2006. URL: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_063168.
23. Hewitson P., Glasziou P., Watson E., Towler B., Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. The American journal of gastroenterology. 2008; 103(6): 1541–1549.
24. The cost-effectiveness of immunochemical faecal occult blood testing vs. guaiac faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in the NHS Bowel Cancer Screening Programme. Health Economics Research Centre. University of Oxford. URL: http://legacy.screening.nhs.uk/policydb_download.php?doc=540.
25. Lansdorp-Vogelaar I., Knudsen A. B., Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. Epidemiologic reviews. 2011; 33(1): 88–100. URL: <http://epirev.oxfordjournals.org/content/early/2011/06/01/epirev.mxr004.full>.
26. C Kitchener H., Canfell K., Gilham C., et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. Health Technology Assess. 2014; 18(23).
27. Black C., de Verteuil R., Walker S., Ayres J., et al. Population screening for lung cancer using computed tomography, is there evidence of clinical effectiveness? A systematic review of the literature. Thorax. 2007; 2(62): 131–138.

Сведения об авторах:

Пядушкина Елена Александровна

научный сотрудник лаборатории оценки технологий в здравоохранении института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ

Адрес для переписки:

119571, г. Москва, проспект Вернадского, 82, стр.1

Телефон: +7 (499) 956-9528

E-mail: epядushkina@mail.ru

Авксентьева Мария Владимировна

ведущий научный сотрудник лаборатории оценки технологий здравоохранения института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, профессор Высшей школы управления здравоохранением Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

119571, г. Москва, проспект Вернадского, 82, стр.1

Телефон: +7 (499) 956-9528

E-mail: avksent@yahoo.com

Омельяновский Виталий Владимирович

заведующий лабораторией оценки технологий здравоохранения института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, руководитель центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Минфина России, д-р мед наук, профессор

Адрес для переписки:

119571, г. Москва, проспект Вернадского, 82, стр.1

Телефон: +7 (495) 699-8965

E-mail: vitvladom@gmail.com

Authors & Affiliations:**Pyadushkina Elena Alexandrovna**

Researcher at the Laboratory of Health Technology Assessment in the Institute for Applied Economic Research at the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA)

Address for correspondence:

Prospekt Vernadskogo, 82, str. 1, 119571, Moscow, Russia

Tel.: +7 (499) 956-9528

E-mail: epyadushkina@mail.ru

Avxentyeva Maria Vladimirovna

Leading Researcher of the Laboratory of Health Technology Assessment in the Institute for Applied Economic Research of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Professor at the Higher School of Health Administration of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, PhD (Doctor of Medical Sciences)

Address for correspondence:

Prospekt Vernadskogo, 82, str. 1, 119571, Moscow, Russia

Tel.: +7 (499) 956-9528

E-mail: avksent@yahoo.com

Omelyanovskiy Vitaliy Vladimirovich

Head of the Laboratory of Health Technology Assessment of the Institute for Applied Economic Research, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Head of the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of Russia, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor

Address for correspondence:

Prospekt Vernadskogo, 82, str. 1, 119571, Moscow, Russia

Tel.: +7 (495) 699-8965

E-mail: vitvladom@gmail.com

Эволюция перехода высокотехнологичной медицинской помощи на страховые принципы оплаты: опыт, результаты и перспективы

О. В. Обухова¹, А. С. Брутова¹, И. Н. Базарова¹, Е. Н. Артамонова²

¹ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

В Послании Президента РФ Федеральному Собранию от 3 декабря 2015 г. озвучены векторы развития здравоохранения и обязательного медицинского страхования, включающие завершение перехода на страховые принципы оплаты медицинской помощи и совершенствование финансового обеспечения высокотехнологичной медицинской помощи, оказываемой в ведущих федеральных медицинских организациях. При этом подчеркивается, что оплата наиболее сложных и дорогих методов ВМП, выполняемых учреждениями здравоохранения, подведомственными федеральным органам исполнительной власти, должна быть выделена в отдельную статью расходов системы обязательного медицинского страхования. В свете этих установок представлялось целесообразным проследить этапы развития высокотехнологичной медицинской помощи за последние 20 лет, а также определить возможные ограничения и перспективы полного ее перевода на страховые условия ее оплаты в системе ОМС. Результаты проведенного исследования представлены в настоящей работе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: высокотехнологичная медицинская помощь, обязательное медицинское страхование.

Experience, Results and Prospects of the Transition to Insurance Principles of Payment for High-Tech Medical Care

O. V. Obukhova¹, A. S. Brutova¹, I. N. Bazarova¹, Ye. N. Artamonova²

¹ Central Research Institute for the Organization and Informatization of Health Care, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Center of Expertise and Control of Quality of Medical Care, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

In his address to the Federal Assembly of the Russian Federation on 3 December 2015, the President of Russia specified the directions of the development of health care and mandatory health insurance. They included the end of the transition to the insurance principles of payment for health care services, and improved financial support of high-tech medical care in leading federal medical organizations. It was also underlined that the most complicated and expensive high-tech services conducted by health care institutions of federal executive authorities should be a separate expenditure item in the system of mandatory health insurance. In the light of these considerations, it seems practical to trace the development of high-tech medical care in the last 20 years, and to define possible limitations and prospects of its full transition to insurance principles of payment in the system of mandatory health insurance. The results of the study are discussed in this paper.

KEYWORDS: high-tech medical care, mandatory health insurance.

Задача по переводу высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) на страховые принципы сталкивается с необходимостью учета следующих условий реализации базовой программы ОМС:

1. Наличие конкурентной среды среди медицинских организаций, оказывающих ВМП, причем эти организации могут быть любой формы собственности и уровня. Данное условие создает значительный риск

для финансовой устойчивости учреждений здравоохранения, подведомственных федеральным органам исполнительной власти.

2. При расчете общего объема субвенций, предоставляемых бюджетам территориальных фондов, не учитывается тот факт, что медицинские организации, оказывающие ВМП, и объемы этой помощи распределены по субъектам РФ не пропорционально числен-

ности населения. Это приводит к неравномерности финансовой нагрузки на бюджеты территориальных фондов ОМС, имеющих на своей территории разное количество и мощность медицинских организаций, оказывающих ВМП.

3. ВМП в рамках базовой программы ОМС (далее – БПОМС) не ограничена квотированием и оказывается всем нуждающимся без ограничений. Норматив финансовых затрат по группам ВМП раздела I, утвержденный Программой государственных гарантий, в отличие от норматива для групп ВМП раздела II, является базовым, т. е. не может быть ниже установленного Программой, однако в рамках территориальных программ ОМС (ТПОМС) корректируется с учетом коэффициента дифференциации, применяемого в соответствующем субъекте РФ. В указанных условиях превышение плановой потребности населения в ВМП в субъекте РФ может привести к необходимости пересмотра тарифов на иные виды медицинской помощи, установленные БПОМС, что может повлиять на сбалансированность последней и создает риск финансовой неустойчивости системы ОМС в большинстве субъектов РФ.

4. Норматив финансовых затрат на ВМП раздела I утвержденного перечня видов этой помощи не покрывает особо затратные статьи расходов медицинских организаций, а именно расходы на основные средства стоимостью свыше 100 тыс. руб., на капитальный ремонт, строительство и проектно-сметную документацию. Учитывая высокую затратность методов ВМП раздела II указанного перечня, обусловленную в первую очередь применением инновационных и высокотехнологичных медицинских изделий и лекарственных препаратов, а также дорогостоящего медицинского оборудования (включая затраты на его сопровождение, расходные материалы и на привлечение квалифицированных специалистов), использование этих методов является дополнительной финансовой нагрузкой на бюджетную систему, прежде всего, субъектов РФ.

5. В рамках законодательства об обязательном медицинском страховании в части реализации базовой программы ОМС оказанная медицинскими организациями медицинская помощь контролируется в соответствии с Приказом федерального фонда ОМС (ФФОМС) от 01.12.2010 № 230 «Об утверждении Порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию». В качестве инструментов контроля полноты, объема и качества оказанной медицинской помощи используются порядки оказания медицинской помощи, стандарты медицинской помощи, клинические рекомендации (протоколы лечения). Применение регламентирующих ВМП документов 10-летней давности, а также общий низкий уровень обеспеченности новых видов/методов ВМП указанными выше методическими инструментами зна-

чительно затрудняют деятельность по оценке полноты, объема и качества оказанной пациентам медицинской помощи.

6. Невозможность в рамках базовой программы ОМС обеспечить обособленное финансирование ВМП, оказываемой учреждениями здравоохранения, подведомственными федеральным органам исполнительной власти.

Впервые вопрос о развитии ВМП в России был обозначен в Указе Президента РФ от 26 сентября 1992 г. № 1137 «О мерах по развитию здравоохранения в Российской Федерации», в соответствии с которым предусматривалось целевое бюджетное финансирование дорогостоящих видов медицинской помощи по списку заболеваний, утверждаемому Министерством здравоохранения РФ¹.

Дальнейшее развитие указанный вопрос получил после подписания Президентом РФ Распоряжения от 29 декабря 1997 г. № 536-рп, в котором было одобрено предложение (выдвинутое рядом ведущих медицинских научных и клинических учреждений и поддержанное Минздравом РФ и Фондом президентских программ) о создании Российского центра медицины высоких технологий; при этом Правительству РФ было поручено обеспечить разработку и утверждение Федеральной целевой программы «Медицина высоких технологий»².

Приказом Министерства здравоохранения РФ от 29 января 1998 г. № 30 «О мерах по упорядочиванию организации оказания медицинской помощи населению Российской Федерации в клиниках федеральных учреждений здравоохранения» впервые были установлены основные подходы к организации оказания ВМП:

1 – положение о порядке направления, отбора и вызова больных на консультацию и лечение в клиники федеральных учреждений;

2 – такие формы учета, как «Лист ожидания госпитализации» и «Отчет о проведении высокотехнологичных видов медицинской помощи»;

3 – перечень дорогостоящих высокотехнологичных видов медицинской помощи. В рамках указанного перечня были отдельно выделены: хирургические виды медицинской помощи, включающие трансплантацию, хирургию и нейрохиргию; терапевтические виды медицинской помощи; сочетанные (терапевтические и хирургические) виды медицинской помощи; методы лечения по профилям «Онкология (лучевая терапия)» и «Неонатология»;

¹ Указ Президента Российской Федерации от 26 сентября 1992 года № 1137 «О мерах по развитию здравоохранения в Российской Федерации»

² Распоряжение Президента Российской Федерации от 29 декабря 1997 года № 536-рп «О внедрении в медицинскую практику современных достижений в области медицины высоких технологий»

4 – положение о создании в лечебных учреждениях комиссий из ведущих специалистов учреждений по отбору больных на обследование и лечение;

5 – перечень научно-исследовательских институтов и центров Минздрава и Российской академии медицинских наук (РАМН), медицинских образовательных учреждений и больниц Минздрава РФ, выполняющих ВМП³.

Дальнейшее развитие оказания ВМП связано с Постановлением Правительства РФ от 25 ноября 1998 г. № 1391 «О Федеральной целевой программе «Медицина высоких технологий». Данным Постановлением была утверждена Федеральная целевая программа «Медицина высоких технологий» (далее – Программа). В число основных задач и целей Программы вошло: обеспечение разработки и внедрения в медицинскую практику современных достижений в области медицины высоких технологий, включая внедрение высокотехнологичных методов лечения в повседневную практику головных лечебно-профилактических учреждений.

Конечной целью Программы являлись улучшение основных показателей здоровья населения, повышение продолжительности и качества жизни больных, страдающих наиболее распространенными заболеваниями, обеспечение разработки и внедрения в медицинскую практику современных достижений в области медицины высоких технологий. Сроки реализации программы были установлены с 1999 г. по 2007 г.

Программа была реализована за счет средств федерального бюджета и внебюджетных источников. Объем финансирования организационных мероприятий, связанных с подготовкой кадров, информационным и научным обеспечением Программы, составил порядка 3107,66 млн руб., в том числе 3105,86 млн руб. за счет средств федерального бюджета и 1,8 млн рублей за счет внебюджетных источников. В 1999 г. финансирование программных мероприятий было предусмотрено в объеме 835,95 млн руб. за счет средств федерального бюджета⁴.

Важнейшим этапом в развитии оказания ВМП стало принятие решения о включении, начиная с 2006 г., мероприятий по развитию ВМП в приоритетный национальный проект «Здоровье», в рамках которого была поставлена цель обеспечить равную доступность ВМП для граждан РФ вне зависимости от места их проживания.

³ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 января 1998 года № 30 «О мерах по упорядочиванию организации оказания медицинской помощи населению Российской Федерации в клиниках федеральных учреждений здравоохранения»

⁴ Постановление Правительства Российской Федерации от 25 ноября 1998 года № 1391 «О Федеральной целевой программе «Медицина высоких технологий» была утверждена Федеральная целевая программа «Медицина высоких технологий»

С середины 2006 г. в практику было внедрено более 300 единых федеральных стандартов ВМП, в соответствии с которыми и осуществлялось оказание такой помощи.

В 2006 г. был осуществлен переход на финансирование ВМП по среднепрофильным нормативам финансовых затрат, рассчитанным на основе стандартов ВМП. Эти средства покрывали расходы на изделия медицинского назначения, дорогостоящие лекарственные средства, а также на необходимые расходные материалы и заработную плату медицинских работников, участвующих в оказании ВМП. Все медицинские учреждения, оказывающие ВМП одного профиля, финансировались по единому нормативу финансовых затрат⁵.

В рамках реализации мероприятий приоритетного национального проекта «Здоровье» были значительно увеличены средства федерального бюджета, направляемые на финансирование ВМП. Так, если в 2005 г. они составляли 4,1 млрд руб., то в 2006 г. – 9,9 млрд руб., в 2007 г. – 17,5 млрд руб., в 2008 году – 23,4 млрд руб., в 2009 г. – 30,5 млрд руб⁶. В 2011 г. финансовое обеспечение ВМП возросло по сравнению с 2006 г. более чем в 5 раз в расчете на 100 тыс. населения.

В соответствии с Приказом Минздравсоцразвития РФ от 07.05.2007 № 320, структура статей затрат, возмещаемых нормативом финансовых затрат, зависела от квартала оказания ВМП: во II – III кварталах статьи затрат, рассчитываемых на одного пролеченного больного, включали оплату труда работникам (с учетом начислений на заработную плату), а также оплату медикаментов и дорогостоящих расходных материалов (имплантов, имплантатов и др. изделий, вживляемых в организм человека), тогда как в IV квартале, помимо перечисленных статей, учитывались также расходы – составлявшие в среднем до 10% от норматива финансовых затрат – на приобретение, техническое обеспечение и ремонт оборудования, используемого при оказании ВМП.

Первое уточнение структуры и размера доли затрат по основным статьям расходов было дано в Приказе Минздравсоцразвития РФ от 27.08.2008 № 458н «О государственном задании на оказание ВМП гражданам Российской Федерации за счет средств федерального бюджета в 2008 году». Согласно этому документу, расходы в расчете на одного пролеченного больного распределялись следующим образом:

⁵ Приказ Минздравсоцразвития РФ от 07.05.2007 N 320 «Об оказании во II – IV кварталах 2007 года высокотехнологичной медицинской помощи за счет средств федерального бюджета в федеральных медицинских учреждениях и в медицинских учреждениях, находящихся в ведении субъектов Российской Федерации и муниципальных образований»

⁶ Рыбальченко И. Е. Развитие системы высокотехнологичной медицинской помощи в России // Менеджер здравоохранения. 2011. № 2 С.6-17

на оплату труда работников (с учетом начислений на заработную плату) отводилось в среднем до 30% от норматива финансовых затрат; на приобретение медикаментов и предусмотренных стандартами оказания медицинской помощи дорогостоящих расходных материалов (имплантов, имплантатов, других изделий медицинского назначения, вживляемых в организм человека, за исключением кохлеарных имплантов) – в среднем не менее 60% от норматива финансовых затрат; на приобретение, техническое обеспечение и ремонт оборудования, используемого при оказании ВМП, – в среднем до 10% от указанного норматива.

В Приказе Минздравсоцразвития РФ от 29.12.2008 № 786н «О порядке формирования и утверждении государственного задания на оказание в 2009 г. высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет ассигнований федерального бюджета», структура и долевое соотношение основных направлений расходования средств в рамках норматива финансовых затрат были существенным образом дифференцированы в зависимости от конкретного профиля ВМП.

За период с 2005 г. по 2012 г. расходы федерального бюджета на обеспечение населения высокотехнологичной помощью выросли в 7,7 раза. Число пролеченных больных с применением ВМП увеличилось в 7,6 раз. Начиная с 2008 г., регионы стали участвовать в оказании ВМП на условиях софинансирования и ежегодно увеличивали свои расходные обязательства. Это позволило увеличить число больных, пролеченных с применением ВМП, с 40,5 тыс. в 2008 г. до 134,9 тыс. в 2012 г.⁷

В 2013 г. ВМП за счет средств федерального и регионального бюджетов была оказана 505,5 тыс. пациентам. По сравнению с 2012 г. (451,7 тыс. пролеченных) объемы оказания ВМП выросли на 12,5%, а обеспеченность населения Российской Федерации этим видом медицинской помощи повысилась с 314,8 человек на 100 тыс. населения в 2012 г. до 352,3 – в 2013 г.⁸

До 2014 г. оказание ВМП финансировалось в основном из средств федерального бюджета. Однако Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (далее – Федеральный закон № 323-ФЗ) закрепил поэтапный переход финансового обеспечения всей медицинской помощи на одноканальную систему из средств ОМС. Тем самым была установлена возмож-

ность оплаты ВМП за счет бюджетов двух уровней – федерального и регионального, а также из средств ОМС в рамках сверхбазовой программы ОМС⁹.

В соответствии с Федеральным законом № 323-ФЗ, к 2015 г. планировалось всю ВМП перевести в систему ОМС с учётом прогнозируемого увеличения финансового наполнения этой системы и возможности ухода от квот как от ограничивающего объём медицинской помощи механизма, включив ВМП в обычную специализированную помощь¹⁰. Однако эти законы принимались в 2010 и 2011 гг., т. е. до постановки в 2012 г. новых целей, включающих повышение заработной платы медицинским работникам, оказывающим все виды медицинской помощи. Реализация Указа Президента от 7 мая 2012 г. № 597 «О мероприятиях по реализации государственной социальной политики» требовала особого внимания к улучшению социального и материального положения врачей, среднего и младшего медицинского персонала¹¹. Поэтому достичь значительного увеличения объема ВМП не удалось.

Вопросы доступности и качества медицинской помощи обсуждались на заседании президиума Государственного совета РФ от 30 июля 2013 г., и по итогам этого обсуждения было указано на необходимость подготовить предложения по внесению изменений в законодательство РФ, касающихся порядка и условий финансового обеспечения оказания ВМП. Такие предложения были разработаны и включены в проект федерального закона о внесении изменений в отдельные законодательные акты (Федеральный закон от 25 ноября 2013 г. № 317-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации и признании утратившими силу отдельных положений законодательных актов Российской Федерации по вопросам охраны здоровья граждан в Российской Федерации») (далее – Федеральный закон № 317-ФЗ).

Данным Федеральным законом была закреплена возможность оказания ВМП с января 2014 г. за счет средств федерального и регионального бюджетов, а также средств ОМС. В 2013 г. ВМП проводилась по 20 профилям с использованием 1466 методов¹².

Детальный анализ методов ВМП с точки зрения возможности их реализации в медицинских учреждениях различного уровня позволил выделить группу из 459 самых распространённых, применяемых во всех

⁷ Министерство здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]: официальный сайт/ Мин-во здрав. Рос. Федерации. – Электрон. дан. – М., 2012. – URL: <http://old.rosminzdrav.ru/health/high-tech/38/> (дата обращения: 04.05.2016)

⁸ Министерство здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]: официальный сайт/ Мин-во здрав. Рос. Федерации. – Электрон. дан. – М., 2014. – URL: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2014/04/24/1806-itogovaya-kollegiya-ministerstva-zdravoohraneniya-rossii> (дата обращения: 04.05.2016)

⁹ Федеральный закон от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»

¹⁰ Федерального закона от 29 ноября 2010 года № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации»

¹¹ Указ Президента от 7 мая 2012 года № 597 «О мероприятиях по реализации государственной социальной политике»

¹² Федеральный закон от 25 ноября 2013 года № 317-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации и признании утратившими силу отдельных положений законодательных актов Российской Федерации по вопросам охраны здоровья граждан в Российской Федерации»

регионах РФ методов, для их финансового обеспечения по системе ОМС.

Из 459 выделенных методов 409 не только широко применялись региональными медицинскими организациями с учётом реальных потребностей населения, но уже и оплачивались в рамках территориальных программ ОМС как методы специализированной медицинской помощи, что позволило без существенных рисков имплементировать их в тарифы клинко-статистических групп и полностью отказаться от квот как от ограничителя объёмов оказания медицинской помощи. Остальные 50 методов ВМП тоже широко использовались в клинической практике, но никогда не оплачивались по системе ОМС. Применение этих методов не полностью обеспечивало сложившуюся в них потребность и продолжило регулироваться по объёму их оказания и листу ожидания. В связи с этим данные методы не были включены в тарифы клинко-статистических групп, а их финансовое обеспечение осуществлялось по установленным нормативам затрат на единицу медицинской помощи¹³.

Таким образом, в 2014 г. из 1466 методов высокотехнологичной помощи по 459 помощь оказывалась за счёт средств ОМС, а по 1007 – за счёт средств федерального и региональных бюджетов. В этой связи, в соответствии с положениями Федерального закона № 317-ФЗ, приказом Министерства здравоохранения РФ от 10 декабря 2014 г. № 916н «О перечне видов высокотехнологичной медицинской помощи» (далее – приказ Минздрава РФ № 916н) был утверждён перечень видов ВМП с указанием по каждому из них источника финансового обеспечения, включающий:

- перечень видов ВМП, оказываемых за счет средств федерального бюджета и средств бюджетов субъектов РФ;
- перечень видов ВМП, оказываемых за счет средств ОМС¹⁴.

Совершенствование системы оказания ВМП включало увеличение числа соответствующих медицинских учреждений, расширение их географии, подготовку необходимых специалистов преимущественно в федеральных медицинских учреждениях, а также постоянный мониторинг в системе онлайн движения медицинских документов и поступлений пациентов.

Включение в 2014 г. оплаты новых методов в систему ОМС обеспечило повышение доступности ВМП для всего населения РФ. Число пролеченных больных за один год (2014-й) увеличилось на 41% – с 505,5 тыс.

до 715,6 тыс. человек, что на 1,5% превысило плановые показатели. При этом почти 80% больных, получивших ВМП в рамках БПОМС, были пролечены в региональных учреждениях.

Это стало возможным благодаря увеличению числа медицинских организаций, оказывающих ВМП бесплатно для населения: за период с 2011 по 2014 гг. их количество возросло в 2,6 раза (с 252 до 675), в том числе региональных – в 3,4 раза (до 461).

Значимо сократилось среднее время ожидания ВМП: если в 2009 г. оно составляло и для взрослых, и для детей 93 дня, в 2012 г. – 41 и 35 дней соответственно, то в 2014 г. оно составило 21 день для взрослых и 14 дней для детей.

Следует отметить, что расширились возможности применения высоких хирургических технологий у людей старше трудоспособного возраста (доля этих пациентов увеличилась до 49%).

Среди получивших ВМП повысилась также доля пациентов, относящихся к сельскому населению: она впервые составила 26%, т. е. вышла на уровень представленности сельских жителей в структуре населения страны. Это показывает, что ВМП стала действительно равнодоступной.

В 2014 г. ВМП начала оказываться и в экстренной форме. Так, было проведено более 61 тыс. экстренных стентирований сосудов, что, безусловно, внесло свой вклад в снижение смертности, обусловленной сердечной недостаточностью.

В целом, число получивших ВМП в 2014 г. составило:

- в федеральных государственных бюджетных учреждениях за счет средств федерального бюджета (1007 методов) – 334 921 пациент;
- в медицинских организациях, подведомственных органам региональной власти и оказывающих ВМП на условиях софинансирования, – 151 971 пациент;
- в системе ОМС (459 методов) – 228 724 пациента.

В 2014 г. были разработаны 94 клинко-статистические группы для оплаты ВМП, в том числе 64 группы – для оплаты методов, не включенных в базовую программу ОМС. Стоимость по полному тарифу, рассчитанная для каждой группы, утверждена Программой государственных гарантий на 2015–2017 годы¹⁵.

Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 г. и на плановый период 2015 и 2016 гг., утвержденной Постановлением Правительства РФ от 28

¹³ Правительство Российской Федерации [Электронный ресурс]: официальный сайт/ Прав-во Рос. Федерации. – Электрон. дан. 0- М., 2013. – URL: <http://government.ru/news/9147/#sel=1:7:hih,1:11:hfh> (дата обращения: 06.05.2016)

¹⁴ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 декабря 2013 года № 916н «О перечне видов высокотехнологичной медицинской помощи»

¹⁵ Министерство здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]: официальный сайт/ Мин-во здрав. Рос. Федерации. – Электрон. дан. – М., 2015. – URL: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2015/04/15/2300-ministr-veronika-skvortsova-vystupilana-kollegii-minzdrava-rossii-ob-itogah-raboty-ministerstva-v-2014-godu-i-zadachah-na-2015-god> (дата обращения: 06.05.2016)

ноября 2014 г. № 1273, установлено следующее: в 2014 г. финансовое обеспечение медицинской помощи (при заболеваниях и состояниях, включенных в базовую программу ОМС), если она оказана медицинскими организациями, подведомственными федеральным органам исполнительной власти или государственным академиям наук, но ее объем превышает объемы медицинской помощи, установленные решением комиссии по разработке ТПОМС, – осуществляется за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета. Также установлено, что ВМП, предоставляемая федеральными государственными учреждениями с применением 1007 методов лечения, должна оплачиваться за счет ассигнований федерального бюджета, а предоставляемая региональными медицинскими учреждениями – за счет ассигнований федерального бюджета и бюджетов субъектов РФ на условиях софинансирования. Однако выделяемые из бюджетов средства на указанные цели не покрывали полностью всех затрат медицинских организаций¹⁶.

Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 г. и на плановый период 2016 и 2017 гг. содержит также перечень видов ВМП, в котором указаны методы лечения и источники финансирования ВМП. Он состоит из двух разделов:

- раздел I – перечень видов ВМП, включенных в базовую программу ОМС и получающих финансовое обеспечение за счет субвенции из бюджета Федерального фонда ОМС бюджетам территориальных фондов ОМС; рассматриваются 459 методов ВМП, объединенных в 30 групп;
- раздел II – перечень видов ВМП, не включенных в базовую программу ОМС и получающих финансовое обеспечение за счет средств, предоставляемых федеральному бюджету из бюджета Федерального фонда ОМС в виде иных межбюджетных трансфертов (в соответствии с федеральным законом о бюджете Федерального фонда ОМС) на очередной финансовый год и на плановый период; рассматриваются 1007 методов ВМП, объединенных в 64 группы¹⁷.

По данным за 2015 г., ВМП, не включенная в базовую программу ОМС, предоставлялась в 133 федеральных государственных учреждениях.

Общий объем финансирования ВМП, не включенной в базовую программу ОМС, в медицинских

организациях субъектов РФ в 2015 г. составил около 26 млрд руб. с учетом 5 млрд рублей, предоставленных в виде субсидий из федерального бюджета бюджетам субъектов РФ.

В 2015 г. ВМП, не включенная в базовую программу ОМС, оказана 465,5 тыс. пациентов, в том числе: в федеральных государственных учреждениях – 320,7 тыс. пациентов, что составило 99,9% от запланированного объема; в медицинских организациях субъектов РФ такую помощь получили 144,8 тыс. пациентов, что составило 99,4% от годового плана.

В реестр медицинских организаций, осуществляющих деятельность в сфере ОМС и оказывающих ВМП по перечню видов ВМП, включенных в базовую программу ОМС, вошли 800 медицинских организаций, что на четверть больше, чем в 2014 г.

В 2015 г. за счет средств ОМС высокотехнологичную медицинскую помощь получили 357,8 тыс. пациентов.

Общий объем оказания ВМП за счет средств федерального бюджета, бюджетов субъектов РФ и средств ОМС в 2015 г. составил 823,3 тыс. пациентов (в 2014 г. – 715,6 тыс. пациентов). По сравнению с 2013 г. объемы оказанной ВМП возросли на 63% (с 505 тыс. до 823,3 тыс. человек), а за 10-летний период – в 13,7 раза. Так, в 2015 г. проведено более 126 тыс. стентирований сосудов (в 2014 г. – лишь 97 тыс.). В 20% случаев острого коронарного синдрома стентирование было выполнено в экстренном порядке – в первые три часа с момента госпитализации¹⁸.

В соответствии с Программой государственных гарантий на 2016 год, утвержденной постановлением Правительства РФ от 19 декабря 2015 г. № 1382¹⁹, 53 наиболее востребованных метода ВМП, входивших в перечень видов ВМП, не включенных в базовую программу ОМС, переведены в перечень видов ВМП, оказание и финансирование которой осуществляется в рамках базовой программы ОМС.

Указанные меры направлены на повышение доступности ВМП, совершенствование ее финансового обеспечения, а также на реализацию Послания Президента РФ Федеральному Собранию в части увеличения объема ВМП к 2017 г. по сравнению с 2013 г. в полтора раза.

¹⁶ Постановление Правительства Российской Федерации от 18 октября 2013 года № 932 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов»

¹⁷ Постановление Правительства Российской Федерации от 28 ноября 2014 г. № 1273 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов»

¹⁸ Министерство здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]: официальный сайт/ Мин-во здрав. Рос. Федерации. – Электрон. дан. – М., 2016. – URL: <https://www.rosminzdrav.ru/open/kollegiya-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii/materialy-kollegii-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii/kollegiya-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ob-itogah-raboty-ministerstva-v-2015-godu-i-zadachah-na-2016-god> (дата обращения: 04.05.2016)

¹⁹ Постановление Правительства Российской Федерации от 19 декабря 2015 года № 1382 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год»

Таким образом, включение методов ВМП в базовую программу ОМС дало следующие положительные результаты.

- Значительно повысилась доступность данного вида медицинской помощи населению за счет увеличения объема оказываемых видов ВМП учреждениями регионального уровня и сокращения размера нормативов финансовых затрат в расчете на 1 случай оказания ВМП.
- Сократились сроки ожидания получения ВМП.
- В отношении головных профильных федеральных медицинских организаций:
 - стимулирована разработка и утверждение стандартов медицинской помощи, а также клинических рекомендаций (протоколов лечения);
 - стимулирована разработка и апробация новых инновационных высоко технологичных методов лечения.
- Повышен контроль, за объемами, сроками и качеством оказания ВМП в соответствующих медицинских организациях.

Исследование международных подходов к планированию и оплате высокочрезвычайных медицинских технологий показало, что при всем многообразии способов организации планирования такой медицинской помощи даже в относительно небольших странах имеет место тенденция к централизации при планировании и финансировании расходов на медицинские технологии. Финансирование затратных инвестиционных проектов осуществляется в рамках целевого планирования вне оперативных бюджетов медицинских организаций, причем за счет как государственных бюджетов, так и ресурсов частного сектора, благотворительных организаций, а также грантов, предоставляемых Евросоюзом. Особую важность в данной деятельности приобретают, с одной стороны, условия и характер планируемых высокочрезвычайных инвестиций (краткосрочные/долгосрочные), а с другой – качественные характеристики работы самих медицинских организаций.

В ближайшем будущем будет принята Программа государственных гарантий на новый трехлетний период, 2017–2019 годы. В рамках программы предусматривается дальнейшее развитие страховых принципов, в том числе предусматривается допуск частных медицинских организаций в реализацию затратных видов ВМП, продолжающих составлять перечень ВМП, не включенный в базовую программу ОМС. Основным источником формирования новых видов инновационной медицинской деятельности являются результаты клинической апробации – новым видом медицинской деятельности, недавно узаконенным в Федеральном законе № 323-ФЗ. Данные направления позволят поддерживать на высоком мировом уровне предоставление населению высокотехнологичной медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кадыров Ф. Н., Обухова О. В., Сорокина Ю. А. Проблемы финансового обеспечения высокотехнологичной медицинской помощи. Менеджер здравоохранения. 2014; № 2: 54–64.
2. Обухова О. В. Высокотехнологичная медицинская помощь в системе обязательного медицинского страхования. Менеджер здравоохранения. 2015; № 4: 33–41.
3. Постановление Правительства РФ от 25 ноября 1998 г. № 1391 «О Федеральной целевой программе «Медицина высоких технологий».
4. Постановление Правительства РФ от 28 ноября 2014 г. № 1273 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов».
5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 декабря 2013 г. № 916н «О перечне видов высокотехнологичной медицинской помощи».
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 января 1998 г. № 30 «О мерах по упорядочиванию организации оказания медицинской помощи населению Российской Федерации в клиниках федеральных учреждений здравоохранения».
7. Распоряжение Президента Российской Федерации от 29 декабря 1997 г. № 536-рп «О внедрении в медицинскую практику современных достижений в области медицины высоких технологий».
8. Рыбальченко И. Е. Развитие системы высокотехнологичной медицинской помощи в России. Менеджер здравоохранения. 2011; № 2: 6–17.
9. Указ Президента РФ от 7 мая 2012 г. № 597 «О мероприятиях по реализации государственной социальной политики».
10. Указ Президента РФ от 26 сентября 1992 г. № 1137 «О мерах по развитию здравоохранения в Российской Федерации».
11. Федеральный закон от 29 ноября 2010 г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации».
12. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
13. Федеральный закон от 25 ноября 2013 г. № 317-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации и признании утратившими силу отдельных положений законодательных актов Российской Федерации по вопросам охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

REFERENCE

1. Kadirov F. N., Obuchova O. V., Sorokina U. A. Problems of financial provision of high-tech medical aid. Public Health Manager. 2014; № 2: 54–64.
2. Obukhova O. V. High-tech medical care in the system of compulsory health insurance. Public Health Manager. 2015, № 4, 33–41.
3. Resolution of the Government of the Russian Federation of 25 November 1998 № 1391 «On the Federal target program «Medicine of high technologies».
4. Government decree dated 28 November 2014 № 1273 «On the Program of state guarantees for free of charge medical care for citizens for 2015 and for planned period of 2016 and 2017».
5. Order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation of December 10, 2013 № 916n «On the list of high-tech medical care».
6. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of January 29, 1998 № 30 «About measures for streamlining of the organization of rendering of medical aid to the population of the Russian Federation in the clinics of the Federal institutions of health care».
7. Order of the President of the Russian Federation from December 29, 1997, № 536-rp «On the introduction into medical practice of modern achievements of medicine of high technologies».
8. Rybalchenko I. E. The evolution of national high tech medical care in Russia. Public Health Manager. 2011; № 2: 6–17.
9. Decree of the President of the Russian Federation dated by 07.05.2012 no. 597 «On measures to implement state social policy».

10. Decree of the President of the Russian Federation from September 26, 1992 № 1137 «On measures on development of health in the Russian Federation».
11. Federal law of November 29, 2010 № 326-FZ «On compulsory medical insurance in the Russian Federation».
12. Federal law of 21 November 2011 № 323-FZ « On health care of citizens in the Russian Federation».
13. Federal law of November 25, 2013 № 317-FZ «On amendments to certain legislative acts of the Russian Federation and invalidating certain provisions of legislative acts of the Russian Federation on health protection of citizens in Russian Federation».

Сведения об авторах

Обухова Ольга Валерьевна

заведующая отделением экономики и ресурсным обеспечением здравоохранения ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, канд. полит. наук

Адрес для переписки:

127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, 11
Телефон: +7 (495) 618-0097
E-mail: obuhova@mednet.ru

Брутова Анна Сергеевна

экономист отделения ценообразования высокотехнологичной медицинской помощи ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России

Адрес для переписки:

127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, 11
Телефон: +7 (495) 618-0097
E-mail: brutova@mednet.ru

Базарова Ирина Николаевна

главный специалист отделения ценообразования высокотехнологичной медицинской помощи ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России

Адрес для переписки:

127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, 11
Телефон: +7 (495) 618-0097
E-mail: bazarova@mednet.ru

Артамонова Елена Николаевна

главный специалист отдела стандартизации ФГБУ Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России

Адрес для переписки:

109028, Москва, Хохловский переулок, вл. 10, стр. 5.
Телефон: +7 (495) 783-1905
E-mail: artamoshka73@inbox.ru

Authors & Affiliations:

Obukhova Olga Valer'evna

Head of the Department of Economics and Resource Provision of Public Health at the Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Candidate of Political Sciences

Address for correspondence:

Dobrolyubova St., 11, Moscow, Russia, 127254
Tel: +7 (495) 618-0097
E-mail: obuhova@mednet.ru

Brutova Anna Sergeevna

Economist of the Department of Pricing of High-Tech Medical Services at the Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation

Address for correspondence:

Dobrolyubova St., 11, Moscow, Russia, 127254
Tel: +7 (495) 618-0097
E-mail: brutova@mednet.ru

Bazarova Irina Nikolaevna

Chief Specialist of the Department of Pricing of High-Tech Medical Services at the Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation

Address for correspondence:

Dobrolyubova St., 11, Moscow, Russia, 127254
Tel: +7 (495) 618-0097
E-mail: bazarova@mednet.ru

Artamonova Yelena Nikolaevna

The Chief Expert at the Department of Standardization of the Center of Expertise and Control of Quality of Medical Care, Ministry of Health of the Russian Federation

Address for correspondence:

Khokhlovskiy per. 10, b. 5, Moscow, 109028, Russia
Tel: +7 (495) 783-1905
E-mail: artamoshka73@inbox.ru

Клинико-экономический анализ применения секукинумаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Д. В. Федяев¹, Е. В. Деркач², М. Ю. Фролов³

¹ Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов РФ, Москва, Россия

² Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

³ Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России

Цель исследования: клинико-экономическая оценка целесообразности использования препарата секукинумаб в сравнении с препаратами адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, цертолизумаб пэгол и этанерцепт в терапии анкилозирующего спондилита (АС).

Материалы и методы. Клинико-экономический анализ применения препаратов сравнения у пациентов с АС проведен на основании метода «затраты-эффективность», где критерием оценки эффективности служила доля пациентов, достигших показателя ASAS 20 на 12 - 24-й и 96 - 104-й неделях терапии. Рассчитаны ожидаемые затраты на лекарственное лечение АС в течение 2 лет. Для каждого препарата определен инкрементный показатель «затраты/эффективность» по сравнению с плацебо на основании данных клинических исследований.

Результаты. За период лечения в 2 года препарат секукинумаб по сравнению с препаратами сравнения имеет самый низкий ICER – 1,875 млн руб. на больного, достигшего ответа ASAS 20. Секукинумаб также дешевле всех препаратов сравнения: затраты на его применение в течение 2 лет составляют 1,080 млн руб., в то время как другие препараты требуют от 1,121 до 3,308 млн руб. за тот же период.

Заключение. Лечение препаратом секукинумаб пациентов с АС клинически и экономически оправдано, поскольку при высокой клинической эффективности требует наименьших затрат на 2 года терапии и обеспечивает наименьший инкрементный показатель «затраты/эффективность» по сравнению с плацебо среди рассматриваемых биологических препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: секукинумаб, адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, цертолизумаб пэгол, этанерцепт, анкилозирующий спондилит, болезнь Бехтерева, анализ затраты-эффективность.

Clinical and Economic Analysis of Secukinumab in Patients with Ankylosing Spondylitis

D. V. Fedayev¹, E. V. Derkach², M. Y. Frolov³

¹ Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEP), Moscow, Russia

³ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

The aim of the study: To evaluate clinical and economic advisability of the use of secukinumab in the therapy of ankylosing spondylitis (AS) compared to golimumab, infliximab, certolizumab pegol and etanercept.

Materials and methods: A cost-effectiveness analysis of the compared drugs in patients with AS was conducted. The measure of effectiveness was the share of patients with ASAS 20 in 12-24 and 96-104 weeks of therapy. Expected costs of 2 years of the drug therapy of AS were calculated. For each drug, the incremental cost-effectiveness ratio compared with placebo was defined based on the results of clinical trials.

Results: After 2 years treatment, Secukinumab had the lowest ICER (1.875 million RUB per patient with ASAS 20 response) compared to the other studied drugs. Secukinumab was also the cheapest among all compared drugs: the cost of 2 years of its administration was 1.080 million RUB (1.121-3.308 million RUB for the same period in case of the other drugs).

Conclusion: The treatment of patients with AS with Secukinumab is clinically and economically advisable because of its high clinical efficiency and the lowest costs of two years of therapy. It also has the lowest cost-effectiveness ratio compared to placebo among other biologic agents.

KEY WORDS: secukinumab, adalimumab, golimumab, infliximab, certolizumab pegol, etanercept, ankylosing spondylitis, Bechterew's disease, cost-effectiveness analysis.

ВВЕДЕНИЕ

Анкилозирующий спондилоартрит (АС) – хроническое воспалительное заболевание сакроилеальных

суставов и мелких суставов позвоночника, приводящее в процессе прогрессирования к анкилозированию суставов, обызвествлению спинальных связок, огра-

ничению подвижности позвоночного столба и изменению осанки больного [1].

Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) существенно расширило возможности лечения больных с ревматическими заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит. Согласно рекомендациям EULAR/ASAS последнего пересмотра (июнь 2016 г.), при неэффективности терапии АС нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) назначается биологическая терапия ГИБП, среди которых наибольший опыт накоплен в отношении ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО- α), а при неэффективности/непереносимости иФНО- α могут назначаться ингибиторы ИЛ-17 [2, 3]. Отечественные клинические рекомендации предлагают применять ингибиторы ФНО- α у больных с высокой активностью АС и резистентностью к двум предшествующим курсам терапии НПВП (или непереносимостью этой терапии), а у больных с периферическим артритом – при резистентности к терапии сульфасалазином (или её непереносимости), а также – вне зависимости от активности болезни – при наличии рецидивирующего или резистентного к стандартной терапии увеита или прогрессирующего коксита [4].

До настоящего времени в России использовались 5 ингибиторов ФНО- α , показанных к применению при АС: адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, цертолизумаб пэгол и этанерцепт.

Высокая эффективность и приемлемая безопасность ингибиторов ФНО- α (как отдельных препаратов, так и всего класса) в лечении ревматических заболеваний, резистентных к традиционным НПВП, продемонстрирована в многочисленных клинических испытаниях и подтверждена систематическими обзорами с мета-анализами [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Однако все ГИБП характеризуются существенно более высокой ценой, чем ранее применявшиеся НПВП, что определяет необходимость проведения клинико-экономического анализа для формирования научно обоснованных и практически реализуемых рекомендаций по их применению [11].

Новый биологический препарат секукинумаб (AIN457) является первым и единственным одобренным к применению представителем класса рекомбинантных, высокоаффинных, полностью моноклональных антител к иммуноглобулинам класса IgG1/карпа человека, селективно воздействующим на интерлейкин-17А (ИЛ-17А).

Высокая клиническая эффективность секукинумаба в дозе 150 мг при лечении АС продемонстрирована в двух регистрационных плацебо-контролируемых исследованиях (MEASURE 1 и MEASURE 2), результаты которых подтвердили положительную динамику 4 оцениваемых показателей – быстрое купирование

воспаления, улучшение самочувствия, увеличение функциональных возможностей и замедление (предотвращение) структурных повреждений – в сочетании с благоприятным профилем безопасности [5, 12]. Клинико-экономического анализа применения секукинумаба по сравнению с другими ГИБП для лечения АС в РФ еще не проводилось.

Целью настоящего исследования являлась клинико-экономическая оценка целесообразности использования препарата секукинумаб в сравнении с препаратами адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, цертолизумаб пэгол и этанерцепт в терапии АС.

Для достижения поставленной цели требовалось решить следующие задачи:

1. Провести анализ клинических исследований применения препаратов секукинумаб, адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, цертолизумаб пэгол и этанерцепт у пациентов с АС.

2. Рассчитать ожидаемые затраты на лечение АС с применением препаратов секукинумаб, адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, цертолизумаб пэгол и этанерцепт.

3. Провести клинико-экономический анализ применения препаратов секукинумаб, адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, цертолизумаб пэгол и этанерцепт у пациентов с АС на основании метода «затраты-эффективность».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании проводился клинико-экономический анализ применения препаратов секукинумаб, адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, цертолизумаб пэгол и этанерцепт. Выбор препаратов сравнения был обусловлен следующими факторами.

Из пяти зарегистрированных в РФ ингибиторов ФНО- α в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП), утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2015 г. №2724-р, включены все пять препаратов: адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб, цертолизумаб пэгол и этанерцепт.

Существует несколько стандартов медицинской помощи при АС и других спондилоартритах, утвержденных Минздравом России в 2012 г. (например, стандарт первичной медико-санитарной помощи при анкилозирующем спондилите, псориатическом артрите, других спондилоартритах – Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 866н [13]), включающих инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт и голимумаб. Те же препараты упомянуты и в федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению АС [14]. Что касается препарата цертолизумаб пэгол, то в инструкции к нему присутствует АС как показание к применению, в связи с чем он также был включен в число препаратов сравнения в нашем исследовании.

Анализ сведений о клинической эффективности рассматриваемых препаратов

Для оценки клинической эффективности и безопасности биологических препаратов у пациентов с АС и выбора оптимальной методики проведения клинико-экономического исследования был проведен поиск и анализ клинических исследований этих препаратов в базе данных Кокрановской библиотеки (регистр систематических обзоров и регистр контролируемых клинических испытаний) и Medline. Ключевые слова поиска (в названии, реферате, либо в ключевых словах статьи): ankylosing spondylitis, secukinumab, cosentyx, adalimumab, humira, golimumab, simponi, infliximab, remicade, certolizumab pegol, cimzia, etanercept, enbrel, efficacy and safety. Временной диапазон поиска: 2000 - 2016 гг.

В ходе проведенного поиска не было найдено прямых сравнительных исследований изучаемых препаратов при АС. Также не было обнаружено мета-анализов и непрямых сравнений, где рассматривались бы все препараты, включенные в клинико-экономический анализ в нашем исследовании. В связи с этим для анализа эффективности и безопасности были отобраны клинические исследования, наиболее сопоставимые между собой по дизайну (сравнительные рандомизированные) и длительности наблюдения, [5, 15, 8, 16,

10, 17]. Выбранные исследования использовались как источник данных об эффективности этих препаратов.

Отсутствие прямых сравнительных исследований эффективности и безопасности различных ингибиторов ФНО- α не позволяет убедительно говорить о клинических преимуществах одних препаратов перед другими, что позволяет основывать выбор оптимального варианта лечения на основании стоимости. В ходе настоящего исследования мы рассчитали затраты на применение каждого из рассматриваемых препаратов, а также провели анализ «затраты-эффективность» для каждого препарата в сравнении с плацебо.

Расчет затрат на применение рассматриваемых препаратов

Рассчитывались затраты только на лекарственную терапию препаратами секукинумаб, адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, цертолизумаб пэгол и этанерцепт как наиболее затратоёмкую часть процесса лечения.

Расчет затрат проводился для стандартно рекомендуемых доз и режимов применения биологических препаратов в соответствии с инструкцией по их применению (табл. 1). Эти же режимы дозирования использовались в клинических исследованиях, послуживших источником сведений об эффективности сравниваемых препаратов.

Таблица 1. Стандартно рекомендуемые дозы и режимы приема биологических препаратов

№ пп	МНН	ТН	Стандартно рекомендуемые дозы и режимы приема
1	Секукинумаб	Козэнтикс	150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе; в последующем 150 мг вводится ежемесячно путем подкожной инъекции, начиная с 4-й недели.
2	Адалимумаб	Хумира®	1 раз по 40 мг каждые 2 недели путем подкожной инъекции.
3	Инфликсимаб	Ремикейд®	5 мг на 1 кг массы тела по схеме на 0, 2, 6, 12 и 18-ой неделе терапии путем в/в инфузии, капельно*
4	Этанерцепт	Энбрел®	50 мг 1 раз в неделю путем подкожной инъекции.
5	Голимумаб	Симпони®	50 мг 1 раз в 4 недели путем подкожной инъекции.
6	Цертолизумаб пэгол	Симзия®	Нагрузочная доза 400 мг на 0, 2, 4 нед., далее 1 раз по 400 мг каждые 4 недели путем подкожной инъекции.

* Доза препарата рассчитывалась нами, исходя из массы тела человека в 70 кг.

Таблица 2. Цены на сравниваемые препараты

№ пп	МНН	ТН	Лек. форма/ дозировка/ упаковка	Кол-во в упаковке	Предельная цена без НДС, руб.
1	Секукинумаб	Козэнтикс	Раствор для подкожного введения 150 мг/мл.	1	36 000,00
2	Адалимумаб	Хумира®	Раствор для подкожного введения 40 мг/0,8 мл, 0,8 мл – 1 шприц	2	68 000,00
3	Инфликсимаб	Ремикейд®	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузии 100 мг – 1 флакон	1	43 524,41
4	Этанерцепт	Энбрел®	Раствор для подкожного введения 50 мг/мл, 1 мл	4	43 103,59
5	Голимумаб	Симпони®	Раствор для подкожного введения 50 мг/0,5 мл.	1	61 022,49
6	Цертолизумаб пэгол	Симзия®	Раствор для подкожного введения 200 мг/мл, 1 мл – шприцы	2	51 741,32

Цены на зарегистрированные в РФ препараты, входящие в ПЖНВЛП (адалimumаб, инфликсимаб, голиумаб, цертолизумаб пэгол и этанерцепт), брались из государственного реестра предельных отпускных цен производителей без НДС и дополнительных наценок [18].

В связи с тем, что секукинумаб (Козэнтикс) на момент проведения настоящего исследования не был зарегистрирован на территории РФ, для расчета затрат была взята цена, предоставленная производителем этого препарата (Новартис Фарма АГ, Швейцария), без учета надбавок и НДС. Она составила 36 000,00 руб. за 1 упаковку, содержащую 150 мг активного вещества.

Заложенные в расчеты цены на все сравниваемые препараты с учетом их формы выпуска приведены в таблице 2.

Методика клинко-экономического анализа применения рассматриваемых препаратов

Данные, взятые из проанализированных клинических исследований по эффективности биологических препаратов, а также рассчитанные ожидаемые затраты на их применение послужили основой для проведения клинко-экономического анализа методом «затраты-эффективность» [19].

В качестве критерия оценки эффективности для настоящего клинко-экономического анализа был выбран показатель «достижение клинического эффекта» на первичной конечной точке оценки эффективности терапии, основанный на рекомендациях Международной ассоциации по изучению АС – Ankylosing Spondylitis Assessment Study (ASAS). О достижении клинического эффекта судили согласно критериям ASAS: 20-процентное улучшение (ASAS 20) констатируется в случае положительной динамики трех показателей более чем на 20% и более чем на 10 единиц при условии, что оставшийся показатель не ухудшается более чем на 20% и более чем на 10 единиц [18].

В ходе исследования рассчитывались:

1) показатель соотношения «затраты/эффективность» (затраты на больного с достигнутым клиническим эффектом) для каждого из анализируемых биологических препаратов на момент достижения первичной конечной точки ASAS 20 и ответа ASAS 20 на лечение продолжительностью 2 года (по данным исследований [5, 15, 8, 16, 10, 17]); расчет проводился по формуле (1) [21]:

$$CER = DC/Ef \quad (1)$$

где:

CER (cost-effectiveness ratio) – соотношение «затраты/эффективность»; показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности (одного больного с достигнутым клиническим эффектом);

DC – прямые затраты (ожидаемые затраты на лекарственную терапию одного больного);

Ef – эффективность применения препарата (вероятность достижения клинического эффекта, а именно

– вероятность достижения ASAS 20 в первичной и вторичной точке оценки клинической эффективности).

2) показатель приращения эффективности затрат (инкрементное соотношение «затраты/эффективность») при достижении первичной конечной точки ASAS 20. Данный показатель рассчитывался для всех сравниваемых препаратов по сравнению с плацебо (по данным исследований [5, 15, 8, 16, 10, 17]); расчет проводился по формуле (2) [21]:

$$ICER = (DC_1 - DC_2)/(Ef_1 - Ef_2) \quad (2)$$

где:

ICER – показатель приращения эффективности затрат (инкрементный показатель «затраты/эффективность»); показывает, каких дополнительных затрат требует достижение одной дополнительной единицы эффективности при использовании препарата по сравнению с плацебо;

DC₁ – ожидаемые затраты на лекарственную терапию препаратом;

DC₂ – ожидаемые затраты на терапию плацебо;

Ef₁ – эффективность применения препарата (вероятность достижения клинического эффекта, а именно – вероятность достижения ASAS 20 в первичной и вторичной точке оценки клинической эффективности);

Ef₂ – эффективность применения плацебо (вероятность достижения клинического эффекта, а именно – вероятность достижения ASAS 20 в первичной и вторичной точке оценки клинической эффективности).

Следует отметить, что все приведенные исследования после 24 недель перестают быть рандомизированными, слепыми, плацебо-контролируемыми и превращаются в открытые, поскольку в долгосрочной перспективе пациенты становятся осведомлены о принимаемом препарате и его дозе. Как следствие, сведения об эффективности плацебо при долгосрочном наблюдении отсутствуют, и для целей расчета ICER на временном горизонте в 2 года данные об эффективности лечения в контрольной группе пациентов, получавшей плацебо, были приняты равными таковым в первичной конечной точке оценки эффективности.

Анализ чувствительности результатов расчетов к колебаниям цен на препараты

Приведенная в исследовании модель оценивает показатели «затраты/эффективность» курса лечения сравниваемыми препаратами при достижении определенных параметров клинической эффективности. Зависимость, описывающая модель «затраты-эффективность», является линейной функцией и оценивает изменение показателя «затраты/эффективность» при изменениях цены на препарат.

Для поиска минимальной равновесной цены препарата секукинумаб, превышение которой приведет к превышению инкрементного показателя «затраты/эффективность» относительно препаратов сравнения,

проводился поиск точек пересечения функций, в которых значения ICER сравниваемых препаратов становились равными. По схожей методике определялась минимальная равновесная цена препарата секукинумаб, при которой затраты на 2-летний курс терапии сравниваемыми препаратами были равны.

Анализ чувствительности по предложенной методике проводился отдельно для вторичной точки оценки устойчивого эффекта ASAS 20 за период в 2 года и отдельно для затрат на 2-летний курс терапии препаратами сравнения.

Для построения модели и анализа чувствительности использовалась программа EXCEL из пакета Microsoft Office.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как было отмечено выше, прямых сравнительных исследований рассматриваемых препаратов на сегодняшний день не проводилось. В связи с этим, а также с целью возможного использования данных по эффективности для клинико-экономических расчетов был проведен поиск наиболее сопоставимых между собой клини-

неделе для препаратов адалимумаб, этанерцепт и цертолизумаб пэгол, что соответствует срокам оценки эффективности в клинических исследованиях [5, 15, 8, 16, 10, 17].

В исследованиях секукинумаба при AC (MEASURE 1 и 2) включались как пациенты, ранее получавшие, так и не получавшие ингибиторы ФНО- α . Учитывая, что данные по ингибиторам ФНО- α , использованные в нашем анализе, получены на популяции пациентов, ранее не получавших ГИБП, данные по секукинумабу были взяты из такой же субпопуляции пациентов¹ [5].

Все использованные клинические исследования являются сравнительными, рандомизированными, плацебо контролируемые. Данные по частоте достижения ASAS 20 в первичной конечной точке оценки эффективности приведены в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что вероятность достижения пациентом ASAS 20 в первичной конечной точке (12 – 24 недели) у всех препаратов сопоставима. При этом имеются различия в вероятности достижения эффекта на фоне плацебо: от 0,192 до 0,383, в связи с чем сравнивать эффективность ГИБП друг с другом

Таблица 3. Данные по частоте достижения ASAS 20 при лечении различными ГИБП

№ п/п	МНН	ТН	Первичная конечная точка оценки ASAS 20, нед.	Вероятность достижения ASAS 20, первичная точка оценки	Источник
1	Секукинумаб	Козэнтикс	16	0,682	[5]
	Плацебо (секукинумаб)			0,311	
2	Адалимумаб	Хумира®	12	0,582	[10]
	Плацебо (адалимумаб)			0,206	
3	Инфликсимаб	Ремикейд®	24	0,612	[17]
	Плацебо (инфликсимаб)			0,192	
4	Этанерцепт	Энбрел®	12	0,59	[15]
	Плацебо (этанерцепт)			0,28	
5	Голимумаб	Симпони®	14	0,594	[8]
	Плацебо (голимумаб)			0,218	
6	Цертолизумаб пэгол	Симзия®	12	0,636	[16]
	Плацебо (цертолизумаб пэгол)			0,383	

ческих исследований рассматриваемых биологических препаратов. Из отобранных для проведения настоящего анализа исследований были взяты данные по эффективности биологических препаратов (достижение ASAS 20 в первичной точке оценки эффективности лечения, т. е. на 12-й, 14-й, 16-й или 24-й неделе лечения в зависимости от исследования, и во вторичной точке оценки эффективности лечения, т. е. на этапе 2 года).

Для клинико-экономического анализа в первичной точке нами были использованы результаты оценки эффективности на 16-й неделе для препарата секукинумаб, 24-й неделе для препарата инфликсимаб, 14-й неделе для препарата голимумаб и 12-й

без прямого сравнения некорректно. Тем не менее, можно определить приращение эффекта на каждом препарате как разницу эффектов от применения препарата и плацебо (рис. 1); это приращение эффекта в дальнейшем использовалось для расчета ICER.

В других публикациях клинических исследований для всех сравниваемых препаратов (кроме секукинумаба, результаты 2-летнего наблюдения которого пока не опубликованы в открытых источниках) была также приведена информация относительно доли пациентов

¹ Сведения о препарате секукинумаб были предоставлены компанией-производителем.



Рис. 1. Приращение эффекта ASAS 20 при терапии генно-инженерными биологическими препаратами в сравнении с плацебо.

Таблица 4. Данные об устойчивом ответе ASAS 20 при терапии сравниваемыми препаратами в течение 2 лет

№ пп	МНН	ТН	Продолжительность курса, нед.	Вероятность достижения ASAS 20 за период в 2 года	Источник
1	Секукинумаб	Козэнтикс	104	0,86	Неопубликованные данные, предоставлены компанией-производителем
	Плацебо (секукинумаб)			0,284	[5]
2	Адалимумаб	Хумира®	104	0,645	[9]
	Плацебо (адалимумаб)			0,206	[10]
3	Инфликсимаб	Ремикейд®	96	0,739	[3]
	Плацебо (инфликсимаб)			0,192	[17]
4	Этанерцепт	Энбрел®	96	0,74	[23]
	Плацебо (этанерцепт)			0,28	[15]
5	Голимумаб	Симпони®	104	0,601	[22]
	Плацебо (голимумаб)			0,218	[8]
6	Цертолизумаб пэгол	Симзия®	96	0,628	[24]
	Плацебо (цертолизумаб пэгол)			0,383	[16]

Примечание. Было принято, что значения эффективности при применении плацебо равны полученным в плацебо-контролируемых исследованиях на сроках 12-24 недели.

с ответом ASAS 20 на лечение длительностью около 2 лет (104 недели для препаратов адалимумаб и голимумаб, и 96 недель для препаратов инфликсимаб, этанерцепт и цертолизумаб пэгол) (табл. 3) [3, 22, 23, 24, 9]. В связи с тем, что в настоящее время исследование MEASURE 2 не завершено, окончательные данные по достижению ответа ASAS20 на 104-й неделе при подкожной нагрузочной дозе не опубликованы. В двух регистрационных плацебо-контролируемых исследованиях (MEASURE 1 и MEASURE 2) схожий ответ ASAS 20 (первичная конечная точка) был достигнут у пациентов в обеих группах, получавших секукинумаб: в исследовании MEASURE 1 нагрузочную (150 мг) дозу препарата вводили внутривенно с последующим переходом на поддерживающую до-

зировку (150 или 75 мг подкожно), а в исследовании MEASURE 2 использовались только подкожные инъекции секукинумаба в дозе 150 мг [12]. Это показывает, что, несмотря на более интенсивное воздействие исследуемого препарата за счет введения нагрузочной дозы внутривенно в начале исследования, увеличение эффективности в сравнении со схемой введения нагрузочной дозы подкожно отсутствует. Исходя из этого, в модели принято допущение, что для оценки эффекта во вторичной конечной точке (104 недели) можно использовать данные по достижению ответа ASAS 20 для внутривенной нагрузочной дозы².

² Сведения об эффективности секукинумаба на 104-й неделе были предоставлены компанией-производителем.

Как и в случае оценки эффекта на 12-24-й неделях, изучаемые препараты не показывают явно выраженных различий в эффективности в сравнении друг с другом, хотя разброс значений в долгосрочном периоде несколько больше.

Анализ затрат и анализ «затраты-эффективность» для препаратов сравнения при лечении АС

В таблице 5 представлен расчет ожидаемых затрат на препараты сравнения в зависимости от длительности их применения, измеряемой до достижения первичной точки оценки ASAS 20. Затраты на секукинумаб за этот временной период превышали затраты на адалимумаб, этанерцепт, голимумаб и цертолизумаб пэгол, но были намного ниже затрат на инфликсимаб.

Показатели «затраты/эффективность» (CER) и показатели приращения эффективности затрат (ICER) для всех рассматриваемых препаратов по сравнению с плацебо, определяемые в первичной точке оценки

клинической эффективности, представлены в таблице 6. Показатель «затраты/эффективность» у препарата секукинумаб в первичной конечной точке оценки ASAS 20 ниже, чем у инфликсимаба, но превышает показатели CER у остальных сравниваемых препаратов – адалимумаба, этанерцепта, голимумаба и цертолизумаба пэгол. Данный результат обусловлен применением нагрузочной дозы секукинумаба, которая вводится пациенту в первый месяц терапии, и фактически большая часть расходов на препарат производится в начальные 12 недель лечения. Показатель приращения эффективности затрат для секукинумаба тоже высок, что обусловлено высокими расходами на препарат и сопоставимыми показателями эффективности в сравнении с остальными препаратами.

Расчет стоимости лечения препаратами сравнения до момента достижения вторичной точки оценки эффективности лечения (96-104 недели) приведен в таблице 7. Общая стоимость двухлетней терапии, после которой оценивался клинический эффект, у

Таблица 5. Стоимость терапии препаратами сравнения за период до достижения первичной конечной точки оценки их эффективности

МНН	Первичная точка оценки ASAS 20, нед.	Число введений препарата до первичной конечной точки	Расход препарата на 1 введение, число упаковок	Стоимость одного введения препарата, руб.	Стоимость лечения до первичной конечной точки оценки ASAS 20, руб.
Секукинумаб	16	8	1	36 000,00	288 000,00
Адалимумаб	12	6	0,5	34 000,00	204 000,00
Инфликсимаб	24	6	4	174 097,64	1 044 585,84
Этанерцепт	12	12	0,25	10 775,90	129 310,77
Голимумаб	14	4	1	61 022,49	244 089,96
Цертолизумаб пэгол	12	5	1	51 741,32	258 706,60

Таблица 6. Клинико-экономический анализ применения препаратов секукинумаб, адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, цертолизумаб пэгол и этанерцепт по сравнению с плацебо при достижении первичной точки оценки клинической эффективности

МНН	Первичная конечная точка оценки ASAS 20, нед.	Вероятность достижения ASAS 20 в первичной точке оценки	Стоимость лечения до достижения первичной конечной точки оценки	CER на момент достижения первичной конечной точки оценки, руб. на пациента с достигнутым ASAS 20	ICER на момент достижения первичной конечной точки оценки, руб. на пациента с достигнутым ASAS 20
Секукинумаб	16	0,682	288 000,00	422 287,39	776 280,32
Плацебо		0,311			
Адалимумаб	12	0,582	204 000,00	350 515,46	542 553,19
Плацебо		0,206			
Инфликсимаб	24	0,612	1 044 585,84	1 706 839,61	2 487 109,14
Плацебо		0,192			
Этанерцепт	12	0,59	129 310,77	219 170,80	417 131,52
Плацебо		0,28			
Голимумаб	14	0,594	244 089,96	410 925,86	649 175,43
Плацебо		0,218			
Цертолизумаб пэгол	12	0,636	258 706,60	406 771,38	1 022 555,73
Плацебо		0,383			

Таблица 7. Стоимость лечения препаратами сравнения за период до вторичной конечной точки оценки ASAS 20 (2 года)

МНН	Продолжительность лечения, нед.	Количество введений за период лечения	Расход препарата на одно введение, число упаковок	Дозировка одного введения, мг	Стоимость одного введения, руб.	Стоимость лечения до вторичной конечной точки оценки ASAS 20, руб.
Секуинумаб	104	30	1	150	36 000,00	1 080 000,00
Адалимумаб	104	52	0,5	40	34 000,00	1 768 000,00
Инфликсимаб	96	18	4	350	174 097,64	3 133 757,52
Этанерцепт	96	96	0,25	50	10 775,90	1 034 486,16
Голимумаб	104	26	1	50	61 022,49	1 586 584,74
Цертолизумаб Пэгол	96	27	1	400	51 741,32	1 397 015,64

Таблица 8. Показатели «затраты/эффективность» (CER) и приращения эффективности затрат (ICER) для сравниваемых препаратов за 2 года терапии

МНН	Продолжительность терапии, нед.	Вероятность достижения ASAS20	Стоимость терапии, руб.	CER руб. на пациента с достигнутым ASAS 20	ICER руб. на пациента с достигнутым ASAS 20
Секуинумаб	104	0,86*	1 080 000,00	1 255 813,95	1 875 000,00
Плацебо (секуинумаб)		0,284	–	–	–
Адалимумаб	104	0,645	1 768 000,00	2 741 085,27	4 027 334,85
Плацебо (адалимумаб)		0,206	–	–	–
Инфликсимаб	96	0,739	3 133 757,52	4 240 537,92	5 728 989,98
Плацебо (инфликсимаб)		0,192	–	–	–
Этанерцепт	96	0,74	1 034 486,16	1 397 954,27	2 248 882,96
Плацебо (этанерцепт)		0,28	–	–	–
Голимумаб	104	0,601	1 586 584,74	2 639 908,05	4 142 518,90
Плацебо (голимумаб)		0,218	–	–	–
Цертолизумаб пэгол	96	0,628	1 397 015,64	2 224 547,20	5 702 104,65
Плацебо (цертолизумаб пэгол)		0,383	–	–	–

* Неопубликованные данные, предоставлены компанией-производителем.

Таблица 9. Стоимость 2-летней терапии препаратами сравнения

МНН	Продолжительность терапии, нед.	Количество введений	Расход препарата на одно введение, число упаковок	Дозировка одного введения, мг	Стоимость одного введения, руб.	Стоимость 2 лет терапии, руб.
Секуинумаб	104	30	1	150	36 000,00	1 080 000,00
Адалимумаб	104	52	0,5	40	34 000,00	1 768 000,00
Инфликсимаб	104	19	4	350	174 097,64	3 307 855,16
Этанерцепт	104	104	0,25	50	10 775,90	1 120 693,34
Голимумаб	104	26	1	50	61 022,49	1 586 584,74
Цертолизумаб пэгол	104	29	1	400	51 741,32	1 500 498,28

препарата секуинумаб одна из самых низких среди сравниваемых препаратов. Таким образом, секуинумаб, применяемый в течение 2 лет, имеет самый благоприятный (наименьший) показатель «затраты/эффективность» (CER). Значение инкрементного показателя «затраты/эффективность» (ICER), рассчитанного с учетом устойчивого эффекта ASAS 20

по итогам 2 лет лечения, для препарата секуинумаб в сравнении с плацебо ниже, чем для всех других ГИБП (табл. 8).

Для корректного сравнения стоимости терапии исследуемыми препаратами затраты были пересчитаны на одинаковую длительность лечения в 104 недели (2 года). Анализ затрат на лекарственную тера-

пию препаратами сравнения целесообразно проводить именно на долгосрочном (как минимум двухгодичном) промежутке, так как некоторые препараты (секукинумаб, инфликсимаб и цертолизумаб пэгол) имеют обязательную нагрузочную дозу, что увеличивает расходы в первый год лечения, тогда как на втором и последующих годах пациент получает уже поддерживающую терапию. Таким образом, при использовании секукинумаба годовая стоимость лечения, начиная со второго года, ниже, чем в первый год терапии.

Минимальная стоимость 2-летнего лечения отмечается при применении секукинумаба: 1,08 млн руб., в то время как применение остальных препаратов требует расходов от 1,12 до 3,3 млн руб. на одного больного за 2 года (табл. 9).

АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Максимальная равновесная цена препарата секукинумаб, при которой инкрементные показатели «затраты/эффективность» во вторичной точке оценки ответа ASAS 20 у сравниваемых препаратов равны, составляет:

- в сравнении с препаратом адалимумаб – 77 324,83 руб.,
- в сравнении с препаратом инфликсимаб – 109 996,61 руб.,
- в сравнении с препаратом этанерцепт – 43 178,55 руб.,
- в сравнении с препаратом голимумаб – 79 536,36 руб.,
- в сравнении с препаратом цертолизумаб пэгол – 109 480,41 руб.

Максимальная равновесная цена препарата секукинумаб, при которой затраты на 2-летнюю терапию становятся равными затратам на препарат сравнения, составляет:

- в сравнении с препаратом адалимумаб – 58 933,33 руб.,
- в сравнении с препаратом инфликсимаб – 110 261,84 руб.,
- в сравнении с препаратом этанерцепт – 37 356,44 руб.,
- в сравнении с препаратом голимумаб – 52 886,16 руб.,
- в сравнении с препаратом цертолизумаб пэгол – 50 016,61 руб.

Предложенная производителем цена препарата секукинумаб оказалась ниже максимальной равновесной цены во вторичной точке оценки ответа ASAS 20 и для 2-летнего лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование показало, что новый препарат секукинумаб, продемонстрировавший, по дан-

ным РКИ и долгосрочного открытого наблюдения, высокую клиническую эффективность при АС, характеризуется наименьшими затратами и наименьшими показателями соотношения «затраты/эффект» и приращения эффективности затрат по отношению к плацебо в сравнении с другими ГИБП, если учитывать период лечения в 2 года. Такой временной период для анализа представляется обоснованным ввиду необходимости длительного, многолетнего лечения больных АС биологическими препаратами. Для некоторых препаратов уже доступны данные 5-летних наблюдений, однако секукинумаб – новый препарат, и для него на настоящий момент известна 2-летняя эффективность, что и послужило причиной выбора такого временного горизонта расчетов в нашем исследовании.

Мы не оценивали других затрат кроме расходов на сами ГИБП, поскольку при существующих нормах финансирования и тарифах на оказание медицинской помощи в РФ эти препараты являются наиболее ресурсоемким элементом лечения. Включение в анализ других расходов (например, на пребывание в дневном стационаре в случае применения инфликсимаба, который должен вводиться под наблюдением врача) не может изменить выявленной закономерности.

Мы также не учитывали затраты на коррекцию нежелательных явлений (НЯ). Несколько мета-анализов [25, 26, 27], посвященных оценке ингибиторов ФНО- α при АС, не показали существенных различий в безопасности сравнивавшихся препаратов. Серьезные НЯ, связанные с применением ГИБП, одинаковы и встречаются редко. Те же мета-анализы не выявили и статистически значимых различий в эффективности разных ГИБП, что в настоящее время позволяет говорить о равной вероятности достижения эффекта при назначении показанных для лечения АС препаратов этой группы. На момент проведения данного исследования мета-анализов, включавших секукинумаб, не было опубликовано.

Выбранный нами подход к проведению анализа «затраты-эффективность» – один из возможных, когда предстоит сравнить несколько вариантов лечения: мы провели сравнение и рассчитали ICER для каждого из препаратов против плацебо. Альтернативным вариантом могло бы стать не прямое сравнение с последующим выбором метода клинико-экономического анализа (минимизации затрат, если различий в эффективности не было бы обнаружено, или «затраты-эффективность» при наличии различий) но у непрямого сравнения есть свои ограничения, формирующиеся за счет различий в популяциях пациентов и дизайнах разных исследований. По мере накопления данных об эффективности секукинумаба в сравнении с другими ГИБП может быть выполнено новое клинико-экономическое исследование.

Других опубликованных клинико-экономических исследований секукиумаба в сравнении с альтернативными ГИБП, используемыми при АС, мы не обнаружили; по-видимому, наша работа представляет собой первый опыт такой оценки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение препарата секукиумаб у пациентов с АС клинически и экономически оправдано, поскольку при высокой клинической эффективности требует наименьших затрат на 2 года терапии и характеризуется самым низким инкрементным показателем «затраты/эффективность» по сравнению с плацебо среди рассматриваемых ГИБП (включая адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, цертолизумаб пегол и этанерцепт).

Проведенный анализ чувствительности показывает, что предложенная производителем предельная цена препарата секукиумаб близка к максимальной равновесной цене, обеспечивающей его экономическое преимущество в сравнении с этанерцептом, но существенно ниже максимальной равновесной цены, обеспечивающей его экономическое преимущество в сравнении с другими ГИБП, показанными к применению при АС.

ЛИТЕРАТУРА

- Агабабова Э. Р. Анкилозирующий спондилоартрит. Российский медицинский журнал. 1999; 6: 38–42.
- Braun J., Van den Berg R., Baraliakos X., et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun; 70(6): 896–904.
- Braun J., Deodhar A., Dijkmans B., et al. Efficacy and safety of Infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. *Arthritis Care & Research.* 2008; 59(9): 1270–1278.
- Эрдес Ш. Ф. Лечение анкилозирующего спондилита. URL: <http://www.rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>.
- Baeten D., Braun J., Sieper J. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: 2-year efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Oral poster presented at the 2015 ACR. ARHP Annual Meeting, San Francisco, USA, November. Vol. 10.
- Gossec L., Smolen J., Gaujoux-Viala C. European League Against Rheumatism. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jan; 71(1): 4–12.
- Gossec L., Smolen J., Gaujoux-Viala C., et al. European League Against Rheumatism. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 4–12.
- Inman R., Davis J., Heijde D., et al. Efficacy and safety of Golimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis & Rheumatism.* 2008; 58(11): 3402–3412.
- Van der Heijde D., Schiff M., Sieper J., et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(6): 922–929.
- Van der Heijde D., Kivitz A., Schiff M., et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results

- of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism.* 2006; 54(7): 2136–2146.
- Рудакова А. В. Фармакоэкономические аспекты применения биологических препаратов в терапии ревматоидного артрита. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2012; 2(8): 30–33.
 - Baeten D., Sieper J., Braun J. et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *New England Journal of Medicine.* 2015; 373(26): 2534–2548.
 - Приказ Минздрава России от 09.11.2012 № 866н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при анкилозирующем спондилите, псориатическом артрите, других спондилоартритах» (Зарегистрировано в Минюсте России 30.01.2013 № 26753).
 - Общероссийская общественная организация Ассоциация ревматологов России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (Болезнь Бехтерева). Москва. 2013; 21 с.
 - Davis J., Van Der Heijde D., Braun J., et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (Etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis & Rheumatism.* 2003; 48(11): 3230–3236.
 - Landewé R., Braun J., Deodhar A., et al. Efficacy of Certolizumab Pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(1): 39–47.
 - Van der Heijde D., Dijkmans B., Geusens P., et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis & Rheumatism.* 2005; 52(2): 582–591.
 - Государственный реестр предельных отпускных цен. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (данные на 24.03.2016).
 - Сура М. В., Авксентьева М. В., Омеляновский В. В. и др. Клинико-экономический анализ применения устекинумаба (Стелара) у пациентов с тяжелой степенью псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2011; 3: 63–70.
 - Бондаренко Е. А., Шилова Л. Н., Грехов Р. А и др. Биофункциональное управление в комплексном лечении больных анкилозирующим спондилоартритом. *ДОКТОР.РУ.* 2013; 6: 46–49.
 - Клинико-экономический анализ. Под ред. П. А. Воробьева. М: Ньюдиамед. 2008; 778 с.
 - Braun J., Deodhar A., Inman R., et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(5): 661–667.
 - Davis J., Van der Heijde D., Braun J., et al. Sustained durability and tolerability of Etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(11): 1557–1562.
 - Sieper J., Landewe R., Rudwaleit M., et al. Effect of Certolizumab Pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: Results from a phase III randomized trial. *Arthritis & Rheumatology.* 2015; 67(3): 668–677.
 - de Avila Machado M., Barbosa M., Almeida A., et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatology International.* 2013; 33(9): 2199–2213.
 - Scowling J., Maxwell L., Beardmore J., et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; Vol. 4.
 - Shu T., Chen G., Rung L., et al. Indirect comparison of anti-TNF- α agents for active ankylosing spondylitis: mixed treatment comparison of randomized controlled trials. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2012; 31(5): 717–722.

REFERENCES

- Agababova E. R. Ankylosing spondylitis. *Russian medical journal.* 1999; 6: 38–42.

2. Braun J., Van den Berg R., Baraliakos X., et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun; 70(6): 896–904.
3. Braun J., Deodhar A., Dijkmans B., et al. Efficacy and safety of Infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. *Arthritis Care & Research.* 2008; 59(9): 1270–1278.
4. Erdes Sh. F. Treatment of ankylosing spondylitis. URL: <http://www.rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>.
5. Baeten, D., Braun, J., Sieper J. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: 2-year efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Oral poster presented at the 2015 ACR. ARHP Annual Meeting, San Francisco, USA, November. Vol.10.
6. Gossec L., Smolen J., Gaujoux-Viala C. European League Against Rheumatism. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jan; 71(1): 4–12.
7. Gossec L., Smolen J., Gaujoux-Viala C., et al. European League Against Rheumatism. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 4–12.
8. Inman R., Davis J., Heijde D., et al. Efficacy and safety of Golimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis & Rheumatism.* 2008; 58(11): 3402–3412.
9. Van der Heijde D., Schiff M., Sieper J., et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(6): 922–929.
10. Van der Heijde D., Kivitz A., Schiff M., et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism.* 2006; 54(7): 2136–2146.
11. Rudakova A. V. Pharmacoeconomic Aspects of Biologic Treatments for Rheumatoid Arthritis. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2012; 2(8): 30–33.
12. Baeten D., Sieper J., Braun J. et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *New England Journal of Medicine.* 2015; 373(26): 2534–2548.
13. The order of the MoH of Russia from 09.11.2012 № 866n «On approval of the standard of primary health care in ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis» (Registered in Ministry of justice of Russia 30.01.2013 № 26753).
14. All-Russian public organization Association of rheumatologists. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of ankylosing spondylitis (Bechterew's Disease). Moscow. 2013; 21 pp.
15. Davis J., Van Der Heijde D., Braun J., et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (Etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis & Rheumatism.* 2003; 48(11): 3230–3236.
16. Landewé R., Braun J., Deodhar A., et al. Efficacy of Certolizumab Pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(1): 39–47.
17. Van der Heijde D., Dijkmans B., Geusens P., et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis & Rheumatism.* 2005; 52(2): 582–591.
18. The state register of maximum sale prices. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (данные на 24.03.2016).
19. Sura M. V., Avxentyeva M. V., Omelyanovsky V. V., et al. Clinical and economic analysis of ustekinumab (Stelara®) in patients with severe psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2011; 3: 63–70.
20. Bondarenko E. A., Shilova L. N., Sin R. A., etc. Bifunctional management in complex treatment of patients with ankylosing spondylitis. *DOCTOR.RU.* 2013; 6: 46–49.
21. Clinical and economic analysis. Ed. by P. A. Vorobyov. M: Niw-diamed. 2008; 778 pp.
22. Braun J., Deodhar A., Inman R., et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(5): 661–667.
23. Davis J., Van der Heijde D., Braun J., et al. Sustained durability and tolerability of Etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(11): 1557–1562.
24. Sieper J., Landewe R., Rudwaleit M., et al. Effect of Certolizumab Pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: Results from a phase III randomized trial. *Arthritis & Rheumatology.* 2015; 67(3): 668–677.
25. Machado M.A., Barbosa M. M., Almeida A. M., et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatology International.* 2013; 33(9): 2199–2213.
26. Zochling J., Maxwell L., Beardmore J., et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; Vol. 4.
27. Shu T., Chen G., Rong L., et al. Indirect comparison of anti-TNF-α agents for active ankylosing spondylitis: mixed treatment comparison of randomized controlled trials. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2012; 31(5): 717–722.

Сведения об авторах:

Федяев Денис Валерьевич

научный сотрудник центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Минфина России

Адрес для переписки:

127006, Москва, Настасьинский пер., д.3, стр.2

Телефон: +7 (495) 699-8965

E-mail: denis.fedyayev@gmail.com

Деркач Елена Владимировна

ведущий научный сотрудник лаборатории оценки технологий в здравоохранении института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

119571, г. Москва, проспект Вернадского, 82, стр.1

Телефон: +7 (495) 545-0927

E-mail: evd@hta-rus.ru

Фролов Максим Юрьевич

доцент курса ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

400131, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1;

Телефон: +7 (902) 383-1020

E-mail: mufrolov66@gmail.com

Authors & Affiliations:

Fedyayev Denis Valeryevich

Researcher at the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of the Russian Federation

Address for correspondence:

Nastasyinskiy per., 3k2, Moscow, 127006, Russia

Tel.: +7 (495) 699-8965

E-mail: denis.fedyayev@gmail.com

Derkach Elena Vladimirovna

Leading Researcher at the Laboratory for Health Technology Assessment in the Institute for Applied Economic Research of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Candidate of Medical Sciences (PHD)

Address for correspondence:

Prospekt Vernadskogo, 82, str. 1, 119571, Moscow, Russia
Tel: +7 (499) 956-9528
E-mail: derelena@gmail.com

Frolov Maxim Yurievich

Assistant Professor (FUV module) of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy Department of Volgograd State Medical University, PHD (Candidate of Medical Sciences)

Address for correspondence:

400131, Volgograd, Pavshih borzov pl., 1, Russia
Tel: +7 (902) 383-1020
E-mail: mufrolov66@gmail.com

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. Статья включает результаты клинико-экономического исследования, проведенного при поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия). ООО «Новартис Фарма» (Россия) несет ответственность за содержание статьи и его соответствие результатам исследования.

ID 541369/HEOR/A4/07.16/2000

Фармакоэкономическое исследование применения препарата абиратерон для лечения больных с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

Н. А. Авксентьев^{1, 2}, Е. В. Деркач^{2, 3}

¹ Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов РФ, Москва, Россия

² Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Москва, Россия

³ АНО «Национальный центр по оценке технологий здравоохранения», Москва, Россия

Абиратерон – пероральный препарат для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (МКРПРЖ). В рандомизированных контролируемых исследованиях COU-AA-301 и COU-AA-302 доказано увеличение продолжительности жизни больных при использовании данного препарата как до, так и после химиотерапии, однако его широкое применение в России сдерживается высокой стоимостью. В настоящем исследовании проведена фармакоэкономическая оценка применения абиратерона при МКРПРЖ до начала химиотерапии в условиях российского здравоохранения. В модели спрогнозирована продолжительность жизни и стоимость оказания медицинской помощи больному МКРПРЖ при двух вариантах лечения: 1) последовательное применение абиратерона, доцетаксела и кабазитаксела; 2) последовательное применение доцетаксела и кабазитаксела (все препараты назначаются в комбинации с преднизолоном). Показано, что стоимость одного дополнительного месяца жизни при использовании первого варианта (с применением абиратерона) со вторым составляет 215 тыс. руб. Это ниже, чем аналогичный показатель для некоторых противоопухолевых препаратов, уже включенных в ряде субъектов РФ в перечни лекарственных препаратов, отпускаемых населению по рецептам врачей бесплатно. Таким образом, обеспечение пациентов с МКРПРЖ абиратероном за счет государственных средств следует считать экономически обоснованным.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (МКРПРЖ), абиратерон, перечни лекарственных препаратов, отпускаемых населению по региональной льготе.

54

Pharmacoeconomic Analysis of Abiraterone for Treatment of Patients with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer

N. A. Avxentyev^{1, 2}, E. V. Derkach^{2, 3}

¹ Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finances of Russian Federation, Moscow, Russia

² Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEP), Moscow, Russia

³ National Center for Health Technology Assessment, Moscow, Russia

Abiraterone is the oral drug indicated for treatment of patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer (MCRPC). COU-AA-301 and COU-AA-302 RCTs showed higher overall and progression-free survival for abiraterone both before and after the first line of chemotherapy compared to placebo. However, wide use of abiraterone is restrained in Russia due to its high cost. The aim of this study is the pharmacoeconomic evaluation of abiraterone used before chemotherapy in patients with MCRPC from Russian healthcare system perspective. Using Markov model we estimated life expectancy and costs for two therapy options: (1) consecutive use of abiraterone, docetaxel and cabazitaxel and (2) consecutive use of docetaxel and cabazitaxel (all regimens include prednisolone). Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was calculated for the 1st treatment option vs the second one and then compared with ICER for antineoplastic drugs that are already included in regional governments reimbursement programs (i. e. bevacizumab, trastuzumab, cetuximab and erlotinib). ICER for the 1st option with abiraterone is 215,000 rubles per month. Still it is less than for the drugs, already included in regional governmental reimbursement programs. Thus, inclusion of abiraterone into reimbursement programs is in line with current regional healthcare policies.

KEYWORDS: metastatic castrate-resistant prostate cancer, abiraterone, government drug reimbursement program.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) – важная медико-социальная проблема, занимающая второе место в

структуре онкологической заболеваемости мужчин в России (14,3% всех злокачественных новообразований в 2014 г.) и третье место – в структуре онкологи-

ческой смертности [1]. За десятилетний период произошел значительный рост (грубой) заболеваемости: если в 2004 г. она составляла 23 случая на 100 тыс. мужского населения, то в 2014 – уже 55 случаев [1]. Одновременно наблюдалось и увеличение смертности: с 2004 по 2014 гг. общий (грубый) коэффициент смертности от РПЖ вырос с 11,9 до 17 на 100 тыс. мужского населения [1].

Наиболее сложной клинической проблемой является лечение метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (мКРРПЖ), который и служит основной причиной смертности от РПЖ в целом. До недавнего времени возможности лечения мКРРПЖ были очень ограничены, однако сейчас доступны лекарственные препараты (ЛП), которые увеличивают продолжительность жизни таких больных. Согласно современным клиническим рекомендациям, в том числе рекомендациям RUSSCO [2], больным кастрационно-резистентным РПЖ показана химиотерапия или гормонотерапия на фоне проводимой кастрационной терапии. В качестве второй линии гормонотерапии при отсутствии у пациентов висцеральных метастазов, минимальных симптомах метастатического процесса и потенциальной гормоночувствительности (продолжительность предшествующей андрогенной депривации более 12 мес.) единственной из рекомендуемых RUSSCO опций является назначение абиратерона в комбинации с преднизолоном. После прогрессирования на фоне применения абиратерона в качестве первой линии химиотерапии целесообразно назначение доцетаксела в комбинации с преднизолоном. Наконец, при прогрессировании заболевания на фоне лечения доцетакселом возможно назначение кабазитаксела в комбинации с преднизолоном или – в качестве альтернативы данной опции – того же абиратерона. Эффективность применения упомянутых ЛП в случаях мКРРПЖ была доказана в рандомизированных контролируемых клинических испытаниях (РКИ) [3–5].

Стоимость современной лекарственной терапии мКРРПЖ достаточно высока [6], в связи с чем клинико-экономическое обоснование применения противоопухолевых препаратов с последующим их включением в перечни лекарств, финансируемых из государственного бюджета, является необходимым условием обеспечения доступности эффективного лечения для больных.

По данным РКИ, препарат абиратерон, назначенный как до, так и после химиотерапии, приводил не только к увеличению продолжительности жизни больных мКРРПЖ, но и к существенному уменьшению болевого синдрома [3]. С 2016 г. абиратерон входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [7]. Одним из достоинств

абиратерона является таблетированная форма и, соответственно, возможность перорального приема в амбулаторных условиях. Его доступность для больных может быть обеспечена при условии включения в перечни лекарственных препаратов, отпуск которых осуществляется гражданам бесплатно (за счет государственного – федерального или регионального – бюджета).

Ранее проводились отечественные фармакоэкономические исследования лекарственной терапии мКРРПЖ с применением абиратерона [8], однако комплексная клинико-экономическая целесообразность назначения абиратерона до химиотерапии в России не оценивалась.

Целью настоящего фармакоэкономического исследования являлось изучение клинико-экономической целесообразности применения абиратерона у больных мКРРПЖ до начала химиотерапии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Путем моделирования с использованием метода «затраты-эффективность» было проведено сравнение двух вариантов лекарственной терапии больного мКРРПЖ на протяжении времени его жизни, начиная с момента начала соответствующего лечения:

- последовательное применение абиратерона, доцетаксела и кабазитаксела (далее вариант 1, или абиратерон→доцетаксел→кабазитаксел);
- последовательное применение доцетаксела и кабазитаксела без применения абиратерона до химиотерапии (далее вариант 2, или доцетаксел→кабазитаксел).

Настоящее исследование было проведено в несколько этапов:

1. Проведенное на основе результатов клинических исследований моделирование выживаемости (длительности жизни после начала лечения) пациента с мКРРПЖ при последовательном применении абиратерона, доцетаксела и кабазитаксела (вариант 1) и при последовательном применении доцетаксела и кабазитаксела (вариант 2).

2. Расчет затрат на лечение пациента с мКРРПЖ при использовании вариантов терапии 1 и 2.

3. Анализ «затраты-эффективность» для экономической оценки применения абиратерона в лечении мКРРПЖ у пациентов, ранее не получавших химиотерапию (на основе результатов пп. 1 и 2).

4. Сопоставление инкрементного соотношения «затраты-эффективность» (стоимость месяца сохраненной жизни) при разных вариантах лечения – с абиратероном и без него; при этом использовались соответствующие соотношения, рассчитанные для ряда противоопухолевых препаратов, уже включенных в программы лекарственного обеспечения, финансируемые за счет государственного бюджета.

1. Моделирование выживаемости пациента с мКРРПЖ

Выживаемость пациентов с мКРРПЖ моделировалась на основе данных о медиане выживаемости больных, получающих лекарственную терапию абиратероном, доцетакселом и кабазитакселом. Источником данных служили РКИ рассматриваемых препаратов; их краткая характеристика приведена в таблице 1.

Приняв решение моделировать жизнь среднестатистического («медианного») пациента, мы предположили, что такой пациент находится на каждой стадии терапии в течение медианного времени (например, в течение медианной длительности терапии, медианного промежутка времени между линиями терапии и т. п.), после чего он может либо продолжить лечение, перейдя на следующую стадию, либо умереть. Вероятность смерти мы определяли исходя из кривых дожития Каплан-Майера; при этом было принято допущение, что смерть может наступить только в конце стадии. Хотя это допущение может показаться нереалистичным, оно соответствует определению «медианного» пациента, поскольку время нахождения такого пациента на каждой стадии, при условии дожития до нее, соответствует ее медианной длительности.

Для моделирования жизни медианного пациента были использованы данные по клинической эффективности ЛП, полученные в приведенных выше РКИ. Основой для моделирования служили вероятности дожития пациентов до медианного времени прогрессирования заболевания, определенные с помощью кривых общей выживаемости Каплан-Майера; для перевода данных о выживаемости пациентов из графического в табличный формат был использован программный продукт WebPlotDigitizer [9]. Указанные данные в последующем использовались нами для построения марковской модели, которая применялась для расчета длительности каждой из стадий для медианного пациента.

Стадии лечения в рамках первого варианта ведения пациентов (последовательное применение абиратерона, доцетаксела, кабазитаксела) приведены в таблице 2. В случае второго варианта лечения (последовательное применение доцетаксела, кабазитаксела) отсчет времени дожития пациентов начинали со стадии 3, при этом все входные параметры модели оставались прежними.

Графическое представление модели жизни пациента (модели Маркова) при использовании первого варианта лечения приведено на рисунке 1, при использовании второго варианта – на рисунке 2.

Таблица 1. Характеристика РКИ, результаты которых использовались для моделирования выживаемости пациентов с мКРРПЖ

Характеристика	РКИ		
	COU-AA-302 [3]	TAX327 [4]	РКИ TROPIC [5]
Популяция пациентов	1088 пациентов с мКРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию и имеющих ECOG ¹ статус 0 – 1	1006 пациентов с мКРРПЖ, ранее не получавших цитотоксическую терапию	755 пациентов с мКРРПЖ, у которых наблюдалась прогрессия заболевания после или во время применения доцетаксела
Дизайн исследования	Рандомизированное двойное слепое плацебо–контролируемое	Рандомизированное открытое	Рандомизированное открытое
Сравниваемые методы лечения	1. Абиратерон 1000 мг/сут. + преднизолон 10 мг/сут. (А + П) 2. Плацебо + преднизолон 10 мг/сут. (Пл + П)	1. Доцетаксел 75 мг/1 кв. м. поверхности тела 1 раз в 3 недели + преднизолон 10 мг/сут. (Д + П) 2. Доцетаксел 30 мг/1 кв. м. поверхности тела каждые 5 из 6 недель + преднизолон 10 мг/сут. (5Д + П) 3. Митоксантрон 12 мг/1 кв. м. поверхности тела 1 раз в 3 недели + преднизолон 10 мг/сут. (М + П)	1. Кабазитаксел 25 мг / 1 кв. м. поверхности тела 1 раз в 3 недели + преднизолон 10 мг/сут. (К + П) 2. Митоксантрон 12 мг/1 кв. м. поверхности тела 1 раз в 3 недели + преднизолон 10 мг/сут. (М + П)
Медиана дожития	А + П: 34,7 мес. Пл + П: 30,3 мес.	Д + П: 18,9 мес. 5Д + П: 17,4 мес. М + П: 16,5 мес.	К + П: 15,1 мес. М + П: 12,7 мес.
Длительность терапии	А + П: 13,8 мес. Пл + П: 8,3 мес.	Д + П: 9,5 циклов 5Д + П: 4 цикла М + П: 5 циклов	К + П: 6 циклов М + П: 4 цикла

Примечание: В таблице использованы следующие обозначения: А + П – Абиратерон 1000 мг/сут. + преднизолон 10 мг/сут.; Пл + П – Плацебо + преднизолон 10 мг/сут.; Д + П – Доцетаксел 75 мг/1 кв. м. поверхности тела 1 раз в 3 недели + преднизолон 10 мг/сут.; 5Д + П – Доцетаксел 30 мг/1 кв. м. поверхности тела каждые 5 из 6 недель + преднизолон 10 мг/сут.; М + П – Митоксантрон 12 мг/1 кв. м. поверхности тела 1 раз в 3 недели + преднизолон 10 мг/сут.; К + П – Кабазитаксел 25 мг/1 кв. м. поверхности тела 1 раз в 3 недели + преднизолон 10 мг/сут.

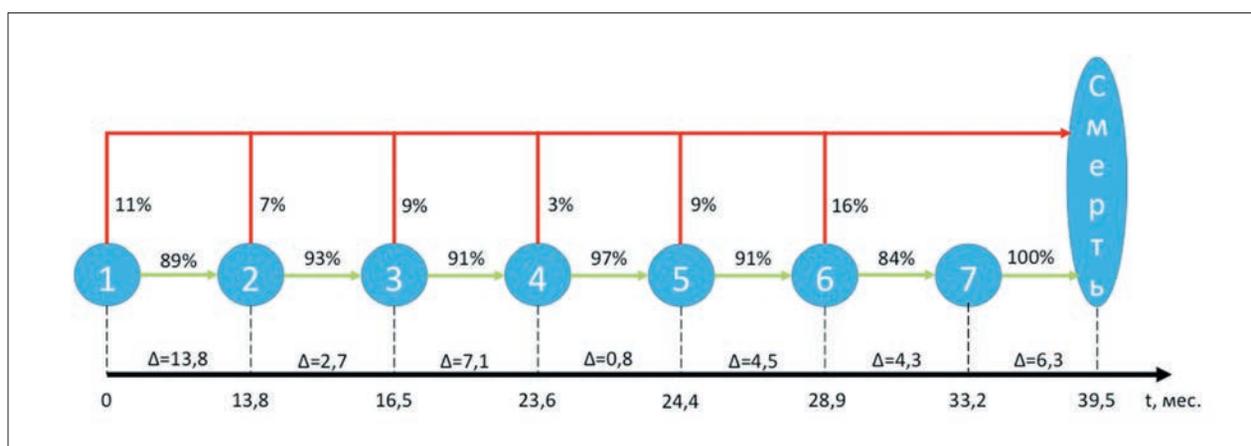
¹ Eastern Cooperative Oncology Group

Таблица 2. Стадии жизни пациента при использовании первого варианта лечения (абиратерон→доцетаксел→кабазитаксел)

№	Стадия	Длительность стадии (для доживших до нее), месяцы	% пациентов, умерших на данной стадии, от числа доживших до нее	Источник данных по длительности стадии	Источник данных по смертности
1.	Терапия абиратероном и преднизолоном (А + П)	13,8	11%	[3]	[3]
2.	Интервал между завершением лечения абиратероном и началом лечения доцетакселом	2,7	6,7%	[3], длительность рассчитана как разность между медианой радиографической прогрессии мКРРПЖ и медианой длительности лечения	[3]
3.	Терапия доцетакселом и преднизолоном (Д + П)	7,1	9,0%	[4]	[4]
4.	Интервал между завершением лечения доцетакселем и началом лечения кабазитакселом	0,8	3,3%	[5]	[4]
5.	Терапия кабазитакселом и преднизолоном (К + П)	4,5	9,0%	[5]	[5]
6.	Прогрессирование заболевания после отмены кабазитаксела	4,3	16,5%	[5], длительность рассчитана как разность между медианой до прогрессии и медианы длительности лечения	[5]
7.	Паллиативная помощь	6,3	100%	[5], длительность рассчитана как разность между медианой общей выживаемости и медианой до прогрессии	[5]

На основе данных о длительности стадий и вероятности дожития до их окончания (табл. 2) была рассчитана общая ожидаемая продолжительность жизни (выживаемость) медианного пациента с момента начала

лечения, в том числе длительность отдельных стадий. Формулы для расчета общей продолжительности жизни медианного пациента и продолжительности жизни на отдельных стадиях представлены в приложении.

**Рис. 1. Модель жизни пациента при использовании 1-го варианта лечения.**

Примечания.

1. Обозначения стадий: 1 – Терапия абиратероном и преднизолоном (А + П); 2 – Интервал между завершением лечения абиратероном и началом лечения доцетакселом; 3 – Терапия доцетакселом и преднизолоном (Д + П); 4 – Интервал между завершением лечения доцетакселем и началом лечения кабазитакселом; 5 – Терапия кабазитакселом и преднизолоном (К + П); 6 – Прогрессирование заболевания после отмены кабазитаксела; 7 – Паллиативная помощь.

2. Проценты отражают вероятность перехода между стадиями.

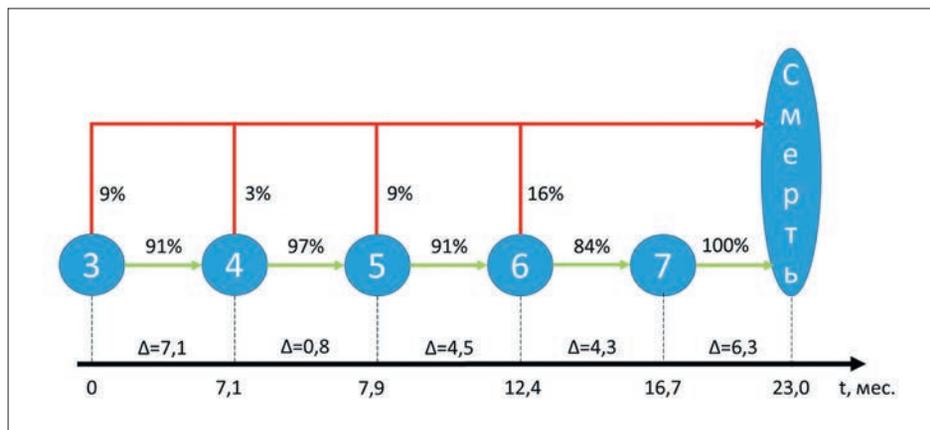


Рис. 2. Модель жизни пациента при использовании 2-го варианта лечения.

Примечания.

1. Обозначения стадий: 3 – Терапия доцетакселом и преднизолоном (Д + П); 4 – Интервал между завершением лечения доцетакселом началом лечения кабазитакселом; 5 – Терапия кабазитакселом и преднизолоном (К + П); 6 – Прогрессирование заболевания после отмены кабазитаксела; 7 – Паллиативная помощь.

2. Проценты отражают вероятность перехода между стадиями.

2. Расчет стоимости лечения пациентов с мКРРПЖ

На основе расчетных данных о длительности стадий была определена стоимость каждого из рассматриваемых вариантов терапии мКРРПЖ в расчете на одного медианного пациента. При этом учитывались затраты на следующие виды лечения:

- основная противоопухолевая лекарственная терапия (абиратерон, доцетаксел, кабазитаксел);
- лечение костных метастазов;
- лечение нежелательных явлений, возникающих на фоне терапии абиратероном и химиотерапии;
- премедикация перед проведением химиотерапии;
- купирование болевого синдрома;
- амбулаторное наблюдение за пациентом.

В исследовании использовались цены на лекарства (табл. 3) и медицинскую помощь по состоянию на 2016 г. (в соответствии с Программой государственных гарантий на 2016 г.).

Общая стоимость лекарственной терапии при использовании варианта j на стадии i препаратом l определялась исходя из соотношения (1):

$$MedDrugCost_{ji} = 30 \cdot X_{ji} \cdot \partial_{ji} \cdot DrugPrice_l, \quad (1)$$

где:

$MedDrugCost_{ji}$ – общая стоимость лекарственной терапии для медианного пациента при использовании варианта j на стадии i препаратом l ;

X_{ji} – длительность жизни медианного пациента на стадии i при использовании варианта j ;

∂_{ji} – режим применения (дозировка, мг/сутки) препарата l на стадии i при использовании варианта j в соответствии с таблицей 1;

$DrugPrice_l$ – цена 1 мг активного вещества лекарственного препарата l (табл. 3).

Для расчета стоимости лечения нежелательных явлений (НЯ), возникающих на фонотерапии абиратероном и химиотерапии, был проведен опрос практикующих специалистов-онкологов относительно условий лечения НЯ (амбулаторно, в условиях круглосуточного или дневного стационара). Для амбулаторных условий определялась лекарственная терапия и частота посещений врача-онколога. Учитывались НЯ, задокументированные в исследованиях [3–5].

Все НЯ были разделены на две группы: однократные (возникают только один раз в течение какой-то стадии) и продолжительные (соответствующая терапия проводится в течение всей стадии, на которой возникло данное явление). Ряд НЯ могут быть как однократными (в случае оказания стационарной помощи), так и продолжительными (при амбулаторном лечении). Разделение НЯ по указанному принципу обусловлено тем, что продолжительные НЯ требуют постоянного лечения на всём протяжении стадии, во время которой они возникли, тогда как лечение однократных НЯ осуществляется в течение фиксированного отрезка времени.

Затраты на стационарное лечение НЯ определялись на основе тарифов на законченный случай лече-

Таблица 3. Цены на лекарственные препараты, использованные в расчетах

Препарат, МНН	Упаковка	Цена упаковки, руб.	Источник данных
Абиратерон	Табл. 250 мг № 120	231 232,37	Средневзвешенная цена закупок, 2015
Доцетаксел	Концентрат для инфузий – 80 мг, 2,36 мл	24 204,20	Средневзвешенная цена закупок, 2015
Кабазитаксел	Конц. для инфузий 40 мг/1 мл; 1,5 мл	230 861,67	Средневзвешенная цена закупок 2015
Преднизолон	В ассортименте	0,14/мг	Средняя цена 1 мг в реестре предельных отпускных цен, 2015. Включает 10% НДС + 12,7% оптовая торговая надбавка

ния в соответствии с методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет

Таблица 4. Стоимость месяца лечения продолжительного нежелательного явления

Нежелательное явление	Стоимость в месяц, руб.
Астения (слабость)	40 281,82
Тошнота	7253,09
Рвота	6782,69
Гипокалиемия	1540,02
Артериальная гипертензия	1111,10

Таблица 5. Стоимость случая лечения однократного нежелательного явления, до полного купирования

Нежелательное явление	Стоимость, руб.
Нейтропения	145 117,61
Фебрильная нейтропения	57 905,23
Тромбоцитопения	18 829,05
Анемия	14 295,53
Боль в суставах	2927,10
Диарея (3 ст.)	9421,00
Диарея (4 ст.)	10 266,89
Одышка	1005,00
Усталость	1005,00
Рвота	1026,69
Отек	1062,15
Артериальная гипертензия	1600,20
Невропатия	14 156,17

средств обязательного медицинского страхования (ОМС) [10]. В стоимость лечения нейтропении, требующего, по мнению экспертов, существенных расходов на лекарственное обеспечение, которые не покрываются тарифами ОМС, дополнительно к тарифу были включены расходы на колониестимулирующие факторы.

Стоимость случая однократного НЯ и месяца лечения продолжительных НЯ представлена в таблицах 4 и 5.

Формулы для расчета затрат на НЯ на каждой стадии приведены в Приложении. Концептуально, методика расчета стоимости НЯ выглядит следующим образом. Прежде всего, для определения итоговой стоимости НЯ в разрезе стадий терапии была рассчитана стоимость лечения НЯ на одного пациента. Для этого частота НЯ, полученная в соответствующих РКИ, умножалась на стоимость лечения НЯ, указанную в таблицах 4 и 5; при этом для стадий, в которых пациенты принимают только преднизолон, частоты возникновения НЯ были приняты равными частотам НЯ при приеме плацебо и преднизолона, приведенным в исследовании [3]. Далее, для однократных НЯ вычислялась стоимость лечения НЯ в расчете на одного пациента и на один месяц каждой стадии лечения мКРР-ПЖ (длительность этих стадий определялась на основе данных, представленных в таблице 2, а для стадий, в которых пациенты принимают только преднизолон, она была принята равной 12,7 мес., что соответствует длительности приема плацебо и преднизолона в РКИ [3]). Для определения стоимости лечения НЯ на ка-

Таблица 6. Стоимость (руб.) месяца лечения НЯ в расчете на одного пациента для различных стадий лечения мКРРПЖ

Нежелательное явление	Абиратерон + преднизолон	Доцетаксел + преднизолон	Кабазитаксел + преднизолон	Только преднизолон
Нейтропения	84,13	6517,56	26 346,91	125,69
Фебрильная нейтропения	–	–	971,16	–
Тромбоцитопения	5,46	26,43	169,17	2,97
Анемия	20,72	100,32	333,95	19,14
Боль в суставах	3,82	–	7,01	4,38
Астения (слабость)	966,76	–	1845,80	1127,89
Диарея (3 ст.)	–	13,22	64,90	–
Диарея (4 ст.)	–	14,41	70,73	–
Одышка	1,75	4,23	3,01	1,82
Усталость	1,60	7,05	10,84	1,35
Тошнота	65,28	217,59	136,85	181,33
Рвота	377,14	138,54	132,28	192,18
Отек	4,54	–	–	0,84
Гипокалиемия	36,96	–	–	29,26
Гипертония	47,86	–	–	37,11
Невропатия	–	79,47	25,17	–
ИТОГО	1616,01	71 18,83	30 117,77	1723,94

ждой из стадий терапии основного заболевания была рассчитана суммарная стоимость месяца лечения всех НЯ, возникающих на данных стадиях (табл. 6.). Наконец, для каждого варианта терапии мКРППЖ итоговая сумма была умножена на соответствующую длительность стадии лечения медианного пациента.

Кроме того, в модели учитывалось, что, начиная с терапии доцетакселом, 100% пациентов получали терапию, направленную на купирование болевого синдрома (трамадол, морфин). Также учитывались расходы на премедикацию антигистаминными препаратами перед проведением химиотерапии (в условиях дневного стационара), расходы на лечение костных метастазов (золедроновая кислота 4 мг/1 раз в 3 нед.) и посещения врача-онколога для наблюдения за ходом лечения (3 раза в месяц, начиная с момента применения доцетаксела, и 1 раз в месяц на предшествующих стадиях).

3. Анализ «затраты-эффективность» применения препарата абиратерон у больных мКРППЖ

Для проведения анализа «затраты-эффективность» применения абиратерона было рассчитано соотношение ICER (англ. *incremental cost-effectiveness ratio*), отражающее стоимость дополнительного месяца жизни при исследуемой терапии по сравнению с терапией сравнения (в данном случае – по сравнению со вторым вариантом лечения мКРППЖ: последовательным применением доцетаксела и кабацитаксела). Расчет производился по формуле:

$$ICER_{abirateron} = \frac{MedTotalCost_{abirateron} - MedTotalCost_{alternative}}{X_{abirateron} - X_{alternative}}, \quad (2)$$

где:

$ICER_{abirateron}$ – соотношение «затраты/эффективность» при терапии абиратероном по сравнению с терапией без абиратерона;

$MedTotalCost_i$ – общие расходы на лечение медианного пациента с мКРППЖ с использованием соответствующего варианта лечения;

X_i – длительность жизни медианного пациента при использовании соответствующего варианта лечения.

4. Сопоставление инкрементного соотношения «затраты/эффективность» (стоимость года сохраненной жизни) для абиратерона с соответствующими соотношениями, рассчитанными для ряда онкологических препаратов, которые уже включены в программы лекарственного обеспечения, финансируемые из средств государственного бюджета

В таблице 7 приведены препараты, используемые для лечения злокачественных новообразований и уже включенные в ряде субъектов РФ в так называемые перечни региональной льготы, т. е. перечни лекарств, отпускаемых населению (в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний) при амбулаторном лечении по рецептам врачей бесплатно – за счет средств бюджетов субъектов РФ.

Расчет инкрементного соотношения «затраты/эффективность» для каждого препарата осуществ-

Таблица 7. Онкологические препараты, включенные в ряде субъектов РФ в перечни региональной льготы

Субъект РФ, источник	Бевацизумаб	Трастузумаб	Цетуксимаб	Эрлотиниб
Кемеровская область [11]	+	+	+	+
Ленинградская область [12]	+	+	-	+
Московская область [13]	+	+	+	+
Оренбургская область [14]	-	+	+	+
Приморский край [15]	+	+	+	+
Ярославская область [16]	+	+	+	+

Примечание: «+» - препарат включен в перечень региональной льготы; «-» - препарат отсутствует в перечне.

Таблица 8. Клинические исследования онкологических препаратов, включенных в перечни региональной льготы

Препарат	Клиническое исследование	Заболевание	Терапия	Терапия сравнения
Бевацизумаб	NO16966 [17]	Метастатический колоректальный рак (1-я линия)	Бевацизумаб + XELOX	XELOX
Трастузумаб	ToGA [18]	Распространенный рак желудка	Трастузумаб + капецитабин + фторурацил + цисплатин	Капецитабин + фторурацил + цисплатин
Цетуксимаб	EPIC [19]	Метастатический колоректальный рак (2-я линия)	FOLFIRI + цетуксимаб	FOLFIRI
Эрлотиниб	Ensuresstudy [20]	Метастатический немелкоклеточный рак легкого (1-я линия)	Эрлотиниб	Гемцитабин + цисплатин

Таблица 9. Эффективность онкологических препаратов, включенных в перечни региональной льготы. Данные РКИ

Препарат	Исследование	ОВ, мес.	ОВ терапии сравнения, мес.	ВБП (длительность применения), мес.	ВБП терапии сравнения, мес.
Бевацизумаб	NO16966 [17]	21,2	18,9	9,4	7,7
Трастузумаб	ToGA [18]	13,8	11,1	6,7	5,5
Цетуксимаб	EPIC [19]	10,7	10,0	4,0	2,6
Эрлотиниб	Ensurestudy [20]	26,3	25,5	11,0	5,5

Примечание: ОВ – общая выживаемость, ВБП – выживаемость без прогрессии.

лялся по формуле, аналогичной формуле (2), с использованием сведений из опубликованных клинических исследований (табл. 8). Затраты на применение препарата рассчитывались путем умножения стоимости дневной дозы на длительность применения, равную медиане времени до прогрессирования опухоли. Режим дозирования соответствовал режиму, применявшемуся в РКИ. Стоимость дневной дозы определялась исходя из предельной зарегистрированной цены производителя. Для оценки эффекта мы использовали разность между медианами общей выживаемости при применении рассматриваемых препаратов и соответствующих видов терапий сравнения (табл. 9).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным моделирования, при использовании абиратерона ожидаемая общая продолжительность жизни медианного (среднестатистического) пациента существенно больше, чем при альтернативном варианте лекарственной терапии: 32,4 против 19,5 месяцев; разность составляет 12,9 месяца в пользу варианта с абиратероном (рис. 3).

Общая величина и структура затрат на отдельных стадиях ведения пациентов при использовании рассматриваемых вариантов лечения представлена в таблице 10, распределение затрат во времени – в таблице 11. Общая стоимость ведения пациента в случае применения абиратерона составляет 5,4 млн рублей, а при выборе альтернативного варианта – 2,6 млн рублей. Однако на стадиях 3–7, следующих за переходом на применение доцетаксела (табл. 10), расходы на лечение в расчете на одного пациента при варианте 1 (с применением абиратерона) оказываются ниже, чем при варианте 2 (без абиратерона).

Основная доля затрат при обоих вариантах ведения больных с мКРРПЖ приходится на противоопухолевую лекарственную терапию – 85% в варианте с абиратероном и 64% в альтернативном варианте. При этом в варианте с абиратероном доля расходов на основное лекарственное обеспечение на первом этапе (т. е. фактически на абиратерон) во всех расходах на основное лекарственное обеспечение составляет около 70%. Доли других расходов: купирование болевого синдрома – 5 и 12% от всех расходов в варианте с абиратероном и в альтернативном варианте соответствен-

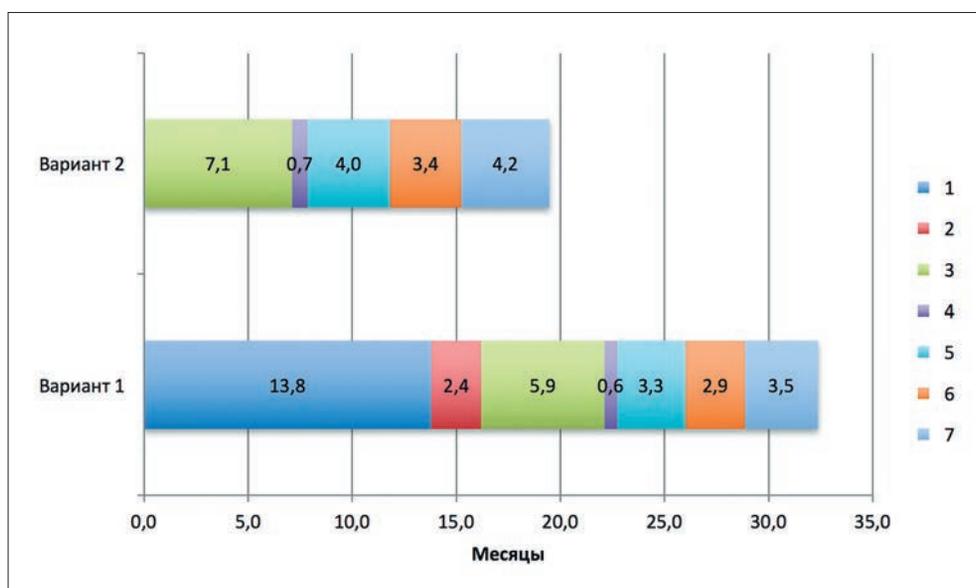


Рис. 3. Длительность жизни медианного пациента с момента начала лечения при разных его вариантах, мес.

Примечание. Обозначения стадий:

1 – Терапия абиратероном и преднизолоном (А + П); 2 – Интервал между завершением лечения абиратероном и началом лечения доцетакселом; 3 – Терапия доцетакселом и преднизолоном (Д + П); 4 – Интервал между завершением лечения доцетакселом и началом лечения кабазитакселом; 5 – Терапия кабазитакселом и преднизолоном (К + П); 6 – Прогрессирование заболевания после отмены кабазитаксела, 7 – Паллиативная помощь.

Таблица 10. Сравнение расходов (руб.) в расчете на 1 пациента при двух вариантах лечения и на разных его стадиях

№	Стадия	Абиратерон→доцетаксел→кабазитаксел (1-й вариант терапии)	Доцетаксел→кабазитаксел (2-й вариант терапии)	Разница в расходах между 1-м и 2-м вариантами терапии
1.	Терапия абиратероном и преднизолоном (А + П)	3 218 833	–	3 218 833
2.	Интервал между завершением лечения абиратероном и началом лечения доцетакселом	5105	–	5105
3.	Терапия доцетакселом и преднизолоном (Д + П)	581 248	700 299	–119 051
4.	Интервал между завершением лечения доцетакселем и началом лечения кабазитакселем	14 367	17 309	–2942
5.	Терапия кабазитакселем и преднизолоном (К + П)	1 269 083	1 529 016	–259 933
6.	Прогрессирование заболевания после отмены кабазитаксела	136 412	164 352	–27 940
7.	Паллиативная помощь	166 916	201 103	–34 187
Всего за стадии 3–7		2 168 026	2 612 079	–444 053
<i>Итого</i>		<i>5 391 964</i>	<i>2 612 079</i>	<i>2 779 885</i>

Таблица 11. Распределение стоимости лечения 1 пациента с МКРРПЖ во времени

Год	Абиратерон→доцетаксел→кабазитаксел	Доцетаксел→кабазитаксел	Разница
1-й	2 798 985	2 255 549	543 436
2-й	1 514 412	356 530	1 157 883
3-й	1 078 566	–	1 078 566
<i>Итого</i>	<i>5 391 964</i>	<i>2 612 079</i>	<i>2 779 885</i>

Таблица 12. Результаты анализа «затраты-эффективность»

Показатель	Абиратерон→доцетаксел→кабазитаксел	Доцетаксел→кабазитаксел	Разница
Затраты, руб.	5 391 964	2 612 079	2 779 885
Продолжительность жизни с момента начала лечения, мес.	32,4	19,5	12,9
Соотношение «затраты/эффективность», руб. на дополнительный месяц жизни	166 609	134 160	215 610*

Примечание: * - инкрементное соотношение «затраты/эффективность».

но, лечение метастазов в костях – 6 и 14%, лечение НЯ – 3 и 7%.

Инкрементное соотношение «затраты/эффективность» при применении абиратерона по сравнению с вариантом лечения без абиратерона составляет 215 тыс. рублей за дополнительно сохраненный месяц жизни (табл. 12).

Рассчитанные нами инкрементные соотношения «затраты/эффективность» для онкологических препаратов, уже включенных в ряд перечней региональной льготы, представлены в таблице 13.

Как видно, инкрементное соотношение «затраты/эффективность», рассчитанное по данным отдельных РКИ для ряда препаратов, уже включенных в региональную льготу, достигает 1,8 млн рублей за месяц.

Пример тому – использование цетуксимаба в сочетании с полихимиотерапией FOLFIRI в качестве терапии второй линии для лечения метастатического колоректального рака; в этом случае указанное соотношение является очень высоким в силу того, что данный вариант лечения увеличивает лишь выживаемость без прогрессирования, а не общую выживаемость. Аналогичная ситуация наблюдается при применении эрлотиниба для лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого в первой линии терапии: соотношение «затраты/эффективность» при данном варианте лечения составляет 1,4 млн рублей за месяц.

Препараты, позволяющие увеличивать общую выживаемость – бевацизумаб и трастузумаб, – характеризуются меньшим соотношением «затраты/эффектив-

Таблица 13. Анализ соотношения «затраты-эффективность» онкологических препаратов, уже включенных в перечень региональных льгот

Препарат	Терапия сравнения	Заболевание, линия терапии	Δ ОВ, мес.	Стоимость базовой терапии, руб./мес.	Стоимость терапии сравнения, руб./мес.	ICER, руб./мес.
Бевацизумаб + XELOX	XELOX	Метастатический колоректальный рак (1-я линия)	2,3	1 516 437	531 438	428 261
Трастузумаб + капецитабин + фторурацил + цисплатин	Капецитабин + фторурацил + цисплатин	Распространенный рак желудка	2,7	847 970	87 460	281 670
Цетуксимаб + FOLFIRI	FOLFIRI	Метастатический колоректальный рак (2-я линия)	0,7	1 438 000	119 147	1 884 076
Эрлотиниб	Гемцитабин + цисплатин	Метастатический немелкоклеточный рак легкого (1-я линия)	0,8	1 254 159	169 937	1 355 278

Примечание: ОВ – общая выживаемость

ность», но, тем не менее, оно все же выше, чем у абиратерона (табл. 13): 428 тыс. руб. за 1 месяц жизни у бевацизумаба при его использовании в комбинации со схемой XELOX для лечения метастатического колоректального рака в первой линии терапии и 281 тыс. руб. за 1 месяц жизни при применении трастузумаба в комбинации с капецитабином, фторурацилом и цисплатином для лечения распространенного рака желудка вместо такой же комбинации препаратов без трастузумаба.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе посредством моделирования был проведен фармакоэкономический анализ применения препарата абиратерон для лечения мКРРПЖ у пациентов, ранее не получавших химиотерапию. Продолжительность жизни среднестатистического пациента была рассчитана на основании сведений из трех РКИ, изучавших результаты применения абиратерона, доцетаксела и кабазитаксела. Необходимость такого подхода обусловлена тем, что не было обнаружено ни одного РКИ, где бы непосредственно сравнивалась продолжительность жизни пациентов, получавших интересующие нас последовательности терапии. Тем не менее, условия применения препаратов в РКИ соответствовали условиям модели (например, в РКИ кабазитаксела все пациенты ранее получали доцетаксел), что позволяет считать такой подход обоснованным.

Спрогнозированная продолжительность сохраненной жизни пациента с мКРРПЖ (32,4 мес. в варианте с использованием абиратерона и 19,5 мес. во втором варианте) оказалась близка к наблюдаемой в РКИ [3] и [4], в которых медианное время дожития после начала терапии абиратероном составило 34,7 месяца, а после начала терапии доцетакселом 1 раз в три недели – 18,9 месяцев, что свидетельствует в пользу валидности нашей модели.

Разница в затратах на сравниваемые варианты лечения складывается, главным образом, за счет достаточно длительного – благодаря значительному времени наличия РПЖ без прогрессирования – периода применения абиратерона. Затраты на последующих стадиях при первом варианте лечения несколько ниже, чем при втором, однако это не компенсирует полностью стоимость абиратерона. В результате инкрементное соотношение «затраты/эффективность» (по сравнению со схемой лечения без использования абиратерона) составило 215 тыс. рублей за месяц сохраненной жизни, что несколько меньше, но вполне сопоставимо с месячной стоимостью лекарственной терапии абиратероном – 231 тыс. рублей. Следует отметить, что эти месяцы больной проживает с высоким качеством жизни, как было продемонстрировано в РКИ [21].

Известно, что в РФ нет принятого, согласованного порога стоимости года сохраненной жизни или года качественной жизни, и это не позволяет однозначно трактовать результаты клинико-экономических исследований. В этих условиях анализ уже принятых решений о включении тех или иных препаратов в программы лекарственного обеспечения является ориентиром для определения целесообразности включения в те же программы новых препаратов. Мы рассчитали ориентировочную стоимость сохраненного месяца жизни для нескольких онкологических препаратов, уже включенных в перечни лекарств, отпускаемых населению по рецептам врача бесплатно – за счет средств бюджетов субъектов РФ. Для расчета стоимости мы использовали сведения из РКИ. В результате выявлено, что в отдельных клинических ситуациях стоимость месяца сохраненной жизни может многократно превышать таковую при использовании абиратерона. Следовательно, включение абиратерона в программы лекарственного обеспечения соответствует принципу

справедливости при обеспечении доступа к медицинской помощи.

Мы рассчитывали стоимость сохраненного месяца жизни по упрощенной схеме, только на основе цены препаратов, поскольку, как показывают многочисленные экономические исследования (в том числе и настоящее исследование), разница в затратах на современные онкологические препараты и традиционную противоопухолевую терапию образуется в основном именно за счет затрат на сами эти препараты. Мы не стали использовать в качестве ориентира проведенные другими авторами клинико-экономические исследования из-за существенных различий в методиках расчета затрат; соответственно, сравнивать сведения о затратах, полученные из разных источников, представлялось некорректным.

Нельзя не отметить, что в настоящее время в перечнях препаратов для амбулаторного лечения присутствуют лекарства, которые необходимо вводить пациентам в условиях медицинских организаций, что искажает идею амбулаторного лекарственного обеспечения. В то же время абиратерон – таблетированный лекарственный препарат для перорального применения, который может и должен применяться в амбулаторных условиях: это удобно для пациента и рационально для системы здравоохранения.

Наконец, следует учитывать, что в отличие от химиотерапии применение абиратерона потенциально позволяет продолжать пациентам вести активную трудовую жизнь, что, в свою очередь, приводит к сокращению социально-экономического бремени заболеваемости мКРРПЖ. Так, если предположить, что средний возраст пациентов, получающих абиратерон, составляет 60–65 лет, то в течение 13,8 месяцев (медианная длительность терапии абиратероном) 37,2% пациентов (уровень занятости в процентах от численности данной возрастной группы для мужчин, [22]) продолжают трудовую деятельность и произведут за указанное время 1,25 млн рублей ВВП каждый (ВВП на одного занятого в 2014 г. за 13,8 месяцев рассчитано на основе [22] и официальных уточненных данных об объеме ВВП за 2014 г.). С учетом того, что из 100 мужчин в возрасте 60–65 лет только 37 осуществляют трудовую деятельность, производство ВВП в расчете на группу из 100 пациентов с мКРРПЖ будет эквивалентно 46,6 млн рублей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение абиратерона в перечни лекарственных препаратов, отпускаемых населению бесплатно, следует считать обоснованным с клинико-экономической точки зрения. Противоопухолевые средства, применение которых характеризуется более высокой стоимостью в расчете на месяц сохраненной жизни, уже присутствуют в ряде перечней лекарственных препаратов, оплачиваемых из бюджетных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2016; 250 с.
2. Носов Д. А., Воробьев Н. А., Гладков О. А., Королева И. А., Матвеев В. Б., Русаков И. Г. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли. 2015; 4(s): 291–300.
3. Ryan C. J., Smith, M. R., Fizazi, K., Saad F., et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2015; 16(2): 152–160.
4. Tannock I. F., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351(15): 1502–1512.
5. de Bono J. S., Oudard S., Ozguroglu M., Hansen S., et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet*. 2010; 376(9747): 1147–1154.
6. Зеленова О. В. Стоимость лечения кастрат-резистентного рака предстательной железы современными лекарственными средствами. *Вестник Башкирского государственного медицинского университета*. 2013; № 1: 29–41.
7. Распоряжение Правительства Российской Федерации № 2724-р от 26.12.2015.
8. Рудакова А. В., Мешков Д. О., Мишугин С. В. Эффективность затрат на лечение абиратероном пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее получавших химиотерапию доцетакселом. *Онкоурология*. 2014; 10(3): 73–77.
9. WebPlotDigitizer. URL: <http://arohatgi.info/WebPlotDigitizer/app/>.
10. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.12.2015 г. № 11-9/10/2-7938 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».
11. Закон Кемеровской области № 137-03 от 29.12.2015 «Об утверждении территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год».
12. Постановление Правительства Ленинградской области № 524 от 30.12.2015 «О территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Ленинградской области на 2016 год».
13. Постановление Правительства Московской области № 1294/49 от 22.12.2015 «О Московской областной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи области на 2016 год».
14. Постановление Правительства Оренбургской области № 990-п от 24.12.2015 «Об утверждении территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам на территории Оренбургской области медицинской помощи на 2016 год».
15. Постановление Администрации Приморского края № 41-па от 29.01.2016 «О территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Приморском крае на 2016 год».
16. Постановление Правительства Ярославской области № 1457-п от 31.12.2015 «О территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания населению Ярославской области медицинской помощи на 2016 год».
17. Whyte S., Pandor A., Stevenson M., Rees A. Bevacizumab in combination with fluoropyrimidine-based chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technology Assessment*. 2010; 14(2): 47–53.
18. Bang Y. J., Van Cutsem E., Feyereislova A., Chung H. C., et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010; 376(9742): 687–697.
19. Sobrero A.F., Maurel J., Fehrenbacher L., Scheithauer W., et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine

- and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(14): 2311–2319.
20. Wu Y. L., Zhou C., Liam C. K., Wu G., et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Annals of Oncology*. 2015; 26(9): 1883–1889.
 21. Basch E., Autio K., Ryan C. J., Mulders P., et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013; 14(12): 1193–1199.
 22. Труд и занятость в России. 2015: Стат. сборник. Росстат. М., 2015; 274 с.

REFERENCE

1. Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Ed. Chissov V. I., Starinsky V. V., Petrova G. V. Moscow: FGBU MNIOI P. A. Gertsena, Ministry of health of Russia. 2016; 250 pp.
2. Nosov D. A., Vorobyov N. A., Gladkov O. A., Koroleva I. A., Matveev V. B., Ruskov I. G. Practical recommendations for drug treatment of prostate cancer. *Malignant tumours*. 2015; (4s):291–300. (In Russ.)
3. Ryan C. J., Smith, M. R., Fizazi, K., Saad F., et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2015; 16(2): 152–160.
4. Tannock I. F., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351(15): 1502–1512.
5. de Bono J. S., Oudard S., Ozguroglu M., Hansen S., et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet*. 2010; 376(9747): 1147–1154.
6. Zelenova O. V. The cost of treating castrate-resistant prostate cancer modern medicines. *Bulletin of Bashkir state medical University*. 2013; № 1: 29–41.
7. Order of The government of the Russian Federation № 2724-R from 26.12.2015.
8. Rudakova A. V., Meshkov D. O., Mishugin S. V. Cost-effectiveness of abiraterone treatment in patients with castration-resistant prostate cancer who previously received docetaxel therapy. *Cancer Urology*. 2014; 10(3): 73–77. (In Russ.).
9. WebPlotDigitizer. URL: <http://arohatgi.info/WebPlotDigitizer/app/>?
10. Letter of the Ministry of health of the Russian Federation from 24.12.2015 № 11-9/10/2-7938 «On methodical recommendations on the methods of payment for medical care at the expense of means of obligatory medical insurance».
11. Law of Kemerovo region № 137-03 from 29.12.2015 «On approval of the territorial program of state guarantees of free rendering to citizens of medical aid for 2016».
12. Resolution of the Government of the Leningrad region № 524 from 30.12.2015 «On territorial program of state guarantees of free rendering to citizens of medical aid in the Leningrad region in 2016».
13. Resolution of the government of Moscow region № 1294/49 from 22.12.2015 «On Moscow regional program of state guarantees of free rendering to citizens of medical care region in 2016».
14. Resolution of the Government of the Orenburg region № 990-n from 24.12.2015 «On approval of the territorial program of state guarantees of free rendering to citizens in territory of the Orenburg region medical care in 2016».
15. Resolution of the Primorsky Krai Administration № 41-PA from 29.01.2016 «On territorial program of state guarantees of free rendering to citizens of medical aid in the Primorye territory in 2016».
16. Resolution of the Government of the Yaroslavl region № 1457-n from 31.12.2015 «On territorial program of state guarantees of free rendering to the population of the Yaroslavl region medical care in 2016».
17. Whyte S., Pandor A., Stevenson M., Rees A. Bevacizumab in combination with fluoropyrimidine-based chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technology Assessment*. 2010; 14(2): 47–53.

18. Bang Y. J., Van Cutsem E., Feyereislova A., Chung H. C., et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010; 376(9742): 687–697.
19. Sobrero A.F., Maurel J., Fehrenbacher L., Scheithauer W., et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(14): 2311–2319.
20. Wu Y. L., Zhou C., Liam C. K., Wu G., et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Annals of Oncology*. 2015; 26(9): 1883–1889.
21. Basch E., Autio K., Ryan C. J., Mulders P., et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013; 14(12): 1193–1199.
22. Labour and employment in Russia. 2015. Statistical collection. Rosstat. M., 2015; 274 pp.

Сведения об авторах

Авксентьев Николай Александрович

советник научно-исследовательского финансового института Минфина России, научный сотрудник института социального анализа и прогнозирования Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ

Адрес для переписки:

127006, Москва, Настасьинский пер., д.3, стр.2

Телефон: +7 (495) 699-7414

E-mail: na@nifi.ru

Деркач Елена Владимировна

ведущий научный сотрудник лаборатории оценки технологий в здравоохранении института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, директор автономной некоммерческой организации «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении», канд. мед. наук

Адрес для переписки:

119571, г. Москва, проспект Вернадского, 82, стр.1

Телефон: +7 (495) 921-1089

E-mail: derelena@gmail.com

Authors & Affiliations:

Avxentyev Nikolay Alexandrovich

Adviser at the Research Financial Institution of Ministry of Finance of the Russian Federation, Researcher at the Institute of Social Analysis and Forecasting of Russian Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA)

Address for correspondence:

Nastasyinskiy per., 3k2, Moscow, 127006, Russia

Tel: +7 (499) 699-7414

E-mail: na@nifi.ru

Derkach Elena Vladimirovna

Leading Researcher at the Laboratory of Health Technology Assessment in the Institute for Applied Economic Research of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Director of Autonomous Nonprofit Organization «National Center for Health Technology Assessment», Candidate of Medical Sciences (PHD)

Address for correspondence:

Prospekt Vernadskogo, 82, str. 1, 119571, Moscow, Russia

Tel: +7 (495) 545-0927

E-mail: evd@hta-rus.ru

Методика расчета основных показателей в модели

Моделирование жизни медианного пациента

1. Длительность жизни медианного пациента после начала стадии i в случае выбора первого варианта лечения определяется исходя из соотношения:

$$X_{1i} = \Delta_i \cdot \prod_{k=1}^{i-1} (1 - d_k),$$

где:

X_{1i} – длительность жизни медианного пациента на стадии i при выборе первого варианта лечения;

Δ_i – длительность стадии i для пациентов, доживших до нее (табл. 2);

d_k – смертность пациентов на стадии k от числа доживших до нее (табл. 2);

индекс i соответствует номеру стадии из таблицы 2, $i \geq 1$.

2. Длительность жизни медианного пациента после начала лечения при выборе первого варианта терапии составляет сумму длительностей жизни на каждой из стадий, то есть:

$$X_1 = \sum_{i=1}^8 X_{1i},$$

где:

X_1 – длительность жизни медианного пациента после начала лечения при выборе первого варианта терапии мКРРПЖ;

X_{1i} – длительность жизни медианного пациента на стадии i при выборе первого варианта лечения;

индекс i соответствует номеру стадии из таблицы 2.

3. Для моделирования длительности этапов лечения медианного пациента при выборе второго варианта используется аналогичная методика.

$$X_{2i} = \Delta_i \cdot \prod_{k=3}^{i-1} (1 - d_k),$$

где:

X_{2i} – длительность жизни медианного пациента на стадии i при выборе второго варианта лечения;

Δ_i – длительность стадии i для пациентов, доживших до нее (табл. 2);

d_k – смертность пациентов на стадии k от числа доживших до нее (табл. 2);

индекс i соответствует номеру стадии из таблицы 2, $i \geq 3$.

4. Длительность жизни медианного пациента после начала лечения при выборе второго варианта те-

рапии составляет сумму длительностей жизни на каждой из стадий, то есть:

$$X_2 = \sum_{i=3}^8 X_{2i},$$

где:

X_2 – длительность жизни медианного пациента после начала лечения при выборе второго варианта терапии;

X_{2i} – длительность жизни медианного пациента на стадии i при выборе второго варианта лечения;

индекс i соответствует номеру стадии из таблицы 2.

Учет стоимости однократных нежелательных явлений

1. Для однократных НЯ определяется общая стоимость лечения на каждой из основных стадий:

$$TotalSingAECost_i = \sum_{k=1}^N AECost_k \cdot AE_{ki},$$

где:

$TotalSingAECost_i$ – общая величина расходов на лечение однократных нежелательных явлений на стадии i ;

$AECost_k$ – стоимость лечения одного случая нежелательного явления k ;

AE_{ki} – частота возникновения нежелательного явления k на стадии i .

2. Стоимость лечения однократных нежелательных явлений в расчете на один месяц длительности каждой из стадий:

$$AvSingAECost_i = \frac{TotalSingAECost_i}{\Delta_i},$$

где:

$AvSingAECost_i$ – средняя стоимость лечения однократных нежелательных явлений на стадии i в расчете на один месяц;

$TotalSingAECost_i$ – общая величина расходов на лечение однократных нежелательных явлений на стадии i ;

Δ_i – длительность стадии i для пациентов, доживших до нее (табл. 2).

3. Стоимость лечения однократных нежелательных явлений для медианного пациента на каждой из стадий в обоих вариантах лечения:

$$MedSingAECost_{ji} = AvAECost_i \cdot X_{ji},$$

где:

$MedSingAECost_{ji}$ – стоимость лечения однократных нежелательных явлений для медианного пациента на стадии i при использовании варианта лечения j ;

$AvSingAEcost_i$ – средняя стоимость лечения однократных нежелательных явлений на стадии i в расчете за один месяц;

X_{ji} – длительность жизни медианного пациента на стадии i при использовании варианта терапии j .

Учет стоимости продолжительных нежелательных явлений

1. Для определения стоимости лечения продолжительных НЯ на отдельных стадиях необходимо рассчитать произведение стоимости одного месяца лечения такого НЯ и длительность стадии для медианного пациента:

$$MedContAEcost_{ji} = \sum_{k=1}^N AEcost_k \cdot X_{ji},$$

где:

$MedContAEcost_{ji}$ – стоимость лечения продолжительных нежелательных явлений для медианного пациента на стадии i при использовании варианта лечения j ;

$AEcost_k$ – стоимость одного месяца лечения продолжительного нежелательного явления k ;

X_{ji} – длительность жизни медианного пациента на стадии i при использовании варианта терапии j .

Клинико-экономический анализ методов профилактики рака молочной железы у женщин-носителей мутации BRCA1/2

О. С. Ходорович¹, В. А. Солодкий¹, Е. В. Деркач²

¹ Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России, Москва, Россия

² Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

Введение. В связи с высокой эффективностью и возросшим числом выполнения профилактических хирургических вмешательств (профилактическая мастэктомия, профилактическая аднексэктомия) у пациентов-носителей BRCA-мутации мы решили провести оценку экономической эффективности данных методов хирургической профилактики по сравнению с методом наблюдения.

Методы. Для оценки затрат при каждой тактике ведения пациентов построено пять моделей (древо решений), предусматривающих следующие состояния здоровья: отсутствие болезни, первичное заболевание, рецидив, ремиссия или смерть. По результатам моделирования выполнен клинико-экономический анализ использования профилактических хирургических вмешательств по сравнению с тактикой «наблюдение». В качестве критерия эффективности использовано число лет сохраненной жизни. Оценка затрат проведена с позиции медицинского учреждения. Горизонт моделирования – возраст с 25 до 70 лет.

Результаты. Использование профилактических хирургических вмешательств вместо тактики наблюдения позволит дополнительно сохранить от 9 до 88 лет жизни в когорте из 100 женщин с мутацией BRCA1/2. При выполнении всем женщинам когорты в возрасте 50 лет двусторонней профилактической мастэктомии и профилактической аднексэктомии вместо тактики наблюдения дополнительные затраты на 1 сохраненный год жизни составят 70 323 руб. Другие рассматриваемые тактики ведения, связанные с выполнением профилактических хирургических вмешательств, оказались экономически эффективнее, чем тактика наблюдения. Самой предпочтительной тактикой ведения, по данным клинико-экономического анализа, является выполнение двусторонней профилактической мастэктомии и профилактической аднексэктомии в возрасте 40 лет, так как позволяет к 70 годам достичь лучших результатов при меньших затратах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мутации BRCA1/2, профилактическая мастэктомия, профилактическая аднексэктомия, клинико-экономический анализ, сохраненные годы жизни.

Pharmacoeconomic analysis of breast cancer prevention in women with BRCA1/2 mutation

O. S. Khodorovich¹, V. A. Solodkiy¹, Ye. V. Derkach²

¹ Russian Research Center of Radiology and Nuclear Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEP), Moscow, Russia

Introduction. An increasing number and high effectiveness of preventive surgeries (prophylactic mastectomy, preventive adnexectomy) performed in patients with BRCA mutation was the reason to evaluate the economic effectiveness of these methods of surgical prevention compared to the observational method.

Methods. Five models (decision trees) were developed to assess the cost of every tactics of patient management. The following health statuses were considered: no disease, primary disease, remission, and death. Based on the results of these models, pharmacoeconomic analysis was conducted to compare preventive surgical interventions with the observational method. Life years saved was the measure of effectiveness. The cost assessment was conducted for a medical facility. The modelling horizon was the age of 25–70.

Results. Preventive surgical interventions enabled to save 9–88 additional years of life in the cohort of 100 women with BRCA1/2 mutation compared to the observational method. Bilateral prophylactic mastectomy and preventive adnexectomy performed in the whole cohort of 50 year old women instead of observation resulted in additional cost of 70 323 rub. for one saved year of life. Other considered approaches connected with the preventive surgical interventions were found to be more economically effective than observation. According to pharmacoeconomic analysis, the most preferable tactics of management is bilateral prophylactic mastectomy and preventive adnexectomy in the age of 40, which allow achieving greater results with fewer costs by 70 years old.

KEYWORDS: BRCA1/2 mutations, prophylactic mastectomy, preventive adnexectomy, pharmacoeconomic analysis, life years saved.

Рак молочной железы (РМЖ) – самое распространенное онкологическое заболевание у женщин; в РФ на его долю приходится 20,9% от общего числа впервые выявленных случаев злокачественных опухолей и 17% смертей от них [1, 2]. В общей популяции доля наследственного РМЖ составляет 5–10%, при этом до 80% случаев обусловлены наличием мутации BRCA1 или BRCA2 (далее BRCA1/2) [3, 4].

У женщин с указанным патологическим генотипом вероятность развития РМЖ в течение жизни очень высока – от 55 до 90% (в зависимости от вида мутации, возраста, семейного анамнеза и других факторов) [5, 6]. При данных мутациях повышен риск развития рака контралатеральной молочной железы, причем его вероятность обратно коррелирует с возрастом женщины на момент манифестации первой опухоли [7, 8]. Кроме того, женщины-носители BRCA1/2-мутации имеют повышенный риск развития рака яичников (РЯ) [9]. Наследственная форма РМЖ имеет следующие особенности, отличающие ее от спорадической формы: более молодой возраст манифестации заболевания (41–44 года), высокий риск развития рака контралатеральной молочной железы (до 47,4%), особая гистологическая картина – до 80% случаев этой формы рака представлено трижды (ER-, PR, HER2/neu) негативным раком с высоким пролиферативным индексом и III степенью злокачественности. Для наследственного BRCA1 (но не BRCA2) – ассоциированного РЯ характерен более молодой возраст развития заболевания (с 48 лет); РЯ чаще представлен серозной аденокарциномой (70–80%), наблюдается выраженный лечебный патоморфоз [3].

На сегодняшний день наиболее значимыми методами профилактики развития наследственных форм РМЖ и РЯ являются динамическое наблюдение и хирургическая профилактика. Динамическое наблюдение, в сравнении со стандартным скринингом спорадического РМЖ, имеет более жесткие временные интервалы: начинается с 25-летнего возраста и включает: клинический осмотр, ультразвуковое исследование молочных желез и органов малого таза каждые 6 месяцев, а начиная с 30-летнего возраста – чередование маммографии и магнитно-резонансной томографии 1 раз в год [9].

Наиболее эффективной стратегией по сокращению риска развития BRCA1/2-ассоциированного РМЖ является двусторонняя профилактическая мастэктомия (ПМЭ), которая включена во многие зарубежные клинические рекомендации [5, 10–16]. Для носителей мутации с развитием РМЖ в молодом возрасте и односторонней мастэктомией рекомендовано выполнение контралатеральной ПМЭ (кПМЭ) [16].

Профилактическая двусторонняя сальпингоовариэктомия (профилактическая аднексэктомия, ПАЭ), наряду с эффективностью в отношении снижения риска BRCA1/2-ассоциированного РМЖ и РЯ, контралатерального РМЖ, ведет также к снижению общей смертности

[9, 16–19]. Вмешательство рекомендовано после 35-40 лет, когда беременность уже не планируется [9, 16].

Высокая эффективность применения указанных методов хирургической профилактики стала предпосылкой для оценки их экономической эффективности в сравнении с методом динамического наблюдения в ряде зарубежных исследований [20–23]. Например, показано, что финансовые вложения в генетическое тестирование и профилактические вмешательства у таких пациенток могут сэкономить до 800 млн долларов США из более 8 млрд долларов США, которые ежегодно тратятся на диагностику, профилактику и лечение РМЖ [23].

В отечественном здравоохранении профилактика развития РМЖ у женщин с BRCA1/2 мутацией по-прежнему остается открытым и широко дискутируемым вопросом, что связано с отсутствием утвержденных стандартов оказания медицинской помощи таким пациенткам. В РФ, только в 2011 г., службой Росздравнадзора было разрешено применение медицинской технологии «профилактическая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией молочной железы» у пациентов с односторонним BRCA1/2-ассоциированным РМЖ [24]. Медицинские вмешательства у пациентов-носителей мутации в виде двусторонней ПМЭ (без клинического проявления РМЖ) и ПАЭ не имеют законодательного разрешения на территории РФ. Несмотря на то, что данные вмешательства выполняются в клиниках в рамках научных исследований, отечественные научные работы по данной тематике немногочисленны ввиду законодательных ограничений [24, 25]. Мы надеемся, что оценка экономической эффективности применения вышеуказанных медицинских технологий с учетом онкологической обоснованности и востребованности будет дополнительным стимулом к их внедрению в клиническую практику на территории РФ.

ГИПОТЕЗА ИССЛЕДОВАНИЯ И ЕЕ ОБОСНОВАНИЕ

Исходя из того, что молодой возраст манифестации BRCA1/2-ассоциированного РМЖ приводит к потере большого числа лет жизни из-за преждевременной смертности от злокачественных новообразований, мы предположили, что использование профилактических хирургических вмешательств позволит сохранить дополнительные годы жизни в когорте женщин-носительниц мутации и что повышенные первоначальные затраты на профилактические хирургические вмешательства позволят в отдаленной перспективе достичь экономии средств за счет сокращения потребности в дополнительном скрининге и лечении в результате снижения вероятности развития РМЖ и РЯ.

Материалы и методы

Для оценки затрат при каждой тактике ведения построено пять моделей (дерево решений). В качест-

ве базовой (исходной) тактики ведения когорты женщин-носительниц мутации в настоящей модели принят подход «наблюдение», при котором пациентки ежегодно проходят амбулаторное обследование согласно требованиям соответствующих медицинских стандартов первичной медико-санитарной помощи [26–28]. В случае же развития РМЖ или РЯ выполняется лечение в соответствии со стандартами оказания специализированной медицинской помощи [29, 30]. С базовой тактикой ведения сравниваются альтернативные подходы, включающие выполнение профилактических хирургических вмешательств:

- тактика «кПМЭ при РМЖ» – в случае развития РМЖ выполняется кПМЭ; лечение РМЖ на стороне поражения и РЯ (в случае возникновения) выполняется по соответствующим стандартам;
- тактика «кПМЭ + ПАЭ при РМЖ»: – в случае развития РМЖ выполняется кПМЭ в сочетании с ПАЭ; лечение РМЖ на стороне поражения и РЯ (без сопутствующего РМЖ) выполняется по соответствующему стандарту;
- тактика «ПМЭ + ПАЭ 40» или «ПМЭ + ПАЭ 50» – у всех женщин-носительниц BRCA1/2-мутации (независимо от наличия РЯ или РМЖ) в возрасте 40 (или 50) лет выполняется двусторонняя ПМЭ и ПАЭ, до этого момента применяется тактика «наблюдение».

В модели рассматриваются следующие состояния здоровья: отсутствие болезни, первичное заболевание (РМЖ, РЯ, сочетание РМЖ + РЯ¹), рецидив заболевания, ремиссия, смерть (рис. 1).

Начальной точкой модели является гипотетическая когорта из 100 женщин в возрасте 25 лет. Рассматриваемая когорта в начальный момент – это женщины без клинических проявлений РМЖ и РЯ,

но с подтвержденным наличием BRCA1/2-мутации. Выбывание из когорты связано со смертью от РМЖ, РЯ или от иных причин. Общий период наблюдения когорты – 46 лет. Временной горизонт моделирования – достижение пациентками возраста 70 лет. В модели прогнозируется накопление числа различных событий в когорте в рамках шести временных отрезков: первый равен 1 году (возраст 25 лет), второй – 5 годам (с 26 до 30 лет), длительность всех следующих периодов – по 10 лет.

Для прогнозирования числа событий использована модель принятия решений по выбору тактики ведения пациенток с BRCA1/2-мутацией [31]. Модель опирается на опубликованные данные клинических исследований, описывающие у носителей мутации заболеваемость РМЖ и РЯ, а также эффективность скрининга, профилактических хирургических вмешательств и лечения этих заболеваний; часть исходов в модели основана на допущениях [32]. Данный инструмент позволяет оценить вероятность различных исходов к возрасту 70 лет при условии применения следующих тактик ведения: «наблюдение», «ПМЭ + ПАЭ 50» и «ПМЭ + ПАЭ 40» (табл. 1). Ограничением данного инструмента для использования в нашем исследовании является то, что не предусмотрена оценка результатов для тактик «кПМЭ при РМЖ» и «кПМЭ + ПАЭ при РМЖ», поэтому соответствующие исходы были смоделированы на основании экспертной оценки (табл. 1).

При выполнении моделирования темпы накопления числа случаев РЯ и РМЖ в когорте определены на основании литературных данных [32], тогда как темпы накопления числа случаев смерти от РМЖ, РЯ или любых других причин – на основании статистических данных [1, 33].

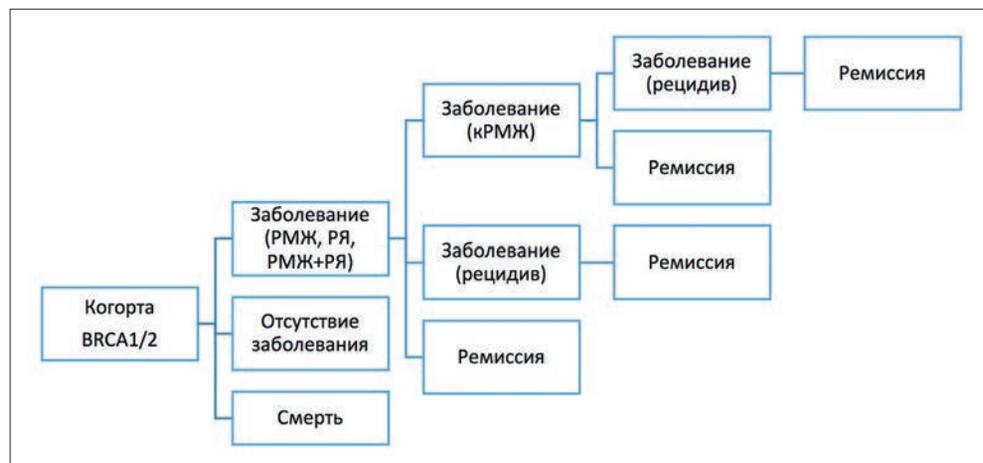


Рис. 1. Структура модели (для каждой тактики ведения).

¹ В модели учитываются случаи не только одновременного развития РЯ и РМЖ, но и двух отдельных событий в рамках одного временного периода.

Оценка затрат, ассоциированных с ведением когорты женщин, выполнена с позиции медицинского учреждения. Учтены прямые медицинские затраты

Таблица 1. Исходы в когорте из 100 человек к возрасту 70 лет при использовании альтернативных тактик ведения с возраста 25 лет (цифры соответствуют количеству человек, абс.)

Исход	Тактика ведения				
	Наблюдение*	кПМЭ при РМЖ**	кПМЭ + ПАЭ при РМЖ**	ПМЭ + ПАЭ 50*	ПМЭ + ПАЭ 40*
Умерли от других причин	11	11	11	12	14
Умерли от РЯ	18	18	11	9	5
Умерли от РМЖ	11	10	10	8	4
Живы, РЯ	5	5	4	4	3
Живы, РЯ + РМЖ	8	8	6	2	1
Живы, РМЖ	32	33	35	29	16
Живы, здоровы	15	15	23	36	57
Всего	100	100	100	100	100

* Исходы, полученные с помощью симуляционной модели принятия решений по выбору тактики ведения пациенток с BRCA1/2-мутацией [31].

** Исходы, смоделированные автором настоящего исследования.

Примечание: РМЖ – рак молочной железы; РЯ – рак яичников; ПМЭ – профилактическая мастэктомия; кПМЭ – контрлатеральная профилактическая мастэктомия; ПАЭ – профилактическая аднексэктомия.

Таблица 2. Стоимость лечения и наблюдения

Услуга	Расходы* на 1 случай лечения и (отдельно) на 1 год наблюдения, руб.
Законченный случай лечения	
МЭ по поводу РМЖ (или кРМЖ)	197 356,60
МЭ + кПМЭ по поводу РМЖ	244 871,60
МЭ + кПМЭ+ПАЭ по поводу РМЖ	346 151,60
МЭ + АЭ по поводу сочетания РМЖ + РЯ	552 567,00
МЭ + кПМЭ + АЭ по поводу сочетания РМЖ + РЯ	584 992,00
ПМЭ + ПАЭ	212 250,00
АЭ по поводу РЯ	436 689,00
Удаление остаточной ткани при рецидиве РМЖ	388 463,00
Удаление остаточной ткани при РМЖ после ПМЭ	388 463,00
Удаление остаточной ткани при РЯ после ПАЭ	321 708,00
Удаление остаточной ткани при сочетании РМЖ + РЯ после ПМЭ и ПАЭ	420 951,00
Наблюдение в течение 1 года	
Наблюдение после МЭ по поводу РМЖ	10 845,00
Наблюдение после МЭ + АЭ по поводу сочетания РМЖ + РЯ	10 845,00
Наблюдение после АЭ по поводу РЯ	9 835,00
Наблюдение после удаления остаточной ткани по поводу РМЖ или РЯ у больных, перенесших ПМЭ или ПАЭ	9 835,00
Наблюдение здоровых носителей мутации	8 355,00
Наблюдение после ПМЭ + ПАЭ	3 785,00

* Источник данных – тарифы на платные медицинские услуги (ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, декабрь 2015).

Примечание: МЭ – мастэктомия; РМЖ – рак молочной железы; кРМЖ – контрлатеральный рак молочной железы; РЯ – рак яичников; АЭ – аднексэктомия; ПМЭ – профилактическая мастэктомия; кПМЭ – контрлатеральная профилактическая мастэктомия; ПАЭ – профилактическая аднексэктомия.

на посещения врачей и затраты на госпитализации. Источники данных о ценах на медицинские услуги представлены в таблице 2.

Результаты моделирования представлены в виде суммы, которую необходимо вложить дополнительно или можно сэкономить при использовании подходов с профилактическими хирургическими вмешательствами вместо тактики «наблюдение».

На заключительном этапе моделирования выполнен клинико-экономический анализ использования профилактических хирургических вмешательств по сравнению с тактикой «наблюдение». В качестве критерия эффективности использовано число лет сохраненной жизни в когорте.

Для ситуаций, когда использование более эффективной тактики ведения требует дополнительного

финансирования, проводился расчет показателя приращения эффективности затрат по формуле:

$$ICER = (C_A - C_B) / (Ef_A - Ef_B),$$

где: ICER (от англ. incremental cost-effectiveness ratio) – показатель приращения эффективности затрат, А и В – альтернативные тактики ведения пациентов; ICER – показатель приращения затрат, С – затраты на когорту при использовании тактики ведения, Ef – эффективность при использовании тактики ведения (число сохраненных лет жизни в когорте) [34].

Если общие затраты при применении какой-либо профилактической хирургической тактики были меньше, чем при применении тактики «наблюдение», результаты клинко-экономического анализа представляли в виде суммы сэкономленных средств.

Учитывая большой временной горизонт моделирования, с целью отразить меньшую ценность отдаленных последствий в сравнении с определяемой в настоящий момент, как при моделировании затрат, так и при моделировании исходов было применено дисконтирование. Величина ставки дисконтирования была принята равной 3,5% на основании рекомендаций NICE², т. к. общепринятых рекомендаций по величине ставки дисконтирования для России нет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты оценки исходов и затрат в конечной точке модели (возраст 70 лет)

В построенной модели для каждого временного интервала было спрогнозировано накопленное число лет жизни и количество расходов на медицинскую помощь. На рисунке 2 представлена разница в размере эффекта и в затратах между «наблюдением» и каждой из альтернативных профилактических тактик ведения. К моменту достижения пациентками возраста 70 лет использование профилактических вмешательств вместо «наблюдения» позволит дополнительно сохранить (в расчете на когорту) 9 лет жизни при тактике «кПМЭ при РМЖ», 57 лет – при тактике «кПМЭ + ПАЭ при РМЖ», 49 лет – при тактике «ПМЭ + ПАЭ 50» и 88 лет – при тактике «ПМЭ + ПАЭ 40».

Следует отметить, что при применении ПМЭ и ПАЭ расходы в первые годы будут такими же, как и при тактике «наблюдение»; далее всем живым пациенткам в когорте, достигшим 40 (или 50) лет, будет выполнено профилактическое хирургическое вмешательство, что потребует в этот год дополнительно го финансирования, однако ожидаемое в результате

уменьшение случаев РМЖ и РЯ приведет в итоге к снижению суммарных затрат в когорте.

В конечной точке модели все тактики ведения, связанные с выполнением профилактических хирургических вмешательств, кроме «ПМЭ + ПАЭ 50», оказываются экономичнее, чем тактика «наблюдение».

Результаты клинко-экономического анализа

Согласно результатам моделирования, к моменту достижения пациентками возраста 70 лет все тактики ведения, связанные с выполнением профилактических хирургических вмешательств, кроме «ПМЭ + ПАЭ 50», оказываются эффективнее и дешевле, чем тактика «наблюдение»; иными словами, с точки зрения клинко-экономического анализа, они являются предпочтительными альтернативами (табл. 3). Если же используется тактика «ПМЭ + ПАЭ 50» вместо «наблюдения», то к моменту достижения пациентками возраста 70 лет дополнительные затраты на 1 сохраненный год жизни составят 70 323 руб.

Результаты анализа возможностей альтернативного использования сэкономленных денежных средств, в зависимости от тактики

С целью рассмотрения возможных вариантов использования денежных средств, сэкономленных в результате проведения профилактических вмешательств вместо тактики «наблюдение», была определена (на основании данных, приведенных в таблице 2) стоимость одного случая профилактического вмешательства с учетом дисконтирования (табл. 4). Как уже указывалось, ставка дисконтирования была принята равной 3,5%. На средства, сэкономленные в результате внедрения «кПМЭ при РМЖ» можно было бы выполнить соответствующее профилактическое вмешательство (кПМЭ) еще у 10 больных РМЖ (в дополнение к пациенткам, входящим в исходную когорту). Внедрение тактики «кПМЭ + ПАЭ при РМЖ» позволило бы дополнительно охватить данным профилактическим вмешательством 12 больных РМЖ. А при тактике «ПМЭ + ПАЭ 40» сэкономленной суммы было бы достаточно для выполнения профилактического вмешательства (ПМЭ + ПАЭ) дополнительно 14 здоровым 40-летним женщинам.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты выполненного исследования подтверждают выводы предыдущих исследований по проблеме.

В работе D. Mattos с соавт. (США) [20], имевшей горизонт моделирования в 30 лет (возраст женщин с BRCA-мутацией в начальной точке – 30 лет), при тактике двусторонней ПМЭ прогностические затраты были ниже, чем при тактике «наблюдение», на

² NICE (National Institute of Clinical Excellence) – независимый орган в системе здравоохранения Великобритании, в чьи функции входит выработка рекомендаций по финансированию технологий здравоохранения в системе национальной службы здравоохранения.

4 835 – 8 003 долларов на 1 человека в зависимости от варианта последующей реконструктивной опера-

ции (финансовые показатели по состоянию на 2013 г., ставка дисконтирования 3%).

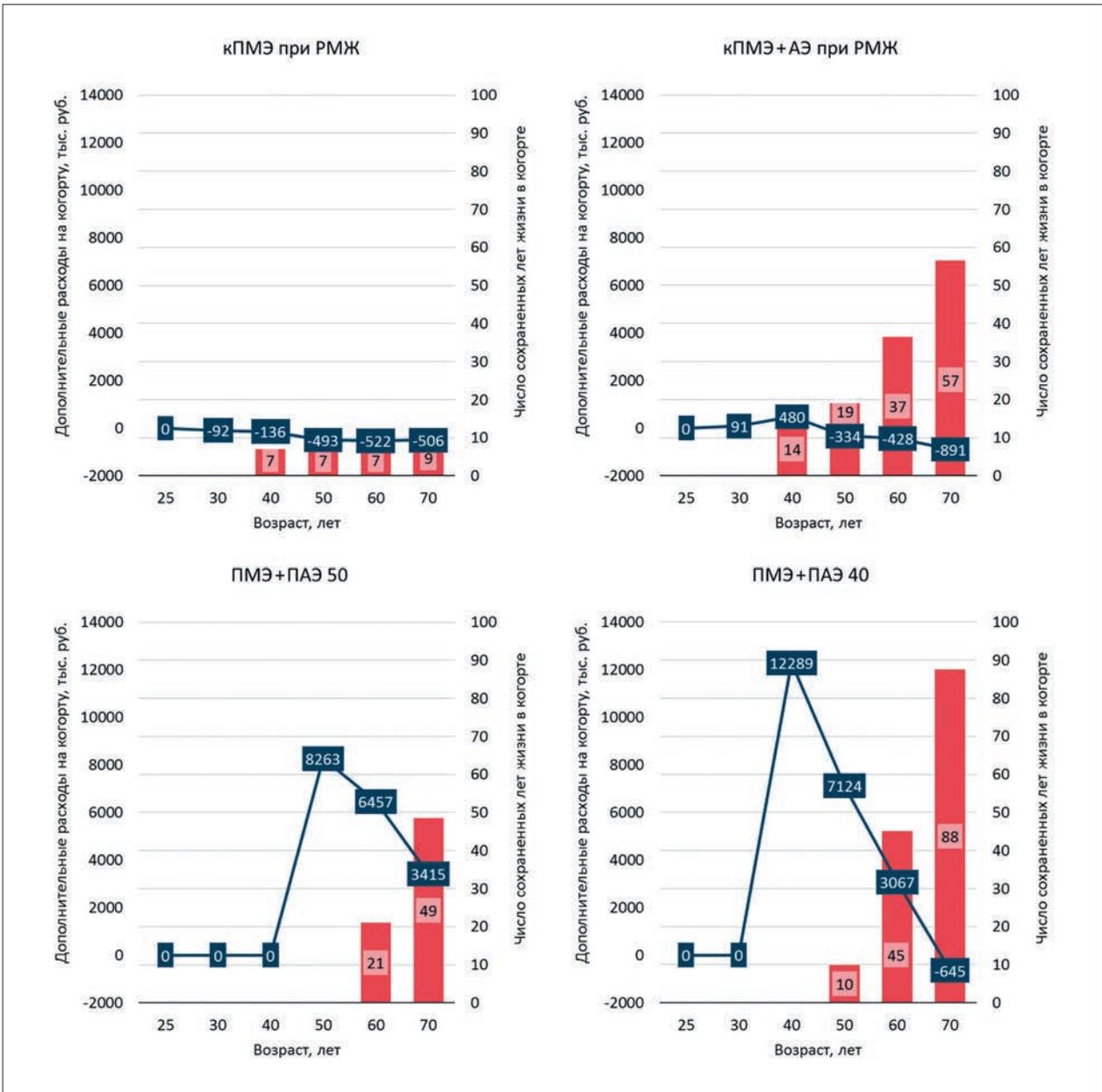


Рис. 2. Разница в расходах (показаны на кривой) и в эффективности (столбики) между тактикой «наблюдение» и альтернативными профилактическими вмешательствами.

Примечание: РМЖ – рак молочной железы; АЭ – аднексэктомия; ПМЭ – профилактическая мастэктомия; кПМЭ – контрлатеральная профилактическая мастэктомия; ПАЭ – профилактическая аднексэктомия.

Таблица 3. Результаты клинко-экономического анализа

Тактика ведения	Затраты, руб. (на когорту)	Инкрементальные затраты	Годы жизни (на когорту)	Инкрементальные годы жизни	ICER
Наблюдение	37 295 116	–	2 108	–	–
кПМЭ при РМЖ	36 789 150	–505 965,55	2 118	9,50	Доминирует
кПМЭ + ПАЭ при РМЖ	36 404 171	–890 945,11	2 165	56,52	Доминирует
ПМЭ + ПАЭ 50	40 709 828	3 414 712,08	2 157	48,56	70 323
ПМЭ + ПАЭ 40	36 650 321	–644 795,29	2 196	87,53	Доминирует

Таблица 4. Результаты анализа возможного альтернативного использования сэкономленных денежных средств при разных тактиках ведения пациентов и в зависимости от горизонта моделирования

Тактика ведения	Затраты* на 1 случай профилактического вмешательства, руб. на когорту	Число пациенток (дополнительно к когорте), которым можно выполнить данное профилактическое вмешательство на сэкономленные деньги
кПМЭ при РМЖ	50 313	10
кПМЭ + ПАЭ при РМЖ	71 123	12
ПМЭ + ПАЭ 40	43 611	14

* Ставка дисконтирования 3,5% в год

V. Grann с соавт. (США) [21] представили результаты моделирования, содержащие оценки как ожидаемых расходов, так и исходов, связанных с профилактическими мероприятиями у клинически здоровых 30-летних носителей BRCA1/2-мутации. При горизонте моделирования в 30 лет тактика «наблюдение» (с выполнением маммографии и МРТ) оказалась самой дорогостоящей среди рассматриваемых в исследовании и составляла от 178 тыс. до 192 тыс. долларов на 1 человека; самую низкую общую стоимость показала тактика «профилактическая мастэктомия и овариэктомия» – от 141 тыс. до 151 тыс. долларов (финансовые показатели по состоянию на 2009 г., ставка дисконтирования 3%). По показателю числа лет сохраненной жизни тактика «ПМЭ + ПАЭ» тоже была более эффективной – 20,65–20,87 против 19,83–20,23 лет при тактике «наблюдение». Однако при оценке исходов с учетом качества жизни тактика «ПМЭ + ПАЭ» уступает «наблюдению» – 16,66–17,68 против 18,08–19,12 QALY.

Моделирование, проведенное B. Zendejas с соавт. (США) [22], показало, что – при начале профилактических мероприятий у BRCA-положительных пациентов в возрасте 45 лет – к моменту достижения 75 лет суммарные затраты при тактике «кПМЭ при РМЖ» были ниже, чем при тактике «наблюдение», на 4 361 доллар (37 459 против 41 820 долларов) (ценовые данные на 2007 г., ставка дисконтирования 3%). При этом тактика «кПМЭ при РМЖ» позволяет ожидать сохранения 21,13 лет жизни с поправкой на качество, в чем также превосходит «наблюдение» (19,39 QALY).

По данным K. Anderson с соавт. (США) [23], тактика двусторонней ПМЭ + ПАЭ дешевле, чем «наблюдение», на 15 470 долларов (ценовые данные на 2004 г., ставка дисконтирования 3%). Проведенное этими авторами моделирование с горизонтом 35 лет было выполнено в отношении 35-летних носителей мутации. Число лет сохраненной жизни при указанной профилактической тактике было выше на 2,58 лет, а с поправкой на качество – на 1,8 QALY.

Следует отметить определенные расхождения в выводах, сделанных этими исследователями в отношении эффективности профилактических вмеша-

тельств. Так, в обеих моделях, учитывающих в качестве исхода число лет сохраненной жизни, показано преимущество тактики «ПМЭ + ПАЭ» в сравнении с «наблюдением» [21, 23]. Однако при оценке с поправкой на качество сохраняемой жизни в модели K. Anderson [23] выявили большую эффективность «ПМЭ + ПАЭ» по сравнению с «наблюдением», тогда как V. Grann с соавт. [21] такого результата не получили. Одной из причин расхождений может быть разная методика оценки количества QALY в указанных исследованиях.

Таким образом, учет качества жизни при оценке исходов, как и методика его выполнения, может оказать большое влияние на результаты экономической оценки. Это особенно важно учитывать, изучая данную проблему, так как оценки пациентами полезности сравниваемых состояний здоровья существенно различаются (например, «наблюдение» оценено в 0,96–0,97 баллов, а «ПМЭ + ПАЭ» – в 0,79 [21]).

В нашей работе интерес для исследователей может представлять полученная оценка в отношении «ПМЭ + ПАЭ 50», поскольку применение этой тактики требует рассмотрения вопроса об экономической целесообразности дополнительных финансовых вложений (остальные альтернативы, сравниваемые с тактикой «наблюдение», оказываются и экономичнее, и эффективнее, что делает их доминирующими «по умолчанию»). Всемирная организация здравоохранения рекомендует ориентироваться на 3-кратный ВВП на душу населения (1,65 млн руб. в 2015 г.) в качестве допустимого уровня экономической целесообразности, выше которого цена дополнительного эффекта (величина ICER за 1 QALY) представляется слишком высокой для принятия решения о целесообразности финансирования технологии. Однако в России порог готовности платить за 1 QALY до настоящего времени не определен, что затрудняет оценку значимости соответствующих результатов исследований.

К ограничениям настоящего исследования можно отнести отсутствие учета затрат на выполнение реконструктивных хирургических вмешательств, на ведение пациентов в терминальной стадии онкологического заболевания и на косвенные потери, связанные с

заболеваемостью РМЖ и РЯ. Кроме того, результатам данной работы свойственны общие ограничения всех модельных исследований – они охватывают лишь общие тенденции, не отражая возможных вариаций, встречающихся в реальной практике. Тем не менее, моделирование является единственной реальной альтернативой для долгосрочного прогнозирования последствий от использования разных тактик ведения пациенток.

Важно отметить, что при расчете затрат в качестве источника данных о ценах были использованы тарифы медицинского учреждения на платные услуги; соответственно, приведенные размеры затрат превышают те, что могли бы быть получены при расчете по тарифам, используемым в системе обязательного медицинского страхования.

Авторы аналогичных клиничко-экономических исследований отмечают, что их результаты не должны рассматриваться как обоснование необходимости выполнения профилактических вмешательств всем пациенткам – носителям BRCA1/2 – вопрос о выборе тактики всегда должен решаться индивидуально [20]. Значимость таких исследований состоит в возможности продемонстрировать лицам, принимающим решения, что профилактические вмешательства, несмотря на необходимость их дополнительного финансирования, в отдаленной перспективе могут стать сопоставимыми по суммарным расходам или даже менее затратными в сравнении с обычной тактикой «наблюдение» и потому вопрос о возмещении расходов на их внедрение заслуживает обсуждения.

ВЫВОДЫ

1. Моделирование различных тактик ведения когорты пациенток-носителей BRCA1/2-мутации показало, что по сравнению с тактикой «наблюдение» все альтернативные тактики ведения приводят к моменту достижения пациентками возраста 70 лет к увеличению числа лет сохраненной жизни в когорте в целом: на 9 лет при тактике «кПМЭ при РМЖ», на 57 лет при тактике «кПМЭ + ПАЭ при РМЖ», на 49 лет при тактике «ПМЭ + ПАЭ 50» и на 88 лет при тактике «ПМЭ + ПАЭ 40».

2. Расчет размера накопленных в когорте затрат от момента начала ведения пациенток в возрасте 25 лет до момента достижения ими 70 лет показал, что все тактики ведения, связанные с выполнением профилактических хирургических вмешательств, кроме «ПМЭ + ПАЭ 50», являются более экономичными, чем тактика «наблюдение».

3. При использовании тактики «наблюдение», ожидаемая сумма расходов на когорту к моменту достижения пациентками возраста 70 лет составляет 37 млн руб. Изменив тактику ведения пациенток, без привлечения дополнительных финансовых вло-

жений можно было бы дополнительно выполнить следующие профилактические хирургические вмешательства: кПМЭ – 10 больным РМЖ; кПМЭ + ПАЭ – 12 больным РМЖ; ПМЭ + ПАЭ – 14 здоровым 40-летним женщинам.

4. Самой предпочтительной тактикой ведения с точки зрения клиничко-экономического анализа является «ПМЭ + ПАЭ 40», которая позволяет к 70 годам достичь больших результатов при меньших затратах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.; ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России. 2015; 250 с.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. Под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2014; 235 с.
3. Любченко Л. Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика. Автореферат дис. док. мед. наук. М.: 2009.
4. Smith K. S. BRCA Mutation testing in determining breast cancer. *Cancer J* 2011; 17 (6): 492–499.
5. American Society of Plastic Surgeons (ASPS). Practice Parameters. Prophylactic mastectomy. American Society of Plastic Surgeons (ASPS). 2003. URL: <http://www.plasticsurgery.org/Documents/members-only/health-policy/archives/practice-parameter-2003-prophylactic-mastectomy.pdf> (Дата обращения 04.05.2016).
6. Risch H. A. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J. Nat. Cancer Inst* 2006; 98: 1694–706.
7. Mavaddat N. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from prospective analysis of EMBRACE. *J. Natl. Cancer* 2013; 105 (11): 812–822.
8. Antoniou A., Pharoah A., Narod S., et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003; 72 (5): 1117–1130.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/ Familial High Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version. 2.2016. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf (дата обращения 04.05.2016).
10. Evans D., et al. Risk reducing mastectomy: outcomes in 10 European centres. *J Med Genet* 2009; 46(4): 254–258.
11. McDonnell S. K. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 2001; 19 (19): 3938–3943.
12. Van Sprundel T. C. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br. J. Cancer*. 2005; 93(3): 287–292.
13. Breast cancer. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2013. URL: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf> (Дата обращения 03.05.2016).
14. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Risk Reduction. Version 1.2012. NCCN GUIDELINES. Clinical Guidelines in Oncology 2015. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf (Дата обращения 04.05.2016).
15. Society of Surgical Oncology 2007. Position statement on prophylactic mastectomy. URL: [http://www.surgonc.org/default.aspx?id=47\(18.04.2013\)](http://www.surgonc.org/default.aspx?id=47(18.04.2013)) (Дата обращения 03.04.2016).
16. Balma J., Diez O., Rubio I., Castiglione M. ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010 May; 21 Suppl 5: v. 20–2.

17. Rebbeck T. R., et al. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2009; 101 (2): 80–87.
18. Kauff N. D. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (8): 1331–1337.
19. Metcalfe K. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br. J. Cancer.* 2011; 104 (9): 1384–1392.
20. Mattos D., et al. Lifetime costs of prophylactic mastectomies and reconstruction versus surveillance. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2015; 136 (6): 730e–740e.
21. Grann V. R., Patel P. R., Jacobson J. S., et al. Comparative effectiveness of screening and prevention strategies among BRCA1/2-affected mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 125: 837–847.
22. Zendejas B., Moriarty J. P., O'Byrne J., Degnim A. C., Farley D. R., Boughey J. C. Cost-effectiveness of contralateral prophylactic mastectomy versus routine surveillance in patients with unilateral breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 2993–3000.
23. Anderson K., Jacobson J. S., Heitjan D. F., et al. Cost-effectiveness of preventive strategies for women with a BRCA1 or a BRCA2 mutation. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 397–406.
24. Будик Ю. А. Оценка эффективности профилактической мастэктомии у больных генетически обусловленным раком молочной железы. Автореферат дисс. канд. мед. наук. М.: 2015.
25. Ходорович О. С. Хирургическая профилактика генетически обусловленных форм рака молочной железы. Автореферат дисс. канд. мед. наук. М.; 2010. 33 с.
26. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1088н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при злокачественных новообразованиях яичников 0-IV стадии (обследование при проведении диспансерного наблюдения)».
27. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.12.2012 № 1150н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при злокачественных новообразованиях яичников I-IV стадии (обследование в целях установления диагноза заболевания и подготовки к противоопухолевому лечению)».
28. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 01.12.2005 № 744 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием молочной железы».
29. Приказ Минздрава России от 07.11.2012 № 645н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы 0, I, II, IIIA стадии (хирургическое лечение)».
30. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 20 ноября 2006 г. № 776 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием яичника (при оказании специализированной помощи)».
31. Decision Tool for Women with BRCA Mutations. URL: <http://brca-tool.stanford.edu/index.html> (Дата обращения: 15.07.2015).
32. Kurian A. W., et al. Online tool to guide decisions for BRCA1/2 mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology.* 2012; 38: 6060–6065.
33. Россия в цифрах. 2013: Крат. стат. сб. Росстат. М.: 2013; 573 с.
34. Воробьев П. А., Авксентьева М. В., Борисенко О. В., Воробьев А. И. и др. Клинико-экономический анализ. М.: Ньюдиамед, 2008; 778 с.
3. Lyubchenko L. N. Hereditary breast and/or ovarian cancer: DNA diagnostics, individual prognosis, treatment and prevention: Aulhor's abstract ... M. D. M. 2009 (in Russian).
4. Smith K. S. BRCA Mutation testing in determining breast cancer. *Cancer J* 2011; 17 (6): 492–499.
5. American Society of Plastic Surgeons (ASPS). Practice Parameters. Prophylactic mastectomy. American Society of Plastic Surgeons (ASPS). 2003. URL: <http://www.plasticsurgery.org/Documents/members-only/health-policy/archives/practice-parameter-2003-prophylactic-mastectomy.pdf> (Дата обращения 04.05.2016).
6. Risch H. A. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J. Nat. Cancer Inst* 2006; 98: 1694–706.
7. Mavaddat N. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from prospective analysis of EMBRACE. *J. Natl. Cancer* 2013; 105 (11): 812–822.
8. Antoniou A., Pharoah A., Narod S., et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003; 72 (5): 1117–1130.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/ Familial High Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version. 2.2016. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf (дата обращения 04.05.2016).
10. Evans D., et al. Risk reducing mastectomy: outcomes in 10 European centres. *J Med Genet* 2009; 46(4): 254–258.
11. McDonnell S. K. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19 (19): 3938–3943.
12. Van Sprundel T. C. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br. J. Cancer.* 2005; 93(3): 287–292.
13. Breast cancer. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2013. URL: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf> (Дата обращения 03.05.2016).
14. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Risk Reduction. Version 1.2012. NCCN GUIDELINES. Clinical Guidelines in Oncology 2015. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf (Дата обращения 04.05.2016).
15. Society of Surgical Oncology 2007. Position statement on prophylactic mastectomy. URL: [http://www.surgonc.org/default.aspx?id=47\(18.04.2013\)](http://www.surgonc.org/default.aspx?id=47(18.04.2013)) (Дата обращения 03.04.2016).
16. Balma J., Diez O., Rubio I., Castiglione M. ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010 May; 21 Suppl 5: v. 20–2.
17. Rebbeck T. R., et al. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2009; 101 (2): 80–87.
18. Kauff N. D. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (8): 1331–1337.
19. Metcalfe K. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br. J. Cancer.* 2011; 104 (9): 1384–1392.
20. Mattos D., et al. Lifetime costs of prophylactic mastectomies and reconstruction versus surveillance. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2015; 136 (6): 730e–740e.
21. Grann V. R., Patel P. R., Jacobson J. S., et al. Comparative effectiveness of screening and prevention strategies among BRCA1/2-affected mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 125: 837–847.
22. Zendejas B., Moriarty J. P., O'Byrne J., Degnim A. C., Farley D. R., Boughey J. C. Cost-effectiveness of contralateral prophylactic mastectomy versus routine surveillance in patients with unilateral breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 2993–3000.
23. Anderson K., Jacobson J. S., Heitjan D. F., et al. Cost-effectiveness of preventive strategies for women with a BRCA1 or a BRCA2 mutation. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 397–406.

REFERENCE

1. Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Ed. Chissov V. I., Starinsky V. V., Petrova G. V. Moscow: FGBU MNIOI P. A. Gertsena, Ministry of health of Russia. 2015; 250 pp.
2. State of cancer care in Russia in 2013. Ed. Chissov V. I., Starinsky V. V., Petrova G. V. Moscow: FGBU MNIOI P. A. Gertsena, Ministry of health of Russia. 2014; 235 pp.

24. Budik Y. A. Evaluation of the effectiveness of prophylactic mastectomy in patients with genetically caused breast cancer. Dissertation abstract for the Candidate of Medicine degree. M.: 2015 (in Russian).
25. Khodorovich O. S. Surgical prevention of genetically caused forms of breast cancer of women. Dissertation abstract for the Candidate of Medicine degree. M., 2009. 33 pp.
26. Order of Ministry of Health of the Russian Federation from 20.12.2012 № 1088н «On approval of the standard of primary health care in malignant ovarian neoplasms 0-stage IV (examination in the conduct of follow-up)».
27. Order of the Ministry of health of the Russian Federation of 20.12.2012 № 1150н «On approval of the standard of primary health care in malignant ovarian tumors stage I-IV (examination to establish the diagnosis of the disease and preparation for cancer treatment)».
28. Order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation dated 01.12.2005 № 744 «On approval of the standard of care for patients with malignant neoplasm of the breast».
29. Order of the Ministry of health of the Russian Federation dated 07.11.2012 № 645н «On approval of the standard of specialized medical care in malignant breast tumors 0, I, II, IIIA stage (surgical treatment)».
30. Order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation dated 20 November 2006, № 776 «On approval of the standard of care for patients with malignant neoplasm of the ovary (in secondary care)».
31. Decision Tool for Women with BRCA Mutations. URL:<http://brca-tool.stanford.edu/index.html> (Дата обращения: 15.07.2015).
32. Kurian A. W., et al. Online tool to guide decisions for BRCA1/2 mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 38: 6060–6065.
33. Russia in figures. 2013: Short statistical book. Rosstat. M.: 2013; 573 pp.
34. Vorobyev P. A., Avxentyeva M. A., Borisenko O. V., Vorobyev A. I., et al. Clinical and economic analysis. Moscow: Newdiamed; 2008; 778 pp.

Сведения об авторах:

Ходорович Ольга Сергеевна

научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86,
Телефон: +7(495) 334-7188,
E-mail: khodorovich-o@mail.ru

Солодкий Владимир Алексеевич

директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, член-корреспондент РАН, профессор,

Адрес для переписки:

117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86,
Телефон: +7(495) 333-9171
E-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru

Деркач Елена Владимировна

ведущий научный сотрудник лаборатории оценки технологий в здравоохранении института прикладных экономических исследований Российской Академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

119571, г. Москва, проспект Вернадского, 82, стр.1
Телефон: +7 (495) 545-0927
E-mail: evd@hta-rus.ru

Authors & Affiliations:

Olga Sergeevna Khodorovich

PhD, Researcher at Russian Research Center of Radiology and Nuclear Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation

Mailing address:

ul. Profsoyuznaya 86, Moscow, 117997, Russia
Phone: +7 495 334-71-88
E-mail: khodorovich-o@mail.ru

Vladimir Alekseyevich Solodkiy

Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Director of Russian Research Center of Radiology and Nuclear Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation

Mailing address:

ul. Profsoyuznaya 86, Moscow, 117997, Russia
Phone: +7 495 333-91-71
E-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru

Yelena Vladimirovna Derkach

PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Health Technology Assessment, Institute of Applied Economic Studies, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA)

Mailing address:

Prospekt Vernadskogo, 82, str. 1, 119571, Moscow, Russia
Phone: +7 495 545-09-27
E-mail: evd@hta-rus.ru

Клинико-экономическое обоснование применения аналогов соматостатина для лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта

О. В. Зеленова¹, Г. С. Емельянова², В. В. Жилина¹, Е. А. Крекнина¹

¹ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, Москва, Россия

² Московский Государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия

Финансирование лекарственного лечения социально-значимых заболеваний является приоритетным для Министерства здравоохранения и входит в программу государственных гарантий. Рациональное использование бюджетных средств на лекарственное обеспечение пациентов – одна из самых трудных и плохо решаемых задач, которые стоят перед лицами, принимающими решения на любом уровне управления системой здравоохранения. Организаторы здравоохранения нуждаются в создании научно обоснованных и прозрачных инструментов, позволяющих провести комплексную клинико-экономическую оценку стоимости болезни, определить целесообразность применения отдельных медицинских технологий и получить качественные экономические расчёты. Именно такие задачи можно решать методом клинико-экономической симуляции. В настоящей работе мы использовали симулятор выбора лекарственной терапии для распространенных и метастатических форм нейроэндокринных опухолей, что позволило получить следующие данные: прямые затраты на лабораторные и инструментальные исследования для постановки диагноза оцениваются в 102 992 руб. на 1 пациента; затраты на стандартную дозировку (30 мг) препарата октреотид варьируют от 616 066 до 1 090 671 руб. в год в зависимости от выбранного производителя и формы выпуска; увеличенные дозы октреотида до 40 мг в месяц, которые требуются в рутинной клинической практике, заставят потратить на 1 пациента в год 732 305 руб. в случае применения октреотида депо или 940 896 руб., если используется октреотид лонг-ФС; увеличение дозировки указанных препаратов до 60 мг в месяц обойдется в 945 302 руб. и 1 226 016 руб., соответственно. Затраты на ланреотид в дозировке 120 мг в месяц на 1 пациента в год составят 780 000 руб., что сопоставимо с затратами на включенный в ограничительные списки ЖНВЛП препарат октреотид.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэндокринные опухоли, диагностика, лекарственная терапия, прямые затраты.

Clinicoeconomic Feasibility of Somatostatin Analogs for Neuroendocrine Gastrointestinal Tract and Pancreas Tumors Treatment

O. V. Zelenova¹, G. S. Emelyanova², V. V. Zhilina¹, E. A. Kreknina¹

¹ Central Research Institute for the Organization and Informatization of Health Care, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

The funding of drug treatment of socially significant diseases is a part of the Program on State Guarantees of Free Medical Care for Russian Citizens, and one of the priorities for the Ministry of Health of the Russian Federation. The efficient use of budget funds allocated for drug supply of patients is one of the most complicated and hard-to-solve problems for decision-makers at all levels of health care management. Health officials need to create evidence-based and transparent tools of complex clinical and economic assessment of the cost of illness, to define the advisability of specific medical technologies, and to obtain high-quality economic calculations. These tasks can be solved by pharmacoeconomic simulation. In the present study, we used such simulation to choose drug therapy of advanced and metastatic forms of neuroendocrine tumors. The following results were obtained. Direct costs of laboratory and instrumental examination were 102,992 RUB per patient; the costs of a standard dose (30 mg) octreotide ranged from 616,066 to 1,090,671 RUB annually depending on the brand and route of administration. Increased doses of octreotide (up to 40 mg monthly) needed in routine clinical practice required 732,305 RUB per patient (Octreotide Depot) or 940,896 RUB per patient (Octreotide-Long FS). 60 mg dose of these drugs would require 945,302 RUB and 1,226,016 RUB per patient, respectively. The cost of 120 mg Lanreotide were 780 000 RUB per patient; this is comparable with the cost of octreotide, which is on the Russian List of Vital and Essential Drugs.

KEYWORDS: neuroendocrine tumors, diagnostics, treatment, direct cost.

ВВЕДЕНИЕ

Еще в конце прошлого века в практику врачей-онкологов вошли новые технологии, дающие возможность повысить выживаемость и качество жизни больных с нейроэндокринными опухолями (НЭО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы (ПЖ). Тем не менее вопросы, связанные с трудностями как диагностики, так и выбора метода терапии НЭО, сохраняют свою актуальность и сегодня.

Нейроэндокринные опухоли – это группа редко встречающихся, гетерогенных новообразований, возникающих во многих органах и тканях, включая легкие, ЖКТ и ПЖ, имеющих сходный нейроэндокринный фенотип. НЭО проявляются самыми разными клиническими симптомами, имеют переменный потенциал злокачественности и различный прогноз [1–3]. Некоторые клинические проявления определяются анатомическим происхождением опухоли, но в целом клиническая картина НЭО может сильно различаться независимо от локализации первичного очага. Наиболее частая локализация НЭО – желудочно-кишечный тракт и поджелудочная железа; эта группа опухолей составляет более 60% НЭО всех анатомических локализаций [4–6]. В последние несколько десятилетий наблюдается повышение заболеваемости НЭО [2, 7–10]. Несомненно, это связано с внедрением в клиническую практику эффективных методов лабораторной, лучевой и эндоскопической диагностики и морфологической верификации, позволяющих более эффективно выявлять пациентов с данной патологией. В то же время вызывает серьезное беспокойство отсутствие значимого увеличения выживаемости больных за тот же период времени [8]. Пациенты с НЭО имеют невысокие показатели средней продолжительности жизни, причем не только на поздних стадиях заболевания [4, 12–15].

Отсутствие данной нозологии в Международной классификации болезней (МКБ-10) приводит к ряду трудностей. Изменения в рамках систем классификации и постановки диагноза привели к путанице и ошибкам при стандартизации групп опухолей по отношению к исследованиям. Кроме того, из-за редкости НЭО большая часть публикаций по этой проблеме представлена либо небольшими исследованиями, посвященными отдельным аспектам заболевания, либо объемными исследованиями, в которые были включены разнородные группы пациентов с НЭО. Крупные исследования НЭО ЖКТ и ПЖ с подробным описанием эпидемиологии, клинических проявлений, генетических аспектов, гистопатологии и выбора методов лечения являются редкими. Анализ литературных источников дал следующие результаты. В поисковой системе PubMed по словам: «Neuroendocrine Tumors», «Carcinoma, Neuroendocrine», «Carcinoma, SmallCell» and «Carcinoma, LargeCell» было найдено более 2500

ссылок. Для подробного поиска все поисковые определения комбинировались со следующими уточняющими терминами: «classification», «diagnosis», «and drug therapy», «epidemiology», «mortality», «pathology», «radiography», «radionuclide», «imaging», «radiotherapy», «secretion», «surgery», «therapy». Также использовались комбинации указанных определений с «Antineoplastic Protocols», «Gastrointestinal Neoplasms» и «Pancreatic Neoplasms». После оценки всех публикаций на критерии их оригинальности и актуальности, было выбрано 27 статей, данные которых составили основу для клинико-экономической симуляции выбора лекарственной терапии метастатических НЭО ЖКТ.

Таким образом, для создания симулятора технологий, применяемых для диагностики и лечения НЭО, были проведены следующие виды анализа: анализ литературных источников в системе PubMed и Medline, анализ стоимости болезни, анализ «затраты–эффективность» для различных видов терапии метастатических и распространенных опухолей, анализ влияния этих видов терапии на бюджет. Кроме того, был построен клинико-экономический симулятор в программе Excel, принципы работы которого будут рассмотрены отдельно.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Несмотря на то, что НЭО ЖКТ и ПЖ относятся к относительно редким заболеваниям, за последние 30–40 лет, по данным эпидемиологических исследований зарубежных авторов, зафиксирован устойчивый рост заболеваемости. Однако систематический обзор литературы по этой проблеме отсутствует. Скорее всего, это связано с тем, что информация о заболеваемости представлена довольно разнородными сведениями. Доступны для анализа данные реестров больных лишь из Северной Америки, Западной Европы и Японии. В большинстве аналитических исследований используются данные, взятые из базы данных SEER (база эпидемиологического надзора и целевых результатов Национального института рака США – Surveillance, Epidemiology, and End Results) и из реестров в Западной Европе (NRC – Норвежский реестр рака). Как правило, из-за ретроспективного характера существующих баз данных результаты исследований оказываются неточными, что затрудняет прогноз [7–9].

Вопросы диагностики, стадирования и эффективного лечения рассматриваемых видов опухолей освещены в рекомендациях, разработанных экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Североамериканского общества по нейроэндокринным опухолям (North American Neuroendocrine Tumor Society; NANETS), Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей (European Neuroendocrine Tumor Society; ENETS), Американско-

Таблица 1. Классификация НЭО поджелудочной железы, разработанная ENETS

Градация	Митотический индекс (10 ПЗБУ)*	Индекс пролиферации Ki-67(%)
НЭО G1	<2	≤2
НЭО G2	2–20	3–20
НЭО G3	>20	>20

* ПЗБУ: поле зрения при большом увеличении, равное 2мм²; оцениваются не менее 40 полей в областях наибольшей митотической плотности.

Таблица 2. Классификация НЭО ЖКТ и поджелудочной железы, предложенная ВОЗ (2010)

1. Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль грейд 1 (Ki-67 ≤ 2)
2. Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль грейд 2 (Ki-67 = 3 – 20)
3. Низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома грейд 3 (крупноклеточная и мелкоклеточная карцинома) (Ki-67 > 20)
4. Смешанные адено-нейроэндокринные карциномы
5. Гиперпластические и пренеопластические поражения

го объединенного комитета по онкологии (American Joint Committee on Cancer; AJCC). Опубликованы также решения совещаний мультидисциплинарных групп специалистов по НЭО разных локализаций, готов проект обновления опубликованных в 2012 г. рекомендаций Европейского общества медицинской онкологии (European Society Medical Oncology; ESMO) [1, 3, 17, 18]. В России тоже организовано Медицинское общество по лечению нейроэндокринных опухолей (МОЛНЭО; <http://www.molneo.com/>), одной из основных задач которого является создание единого регистра пациентов с НЭО, поскольку существующие формы статистической отчетности, используемые для формирования регистра больных злокачественными новообразованиями, не содержат достаточной информации по нейроэндокринным опухолям. Для улучшения диагностики и лечения больных с НЭО необходимо регулярное обновление реальной клинической практики в стране. Эпидемиология НЭО требует тщательного сбора данных, применения единой классификации (предпочтительно – последней классификации, предложенной ВОЗ), использования иммуногистохимического метода диагностики и единой терминологии.

В 2010 г. экспертами ВОЗ предложена классификация НЭО, разработанная на базе консенсуса международных экспертов по НЭО и с учетом классификаций Европейского общества по нейроэндокринным опухолям (ENETS), Американского объединенного комитета по онкологии (AJCC) и Североамериканского общества по изучению НЭО (NANETS) [15–19]. Предложенная классификация опирается на следующие характеристики НЭО: наличие молекулярных мутаций, функциональная активность, гистологические особенности и стадия заболевания. В новой классификации общий термин для всех опухолей ней-

роэндокринного происхождения – «нейроэндокринная опухоль» (НЭО) – изменен на «нейроэндокринная неоплазма» (НЭН). Согласно этой классификации, выделяют 3 группы НЭН–НЭО G1, НЭО G2 и нейроэндокринная карцинома (НЭК) G3 и смешанную адено-нейроэндокринную карциному. В общей классификации термин «карциноид» отсутствует, но используется как синоним в классификациях новообразований различных локализаций, в частности НЭО G1. В классификацию включены рекомендации по TNM (tumor, nodules, metastasis) стадированию НЭО различных локализаций, но эти рекомендации пока не получили общего признания [18–21]. Наличие или отсутствие молекулярных мутаций позволяет определить наследственный или спорадический характер возникновения опухоли. Опухоль называют функциональной в случае гиперсекреции ею гормонов, приводящей к появлению соответствующей симптоматики и формированию клинического синдрома. Нефункциональная опухоль характеризуется отсутствием клинического синдрома, причем последний может не развиваться даже при наличии гормональной секреторной активности опухоли. Около 10% НЭО являются функциональными и характеризуются симптоматикой, зависящей от типа секретируемых гормонов.

Окончательный диагноз НЭН должен отражать классификацию опухоли (НЭО или НЭК), степень ее злокачественности (G1, G2, G3), соответствующую TNM-стадию, а также функциональную активность [22]. В новой классификации НЭО ЖКТ ключевое значение для определения степени злокачественности имеют два показателя: митотический индекс и индекс пролиферации Ki-67 [23]. В соответствии с этими критериями НЭО ПЖ разделены на 3 категории (табл. 1) и 3 степени злокачественности (табл. 2). Обе представленные классификации являются ключевыми

в построение блока симулятора по диагностике НЭО ЖКТ и ПЖ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для построения клинико-экономического симулятора потребовалось, прежде всего, обосновать использование анализа стоимости болезни. Анализ общей стоимости болезни – специальный метод фармако-экономического анализа, предназначенный для изучения всех затрат, связанных не только с ведением больных с определенным заболеванием как на отдельном этапе (отрезке времени), так и на всех этапах оказания медицинской помощи, но также с нетрудоспособностью и преждевременной смертностью. Данный метод не предполагает сравнения эффективности медицинских вмешательств; он применяется для изучения типичной практики ведения больных с конкретным заболеванием и широко используется для решения таких задач, как, например, планирование затрат, определение тарифов для взаиморасчетов между субъектами системы здравоохранения и медицинского страхования. Анализ «затраты–эффективность» проводился нами в тех случаях, когда имелось достаточное количество качественных клинических исследований, позволяющих использовать одинаковые клинические точки для нескольких медицинских технологий.

В условиях ограниченного бюджета здравоохранения особую актуальность приобретает учет прямых затрат и общей стоимости болезни, причем в первую очередь это относится к социально значимым патологиям, которые вносят существенный вклад в смертность населения страны. Для ответа на вопросы организаторов здравоохранения и клиницистов, возникающие при выборе экономически приемлемого и эффективного лечения различных НЭО ЖКТ, отделением экономической оценки качества медицинской помощи ФГБУ ЦНИИОИЗ МЗ РФ создан симулятор, который позволяет решить следующие задачи: определить эффективную терапию, рассчитать прямые затраты на диагностику и лекарственную терапию, получить заключения по анализам «затраты–эффективность» и по влиянию на бюджет отдельных технологий.

Симулятор имеет 5 блоков, а именно: история болезни пациента, необходимые клинические и лабораторные исследования, выбор терапии, фармако-экономические показатели, рекомендации и выводы.

История болезни пациента включает в себя следующие данные, которые вводит врач: пол, возраст, рост и вес, расчёт площади поверхности тела в м², уровень креатинина в сыворотке крови, определение (AUC) площади под фармакокинетической кривой для расчёта дозы карбоплатина, степень злокачественности опухоли (G1-3), митотический индекс, калькуляцию выбираемого значения Ki-67 (в %), наличие

карциноидного синдрома, классификацию по TNM. Система позволяет вносить несколько пациентов последовательно, сохраняя предыдущие данные, или вносить изменения в тактику лечения одного пациента при необходимости смены терапии или режима лечения.

Диагностические и лабораторные показатели, требующиеся для постановки диагноза, представлены во втором блоке. Информация соответствует последним рекомендациям как Европейского онкологического общества (ESMO), так и Российского общества клинических онкологов (RUSSCO) [24]. Основные задачи лабораторной диагностики НЭО ПЖ – верификация нейроэндокринного генеза опухоли и определение ее функциональной активности. Общей особенностью нейроэндокринных опухолевых клеток является способность продуцировать ряд биологически активных веществ: хромогранины А, В и С, серотонин, нейронспецифическую энolahу, грелин, нейрокинин А, нейропептид К и др. Определение уровня этих субстанций в крови позволяет идентифицировать НЭО [17–19].

Минимальный необходимый набор диагностических и лабораторных исследований, который предлагает симулятор, включает: клинический и биохимический анализ крови, коагулограмму, определение в сыворотке крови концентраций хромогранина А, кальцитонина, глюкагона, гастринина, а также уровня инсулина в плазме крови. Кроме того, требуются: иммуно-гистохимическое исследование препарата тканей на синоптофизин и на хромогранин; общий клинический анализ мочи, определение уровней 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК), гистамина и серотонина в моче; гистологическое и цитологические исследования; при необходимости – ректороманоскопия и колоноскопия. Стоимость представленного набора клинико-лабораторных исследований составляет 33 222 руб., что вносится в соответствующую ячейку в листе исследований.

Кроме лабораторных исследований, необходимо провести ряд инструментальных исследований, таких как: регистрация электрокардиограммы, эзофагогастродуоденоскопия, эхокардиография, УЗИ лимфатических узлов, УЗИ органов брюшной полости, компьютерная томография (КТ) органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием, КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием, сцинтиграфия костей всего тела, магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с внутривенным контрастированием, МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная ангиография брюшной полости с внутривенным контрастированием, рентгенография легких, пункция поджелудочной железы под контролем УЗИ, пункционная биопсия поджелудочной железы

под контролем УЗИ, биопсия печени под контролем УЗИ, пункция печени под контролем УЗИ. Представленный комплекс будет стоить 69 770 руб., что в совокупности с лабораторными исследованиями дает нам сумму 102 992 руб. на 1 пациента с НЭО ЖКТ.

В процессе лечения пациента врач должен осуществлять динамическое наблюдение за его состоянием как в случае эффективности терапии, так и для смены режима лечения, если терапия становится неэффективной. Перечень необходимых в последнем случае исследований представлен в последующей закладке симулятора и позволяет врачу не только выбрать нужные исследования, но и задать частоту их проведения, чтобы оценка стоимости динамического наблюдения была максимально прозрачной и полной.

Выбор терапии – блок, который содержит информацию по всем возможным видам лекарственной терапии данного вида опухолей, а именно: назначение аналогов соматостатина (октреотид и ланреотид), биотерапия (интерферон- α), химиотерапия по схемам и таргетная терапия (табл. 3) [24–27].

Как видно из представленной таблицы 3, выбор терапии не только сложен, но и имеет преемственный характер, т. е. при наступлении тахифилаксии (состояния быстрого прогрессирующего снижения лечебного эффекта при длительном применении или периодическом повторном назначении какого-либо лекарства) к основному лекарственному препарату начинают последовательно добавлять различные варианты биотерапии или полихимиотерапии (ПХТ).

Современный алгоритм терапии различных видов НЭО представлен на рисунке 1.

С помощью разработанного клинико-экономического симулятора мы можем прогнозировать затраты на любой из представленных видов терапии, их комбинацию и сопровождение лекарственными препаратами, которые необходимы для проведения ПХТ.

Представим себе, что у конкретного пациента обнаружена НЭО поджелудочной железы – нефункционирующая, имеющая степень злокачественности G2, показатель митотического индекса больше 2 и Ki-67 – 9%. В данном случае онколог начнет лечение с аналогов соматостатина, которые показывают высокую эффективность при данном типе опухоли.

Соматостатин был открыт в 1972 г. как гормон, способный подавлять секрецию гормона роста (ГР). Как показали последующие исследования, соматостатин подавляет базальную и стимулированную секрецию ГР, ингибирует секрецию глюкагона, инсулина, гастрина, секретина, холецистокинина, вазоактивного интестинального пептида. Дальнейшее развитие этого направления привело к созданию аналогов соматостатина, обладающих, в отличие от природного соматостатина, значительной резистентностью к ферментативному расщеплению, следовательно, более выраженным и продолжительным терапевтическим действием. С конца 80-х аналоги соматостатина использовались при синдромах опухолевой гиперсекреции гормонов для облегчения симптомов карциноидного синдрома. В клинической практике используются сле-

Таблица 3. Режимы лекарственной терапии, рекомендованные при НЭО ПЖ и ЖКТ

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни	Количество циклов
Октреотид–лонг	Октреотид–лонг	20–30 мг	в/м	1	28	до прогрессирования
Ланреотид	Соматулин® Аутожелъ®	120 мг	п/к	1	28	до прогрессирования
Интерферон- α	Интерферон- α	3 млнМЕ	п/к	3 раза в неделю	длительно	до прогрессирования
EP	Этопозид	120 мг/м ²	в/в, 60 мин	1–3	21	6
	Цисплатин	75 мг/м ²	в/в, 90 мин	1	21	6
EC	Карбоплатин	AUC 5	в/в, 60 мин	1	21	6
	Этопозид	120 мг/м ²	в/в, 60 мин	1–3	21	6
TX	Темозоломид	150 мг/м ²	внутри	10–14	21	6
	Капецитабин	2000 мг/м ²	внутри	1–14	21	6
	± Бевацизумаб	7,5 мг/кг	в/в 30 мин	1	21	6
DF	Доксорубицин	50 мг/м ²	в/в 30 мин	1	21	6
	5-фторурацил	300 мг/м ²	в/в, 24 часа	1–4	21	6
XELOX	Элоксатин	120 мг/м ²	в/в, 180 мин	1	21	6
	Капецитабин	2000 мг/м ²	внутри	1–14	21	6
Эверолимус	Эверолимус	10 мг	внутри	ежедневно	длительно	до прогрессирования
Сунитиниб*	Сунитиниб	37,5 мг	внутри	ежедневно	длительно	до прогрессирования
Бевацизумаб**	Бевацизумаб	7,5 мг/кг	в/в 30 мин	1	21	до прогрессирования

* Сунитиниб зарегистрирован для лечения только НЭО поджелудочной железы

** Бевацизумаб не зарегистрирован для лечения НЭО

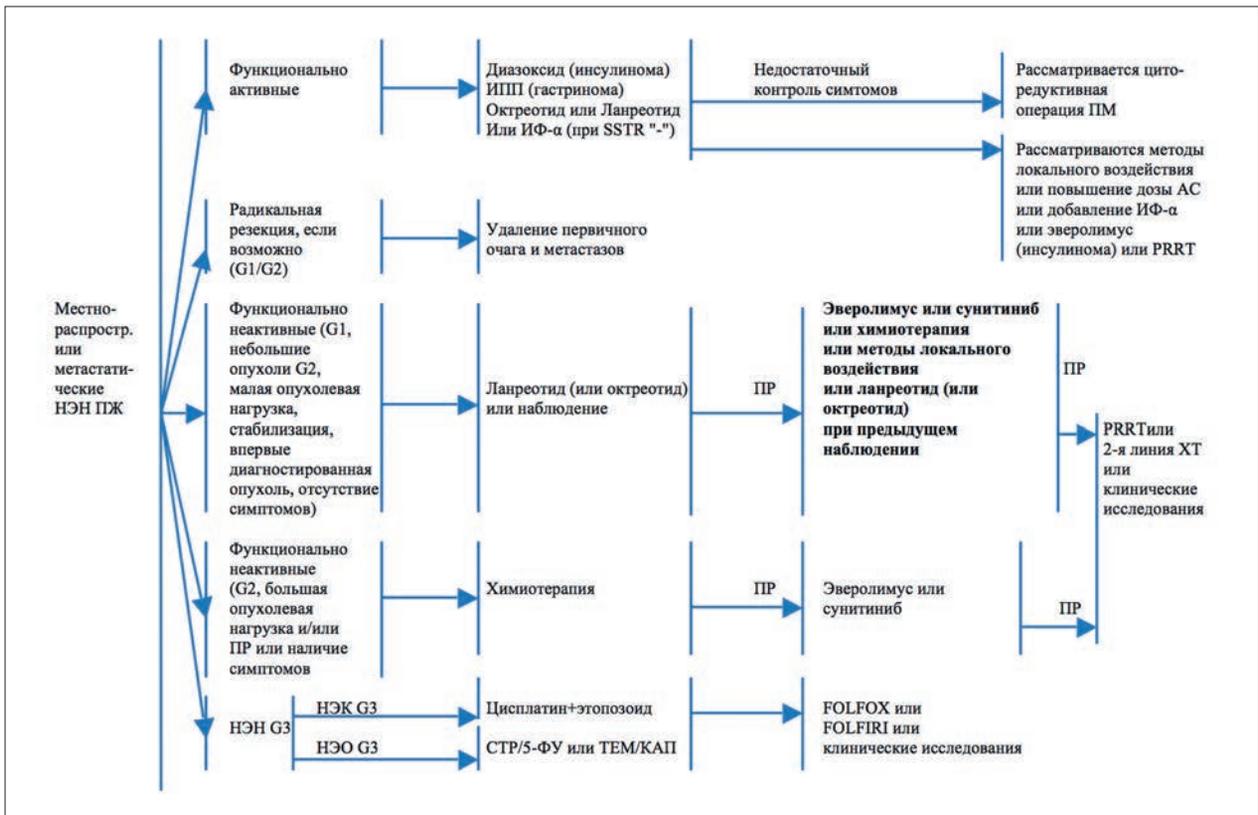


Рис. 1. Рекомендации ENETS по лечению НЭО поджелудочной железы.

Примечание. PRRT – peptide receptor radionuclide therapy (в России отсутствует).

дующие аналоги соматостатина: октреотид, ланреотид и пасиреотид. В настоящий момент в России зарегистрированы 2 аналога соматостатина: 1) октреотид в дозировке 10, 20 и 30 мг производства трех компаний, включая оригинальный продукт, разработанный компанией «Новартис» и получивший торговое наименование (ТН) Сандостатин®, и 2) ланреотид—оригинальный лекарственный препарат (ЛП) компании «Ипсен-Фарма» с ТН Соматулин® Аутожелъ®; выпускается в дозах 60, 90 или 120 мг, форма выпуска – шприцы, частота введения – один раз в месяц; ежемесячные глубокие подкожные инъекции готового к использованию препарата в уникальной лекарственной форме обеспечивают доставку полной дозы.

Терапия упомянутого выше пациента начнется, вероятнее всего, со стандартной дозы октреотида 30 мг 1 раз в месяц. В симулятор включены все ЛП, представленные на территории РФ, поэтому в зависимости от предпочтения учреждения и возможностей бюджета пользователь может изменять набор лекарств и (или) их дозировку. Так, при использовании сандостатина (оригинальный препарат) в дозировках по 10 мг потребуется за 12 месяцев потратить 1 090 761,12 руб. на 1 пациента. При использовании комбинации препаратов сандостатина, выпускаемых в дозировках по 10 и 20 мг, – 790 186,56 руб., а при использовании формы выпуска препарата по 30 мг – 616 066,88 руб. Назна-

чение российских воспроизведенных ЛП, имеющих меньшую стоимость, приведет к снижению указанных затрат.

Однако, в настоящее время, все больше публикаций посвящено увеличению дозы октреотида для достижения клинической эффективности, представленной в рандомизированных исследованиях ранее (Strosberg и соавт. [14]). Вычисление стоимости применения повышенных дозировок в реальной клинической практике дало следующие результаты: при использовании российского препарата октреотид-лонг ФС® в дозировке 10 и 30 мг (суммарно 40 мг на 1 введение) стоимость терапии 1 пациента в течение года составит уже 940 896 руб., тогда как при использовании тех же дозировок препарата октреотид-депо – 732 305 руб.

К сожалению, доза 40 мг тоже не всегда дает нужный и продолжительный эффект, поэтому она может быть увеличена до 60 мг на введение. При таком клиническом выборе расходы на препараты отдельных производителей будут следующие: на октреотид-лонг ФС® – 1 226 016 руб. при использовании формы выпуска по 30 мг; на Октреотид депо® (тоже по 30 мг) – 945 302 руб. При использовании меньших дозировок стоимость терапии существенно возрастает.

Препарат ланреотид стал инновационным прорывом с точки зрения клинической эффективности и технологии изготовления новых форм аналогов сома-

Таблица 4. Прямые годовые затраты на терапию октреотидом-лонг (сандостатином) в расчете на 1 пациента

МНН	Торговое наименование	Форма выпуска	Производитель	Цена за упаковку, руб	Количество флаконов на введение	Количество введений	Стоимость терапии, руб
Препарат Сандостатин ЛАР® по 10 мг							
Октреотид	Сандостатин ЛАР	Порошок для приготовления суспензии для в/м введения 10 мг; флак. – контейнеры в комплекте с растворителем (шприцы+иглы), 2,5 мл, №1	Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария	30 298,92	3	12	1 090 761,12
Препарат Сандостатин Лар® по 10 и 20 мг							
Октреотид	Сандостатин ЛАР	Порошок для приготовления суспензии для в/м введения 10 мг; флак. – контейнеры в комплекте с растворителем (шприцы+иглы), 2,5 мл, №1	Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария	30 298,92	1	12	363 587,04
	Сандостатин ЛАР	Порошок для приготовления суспензии для в/м введения 20 мг; флак. – контейнеры в комплекте с растворителем (шприцы+иглы), 2,5 мл, №1	Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария	35 549,96	1	12	426 599,52
Итого, руб							790 186,56
Препарат Сандостатин ЛАР® по 30 мг							
Октреотид	Сандостатин ЛАР	Порошок для приготовления суспензии для в/м введения 30 мг флак. – контейнеры в комплекте с растворителем (шприцы+иглы), 2,5 мл, №1	Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария	51 338,89	1	12	616 066,88

тостатина, молекулы ланреотида находятся в высокой концентрации в воде, образуя компактные цилиндрические структуры – нанотрубки. Нанотрубки позволяют добиться быстрого и стабильного действия при высвобождении из них препарата [12, 13]. Эффектив-

ность препарата доказана в исследовании CLARINET [11], основными выводами которого нужно считать следующие: 53% снижение риска прогрессирования заболевания и смерти; достоверное увеличение медианы времени без прогрессирования ВБП в сравнении

Таблица 5. Сравнение исследований PROMID и CLARINET [10,11]

	PROMID (n=85; лечебный препарат – октреотид)	CLARINET (n=204; лечебный препарат – ланреотид)
Локализация первичного очага	Производные средней кишки (75% случаев), неизвестного происхождения (25%)	ПЖ (44%), производные средней кишки (36%), производные задней кишки (7%), неизвестного происхождения (13%)
Метастазы в печени, объем опухолевого поражения печени	Наличие метастазов – у 86% пациентов. Опухолевое поражение печени менее 10% – у 71% пациентов, более 10% – у 29%.	Наличие метастазов – у 100% пациентов. Опухолевое поражение печени ≤25% – у 67% пациентов, более 25% – у 33%.
Категория опухоли, Ki-67	G1, Ki-67 ≤2%	G1 – G2, Ki-67 ≤2% – у 69% пациентов, Ki-67 3–10% – у 31%.
Активность опухоли	Средняя выраженность симптоматики – у 39% пациентов.	Все пациенты имели нефункциональные НЭО
Поражение костной ткани по данным остеосцинтиграфии	Нет	Да
Прогрессия за 3–6 мес до включения	Информация не регистрировалась	96% пациентов
Критерии ответа на терапию	Критерии ВОЗ	RECIST version 1.0
Использование терапии до исследования	Нет	16% пациентов
Медиана времени до постановки диагноза	Октреотид – 7.5 мес. Плацебо – 3.3 мес.	Ланреотид – 13.2 мес. Плацебо – 16.5 мес.
Резекция опухоли до включения в исследование	66% пациентов	39% пациентов
Время до прогрессии	Октреотид – 14.3 мес. Плацебо – 6 мес.	Ланреотид – прогрессии не наблюдалось Плацебо – 18 мес.

Таблица 6. Прямые затраты на 1 год терапии ланреотидом 120 мг.

МНН	Торговое наименование	Форма выпуска	Производитель	Цена за упаковку, руб	Количество уп на введение	Количество введений	Стоимость терапии, руб
Ланреотид	Соматулин® Аутожель®	Гель для п/к введения, пролонгир. действия, 120 мг, шприц 1 шт. в компл. с иглой	Ipsen Pharma, Франция	65 000,00	1	12	780 000,00
Итого, руб							780 000,00

Таблица 7. Показатели затраты-эффективность аналогов соматостатина в расчете на 1 год терапии

МНН	Суточная доза, мг	Кол-во дней введения за год	Суммарная годовая доза препарата, мг	Общие Затраты на лечение одного пациента в год, руб.	Медиана выживаемости, мес.	Показатель затраты – эффективность (СЕР), руб./мес.
Октреотид	30	12	360	1 477 669,00	14,3	103 333,50
Октреотид	40	12	480	1 841 256,00	14,3	128 759,16
Октреотид	60	12	720	2 568 430,00	14,3	179 610,49
Ланреотид	120	12	1440	1 166 908,00	32,8	35 576,46

с отсроченной терапией; положительное влияние на медиану ВВП независимо от источника опухоли, активности опухолевого роста и степени опухолевой нагрузки печени; стойкое положительное влияние на ВВП при длительной терапии; контроль опухолевого процесса уже к 12-му месяцу терапии без нарушения качества жизни. Надо отметить, что Сандостатин® (октреотид) продемонстрировал существенно меньшую эффективность в аналогичном рандомизированном исследовании PROMID, результаты которого часто сопоставляют с исследованием CLARINET. Обобщенные данные этих двух исследований, приведенные в таблице 5, позволяют сделать вывод о несомненном преимуществе ланреотида в сравнении с октреотидом по показателям эффективности и качества жизни пациентов.

Из представленного сравнения очевидно, что, с клинической точки зрения, применение ланреотида наиболее эффективно. Соответственно, представляло интерес рассчитать затраты на этот препарат и сравнить их с потенциальными альтернативами.

Стоимость ланреотида в России, по данным госпитального аудита, составляет в среднем 98 000–100 000 рублей. В случае, если с 2017 г. препарат Соматулин® Аутожель® 120 мг будет включен в ограничительные списки ЖНВЛП и ОНЛС, компания-производитель «Ипсен Фарма» готова снизить цену до 65 000 руб., т. е. практически на 27% от средней коммерческой стоимости. Отметим, что, начиная с 2016 г. компания планирует производить вторичную упаковку на территории России, а в 2018 г. – передать всю технологическую цепочку производства российскому партнеру. Возвращаясь к работе с симулятором,

приведем экономические расчеты стоимости терапии с применением ланреотида (табл. 6).

Как видно из представленных данных, стоимость терапии ланреотидом составит 780 000 руб. в год, что существенно ниже стоимости лечения октреотидом независимо от формы его выпуска или производителя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на высокую стоимость инновационных технологий для лечения злокачественных новообразований, клиническая выгода для пациентов в виде существенного увеличения продолжительности жизни даже при 4 стадии процесса заставляет лиц, принимающих решения, апробировать и внедрять новые инструменты. Клинико-экономические симуляторы, разработкой которых занимается ФГБУ ЦНИИОИЗ МЗ РФ на протяжении последних нескольких лет, позволяют качественно рассчитать прямые затраты на выбранную терапию, провести анализ «затраты-эффективность» и анализ влияния на бюджет.

При сравнении стоимости лечения НЭО ЖКТ аналогами соматостатина, зарегистрированными в РФ, нами получены следующие результаты. Годовой курс терапии октреотидом, независимо от производителя и страны выпуска, будет стоить или дороже, чем лечение той же продолжительности ланреотидом, или будет чуть ниже, при использовании российских аналогов оригинального препарата. Клинико-экономическая эффективность ланреотида позволяет сделать выбор в пользу данного средства. К тому же при включении его в ограничительные списки ЖНВЛС и ОНЛС компания-производитель готова к переговорам о снижении цены на препарат для Российской Федерации.

Ознакомиться с работой клинико-экономического симулятора можно на сайте ФГБУ ЦНИИОИЗ МЗ РФ www.mednet.ru; вопросы и замечания предлагаем направлять по электронному адресу: hta@mednet.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Klöppel G., Rindi G., Perren A. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch.* 2010; 456(6): 595–597.
2. Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr. Relat. Cancer.* 2011; 18(1): 1–16.
3. Oberg K., Knigge U., Kwekkeboom D. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012; 23(7): 124–130.
4. Yao J. C., Hassan M., Phan A. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J ClinOncol.* 2008; 26: 3063–3072.
5. Fraenkel M., Kim M., Faggiano A. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract. Res.Clin.Gastroenterol.* 2012; 26: 691–703.
6. Fraenkel M., Kim M., Faggiano A. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr. Relat. Cancer.* 2014; 21(3): 153–63.
7. Lepage C., Racht B., Coleman M. P. Survival from malignant digestive endocrine tumors in England and Wales: A population-based study. *Gastroenterology.* 2007; 132: 899–904.
8. Korse C. M., Taal B. G., van Velthuysen M. L., Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: Experience of two decades of cancer registry. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49: 1975–1983.
9. Sorbye H., Welin S., Langer S. W., Vestermark L. W. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 152–160.
10. Rinke A., Müller H. H., Schade-Brittinger C. Placebocontrolled, doubleblind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(28): 4656–4663.
11. Caplin M. E., Pavel M., Ćwikła J. B. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(3): 224–233.
12. Caron P., Beckers A., Cullen D. R. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotideAutogel) in the management of acromegaly. *J.Clin.Endocrinol. Metab.* 2002; 87(1): 99–104.
13. Lightman S. Somatolineautogel: an extended release lanreotide formulation. *Hosp. Med.* 2002; 63(3): 162–165.
14. Strosberg J. R., Fisher G. A., Benson A. B. Systemic treatment in unresectable metastatic well-differentiated carcinoid tumors: consensus results from a modified delphi process. *Pancreas* 2013; 42(3): 397–404.
15. Klöppel G., Perren A., Heitz P. U. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2004; 1014: 13–27.
16. Edge S., Compton C. C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann. SurgOncol.* 2010; 17(6): 1471–1474.
17. Klimstra D., Moldin I., Coppola D., et al. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors: A review of nomenclature, grading, and staging Systems *Pancreas* 2010; 39(6): 707–712.
18. Pasaoglu E., Dursun N., Ozyalvacı G. Comparison of World Health Organization 2000/2004 and World Health Organization 2010 classifications for gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann DiagnPathol.* 2015; 19(2): 81–87.
19. Klimstra D., Modlin I., Adsay N. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the

development of a minimum pathology data set. *Am. J. Surg. Pthol.* 2010; 34(3): 300–313.

20. Orditura M., Petrillo A., Ventriglia J. Pancreatic neuroendocrine tumors: nosography, management and treatment (review). *Int. J. Surg.* 2016; 1: 156–62.
21. Горбунова В. А., Егорова А. В., Кочаткова А. В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта. Принципы диагностики и лечения. Руководство для врачей. М., 2009; 172-196.
22. Bosman F. T., Carneiro F., Hruban R. H., Theise N. D. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. International Agency for Research on Cancer (IARC); Lyon, France: 2010.
23. Lowe K., Khithani A., Liu E., et al. Ki-67 labeling: a more sensitive indicator of malignant phenotype than mitotic count or tumor size? *J. Surg. Oncol.* 2012; 106(6): 724–727.
24. Орел Н. Ф., Горбунова В. А. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Злокачественные опухоли. 2015; 4(s): 273–278.
25. Balachandran A., Tamm E., Bhosale P. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: diagnosis and management. *Abdom. Imaging.* 2013; 38(2): 342–357.
26. Halperin D., Kulke M. Management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2012; 41(1): 119–131.
27. Kondo N., Ikeda Y. Practical management and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gland. Surg.* 2014; 3(4): 276–283.
28. Pokuri V. K., Fong, M. K. & Iyer R. Octreotide and Lanreotide in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Curr Oncol Rep.* 2016; 18(1): 7.

REFERENCE

1. Klöppel G., Rindi G., Perren A. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch.* 2010; 456(6): 595–597.
2. Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr. Relat. Cancer.* 2011; 18(1): 1–16.
3. Oberg K., Knigge U., Kwekkeboom D. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012; 23(7): 124–130.
4. Yao J. C., Hassan M., Phan A. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J ClinOncol.* 2008; 26: 3063–3072.
5. Fraenkel M., Kim M., Faggiano A. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract.Res.Clin.Gastroenterol.* 2012; 26: 691–703.
6. Fraenkel M., Kim M., Faggiano A. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr. Relat. Cancer.* 2014; 21(3): 153–63.
7. Lepage C., Racht B., Coleman M. P. Survival from malignant digestive endocrine tumors in England and Wales: A population-based study. *Gastroenterology.* 2007; 132: 899–904.
8. Korse C. M., Taal B. G., van Velthuysen M. L., Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: Experience of two decades of cancer registry. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49: 1975–1983.
9. Sorbye H., Welin S., Langer S. W., Vestermark L. W. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 152–160.
10. Rinke A., Müller H. H., Schade-Brittinger C. Placebocontrolled, doubleblind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(28): 4656–4663.
11. Caplin M. E., Pavel M., Ćwikła J. B. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(3): 224–233.

12. Caron P., Beckers A., Cullen D. R. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotideAutogel) in the management of acromegaly. *J.Clin.Endocrinol. Metab.* 2002; 87(1): 99–104.
13. Lightman S. Somatulinautogel: an extended release lanreotide formulation. *Hosp. Med.* 2002; 63(3): 162–165.
14. Strosberg J. R., Fisher G. A., Benson A. B. Systemic treatment in unresectable metastatic well-differentiated carcinoid tumors: consensus results from a modified delphi process. *Pancreas* 2013; 42(3): 397–404.
15. Kloppel G., Perren A., Heitz P. U. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2004; 1014: 13–27.
16. Edge S., Compton C. C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann. SurgOncol.* 2010; 17(6): 1471–1474.
17. Klimstra D., Moldin I., Coppola D., et al. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors: A review of nomenclature, grading, and staging Systems *Pancreas* 2010; 39(6): 707–712.
18. Pasaoglu E., Dursun N., Ozyalvacli G. Comparison of World Health Organization 2000/2004 and World Health Organization 2010 classifications for gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann DiagnPathol.* 2015; 19(2): 81–87.
19. Klimstra D., Modlin I., Adsay N. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am. J. Surg. Pthol.* 2010; 34(3): 300–313.
20. Orditura M., Petrillo A., Ventriglia J. Pancreatic neuroendocrine tumors: nosography, management and treatment (review). *Int. J. Surg.* 2016; 1: 156–62.
21. Gorbunova V. A., Egorova A. V., Kochetkov A. V. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. Principles of diagnosis and treatment. A guide for physicians. M., 2009; 172–196.
22. Bosman F. T., Carneiro F., Hruban R. H., Theise N. D. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. International Agency for Research on Cancer (IARC); Lyon, France: 2010.
23. Lowe K., Khithani A., Liu E., et al. Ki-67 labeling: a more sensitive indicator of malignant phenotype than mitotic count or tumor size? *J. Surg. Oncol.* 2012; 106(6): 724–727.
24. Orel N. F., Gorbunov V. A. Practical recommendations for drug treatment of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. *Malignant tumours.* 2015; 4(s): 273–278.
25. Balachandran A., Tamm E., Bhosale P. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: diagnosis and management. *Abdom. Imaging.* 2013; 38(2): 342–357.
26. Halperin D., Kulke M. Management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2012; 41(1): 119–131.
27. Kondo N., Ikeda Y. Practical management and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gland. Surg.* 2014; 3(4): 276–283.
28. Pokuri V. K., Fong, M. K. & Iyer R. Octreotide and Lanreotide in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Curr Oncol Rep.* 2016; 18(1): 7.

Сведения об авторах:

Зеленова Ольга Владимировна

заведующая отделением экономической оценки качества медицинской помощи Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

127254 г. Москва, ул. Добролюбова, 11
Телефон: +7 (495) 619-0070
E-mail: zelenova@mednet.ru

Емельянова Галина Сергеевна

ассистент кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1,
Телефон: +7 (495) 609-67-00
E-mail: docgalina@mail.ru

Жилина Вера Вячеславовна

старший научный сотрудник отделения экономической оценки качества медицинской помощи Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава России

Адрес для переписки:

127254 г. Москва, ул. Добролюбова, 11
Телефон: +7 (495) 619-0070
E-mail: zhilina@mednet.ru

Крекнина Елена Алексеевна

инженер-исследователь отделения экономической оценки качества медицинской помощи Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава России

Адрес для переписки:

127254 г. Москва, ул. Добролюбова, 11
Телефон: +7 (495) 619-0070
E-mail: kreknina@mednet.ru

Authors & Affiliations:

Zelenova Olga Vladimirovna

Head of the Department of Economic Evaluation of the Quality of Medical Care at Central Research Institute for the Organization and Informatization of Health Care, Ministry of Health of the Russian Federation

Address for correspondence:

Dobrolyubova st. 11, Moscow, 127254, Russia
Tel: +7 (495) 619-0070
E-mail: zelenova@mednet.ru

Yemelyanova Galina Sergeevna

PhD, an Assistant at the Department of Oncology, Faculty of Additional Professional Education, Moscow State University of Medicine and Dentistry

Address for correspondence:

Delegatskaya st. 20c1, 127473, Moscow, Russia
Tel: +7 (495) 609-67-00
E-mail: docgalina@mail.ru

Zhilina Vera Vyacheslavovna

Senior Researcher at the Department of Economic Evaluation of the Quality of Medical Care at Central Research Institute for the Organization and Informatization of Health Care, Ministry of Health of the Russian Federation

Address for correspondence:

Dobrolyubova st. 11, Moscow, 127254, Russia
Tel: +7 (495) 619-0070
E-mail: zhilina@mednet.ru

Kreknina Yelena Alekseevna

The Research Engineer at the Department of Economic Evaluation of the Quality of Medical Care at Central Research Institute for the Organization and Informatization of Health Care, Ministry of Health of the Russian Federation

Address for correspondence:

Dobrolyubova st. 11, Moscow, 127254, Russia
Tel: +7 (495) 619-0070
E-mail: kreknina@mednet.ru

Эффективность и стоимость антибактериальной терапии внебольничной пневмонии в типичной стационарной практике

О. В. Жукова¹, О. В. Руина¹, Е. А. Кузоватова¹, Т. М. Конышкина¹, Н. Н. Сухачева², И. С. Петелина²

¹ Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород, Россия

² Городская клиническая больница №5, г. Нижний Новгород, Россия

В статье приведены результаты анализа результатов антибактериального лечения внебольничной пневмонии (ВП) в реальной практике. При средней тяжести заболевания в 84,7% случаев назначалась монотерапия азитромицином, цефтриаксоном или сультамициллином. В остальных (15,3%) случаях ВП средней тяжести проводилась комбинированная терапия с использованием цефтриаксона в комбинации с сультамициллином или левофлоксацином. При тяжелой ВП в 34,4% случаев проводилась монотерапия цефтриаксоном, клинический эффект которого наблюдался у 63,6% больных. При подозрении на инфицирование *Paeruginosa* у пациентов с тяжелой ВП (28,1% от числа этих больных) назначалась комбинация сультамициллина с ципрофлоксацином с положительным клиническим эффектом в 44,4% случаях. При отсутствии положительной динамики пациентам дополнительно назначали амикацин, меропенем или левофлоксацин. Частота назначения antimicrobных препаратов при пневмонии средней тяжести укладывается в рекомендуемые рамки частоты назначения, включенные в стандарт оказания специализированной медицинской помощи. При тяжелой форме заболевания назначение цефалоспоринов III поколения в клинической практике превысило рекомендуемые показатели назначения в 2,5 раза, а назначение защищенных пенициллинов – в 3 раза. Самым затратным, но и самым эффективным из лекарственных препаратов, применявшихся при ВП средней тяжести, оказался сультамициллин: 5372,9 руб. на период лечения при эффективности в 100%. Наименее затратным оказался цефтриаксон: 40,97 руб. при эффективности в 36%. Затраты на лечение тяжелой ВП были существенно выше и достигали 22 043 руб. (в случае назначения моксифлоксацина при неэффективности цефтриаксона).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антибиотикотерапия, внебольничная пневмония, типичная практика.

The Cost and Effectiveness of Antibacterial Therapy of Community-Acquired Pneumonia in a Typical Hospital Practice

O. V. Zhukova¹, O. V. Ruina¹, E. A. Kuzovatova¹, T. M. Konyshkina¹, N. N. Sukhacheva², I. S. Petelina²

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

² City Clinical Hospital № 5, Nizhny Novgorod, Russia

The article describes clinical results and costs of antibacterial therapy for community-acquired pneumonia (CAP) in common hospital practice. Monotherapy was prescribed in 84.7% of CAP cases of moderate degree of severity: azithromycin, ceftriaxone, sultamicilin. Combination therapy was used in 15.3% of cases of severe CAP, mostly with combination of ceftriaxone and sultamicilin or ceftriaxone and levofloxacin. Monotherapy with ceftriaxone was used in 34.4% of patients with severe CAP with 63.6% effectiveness. Combination of sultamicilin with ciprofloxacin was administered for suspected *P. aeruginosa* infection in patients with severe CAP in 28.1% of patients with 44.4% effectiveness. Amikacin, meropenem, levofloxacin have been added in the absence of positive dynamics. The prescription rate of antimicrobial drugs for CAP of moderate severity was in line with the standard of specialized medical care. In severe CAP IIIrd generation cephalosporins and protected penicillins were prescribed 2.5 and 3 times more often than recommended by standard. Sultamicilin was the most expensive drug in the treatment of CAP of moderate severity: 5372,9 rub. per patient 100% effectiveness. Ceftriaxone was the least expensive: 40,97 rub. per patient with 36% effectiveness. Costs for treatment of severe CAP were significantly higher and reached 22,043 rubles (in the case of moxifloxacin appointment with the ineffectiveness of ceftriaxone).

KEYWORDS: antibiotic therapy, community-acquired pneumonia, common practice.

В настоящее время пневмонии рассматриваются как клинически выраженные острые инфекции легочной ткани, объективным признаком которых служит выявляемая при лучевом исследовании инфильтрация легких. В структуре причин смерти во всем мире пнев-

монии занимают 4–8-е места после сердечно-сосудистой патологии, онкологических заболеваний, cerebro-васкулярной патологии и хронических обструктивных заболеваний легких, а среди инфекционных болезней – 1-е место (обуславливают каждую вторую смерть в

гериатрической популяции и 90% летальных исходов от респираторных инфекций у лиц старше 64 лет) [1].

Диагностика и лечение этого заболевания во всем мире остается одной из сложных проблем современного здравоохранения [2]. По имеющимся данным, они являются самой частой причиной обращения за медицинской помощью [3].

Согласно официальной статистике РФ (данные Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава РФ), в 2012 г. в РФ было зарегистрировано 657 643 случая внебольничной пневмонии (ВП), т. е. число заболевших составило 4,59% от общей численности населения; у лиц в возрасте > 18 лет заболеваемость составила 3,74%. Однако эти цифры не отражают истинной заболеваемости ВП в РФ, которая, согласно расчетам, достигает 14–15%, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн человек. Летальность среди больных с тяжелой ВП составляет от 21 до 58% [4].

К препаратам выбора при лечении ВП относятся цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности, цефепим, ингибиторозащищенные аминопенициллины или эртапенем, которые должны назначаться в комбинации с макролидом для внутривенного введения. Альтернативным режимом эмпирической антибактериальной терапии тяжелой ВП без дополнительных факторов риска является комбинация респираторного фторхинолона (моксифлоксацин, левофлоксацин) с цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) [4].

В настоящее время пневмонии представляют собой не только медицинскую, но и экономическую проблему. Так, в США затраты на терапию инфекций дыхательных путей (исключая грипп) в течение года составляют почти 40 млрд долларов США, из них прямые медицинские затраты – 17 млрд долларов, а не прямые – 22,5 млрд долларов [5]. Ежегодные затраты, связанные с ВП, в странах Европы составляют около 10 млрд евро [6].

Интерес к фармакоэкономической оценке антимикробной терапии (АМТ) ВП достаточно высок, однако системные исследования в масштабах страны отсутствуют. При этом в отдельно взятых регионах такие исследования проводятся [7, 8]. Так, прямые медицинские затраты на лечение ВП в Самарской области составили 350,9 млн руб. в 2010 г., а не прямые – 40,5 млн руб. Непрямые затраты, связанные с лечением ВП, в РФ за 2010 г. составили 1964,5 млн руб. [8].

В свете всех изложенных данных представлялась актуальной следующая **цель настоящей работы**: проведение анализа эффективности и стоимости антибиотикотерапии ВП (средней тяжести и тяжелой) в условиях стационара в России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами для исследования послужили данные 117 историй болезни пациентов (из них – 51,3%

мужчины, 48,7% – женщины) с ВП, госпитализированных в ГКБ № 5 г. Нижнего Новгорода в 2015 г. В исследование включены все пациенты, госпитализированные в стационар за анализируемый период.

Характеристика пациентов приведена в таблице 1. Возраст пациентов составил от 21 до 91 года, наибольшую долю составили лица старше 60 лет. Диагноз был подтвержден рентгенологическими и бактериологическими исследованиями при поступлении.

Средняя степень тяжести ВП была диагностирована в 72,65% (85 пациентов), тяжелая форма ВП – в 27,35% (32 пациента). У 84,6% пациентов имелась сопутствующая патология, что обусловлено распределением больных по возрастам: не было сопутствующей патологии у лиц в возрасте от 21 до 40 лет.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Признак	Число пациентов	
	Абс.	%
Возраст:		
21–40 лет	20	17,1
41–60 лет	25	21,3
старше 60 лет	72	61,6
Наличие сопутствующей патологии	99	84,6

Клиническая эффективность лечения оценивалась по данным историй болезни на основании оценки лечащего врача как выздоровление – 37,6% случаев (44 пациента) или как улучшение – 62,4% случаев (73 пациента).

Также на основании данных историй болезни стационарных больных с ВП был проведен ретроспективный анализ антимикробной терапии (АМТ). Анализировались частота назначения различных антибактериальных препаратов и их клиническая эффективность. Полученные данные по частоте назначения АМП сравнивали со стандартами специализированной медицинской помощи при пневмонии средней тяжести и при тяжелой пневмонии с осложнениями [9, 10].

Анализ стоимости антимикробной терапии ВП проводили путем определения средней стоимости курса лечения антимикробными препаратами. Среднюю стоимость курса определяли как произведение средней курсовой дозировки на стоимость 1 единицы (мг). Среднюю курсовую дозировку определяли по следующей схеме: среднюю разовую дозировку умножали на среднюю длительность лечения и на кратность приема препарата. Общая стоимость схемы лечения рассчитывалась как сумма стоимости компонентов, а именно: к стоимости одного препарата добавляли стоимость курса лечения дополнительным препаратом и в результате получали общую стоимость схемы лечения. Аналогичным образом рассчитывали стоимость курсов комбинированной терапии.

В расчетах использовалась стоимость конкретных лекарственных препаратов (согласно их торговым наименованиям), используемых в лечении: моксифлоксацин (Авелокс, BAYER PHARMA, AG, Германия), амикацин (Амикацин, КРАСФАРМА, ОАО, Россия), сультамициллин (Амписид, MUSTAFA NEVZAT ILAC SANAYII, A. S., Турция), левофлоксацин (Левифлоксацин, БЕЛМЕД-ПРЕПАРАТЫ, АО, Республика Беларусь), меропенем (Меронем, SUMITOMO PHARMACEUTICALS, Co Ltd., Япония), азитромицин (Сумамед, PLIVA HRVATSKA, d. o. o., Хорватия), ципрофлоксацин (Ципрофлоксацин, СИНТЕЗ, ОАО, Россия), цефтриаксон (Цефтриаксон, БИОСИНТЕЗ, ОАО, Россия).

Анализ прямых немедицинских затрат не проводился, т. к. все включенные в исследование пациенты находились в терапевтическом отделении по поводу основного заболевания и прямые немедицинские затраты были приняты одинаковыми во всех группах. Настоящее исследование не предполагало сбор внебольничной информации и, в частности, не представлялось возможным оценить затраты на оплату больничных листов пациентов. Соответственно, анализ непрямых затрат тоже не проводился.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех 100% включенных в исследование пациентов проводилась АМТ, что соответствует рекомендациям.

Выбор препаратов для АМТ производился эмпирическим путем. В основном при лечении ВП как средней тяжести, так и тяжелой применялись следующие группы препаратов (табл. 2): цефалоспорины III поколения,

Таблица 2. Частота назначения препаратов для антимикробной терапии

МНН	Частота назначения, % (абс. число назначений)
Моксифлоксацин	1,3% (2 назначения)
Амикацин	2,0% (3 назначения)
Сультамициллин	51,3% (78 назначений)
Левифлоксацин	9,9% (15 назначений)
Меропенем	2,0% (3 назначения)
Азитромицин	9,9% (15 назначений)
Ципрофлоксацин	5,9% (9 назначения)
Цефтриаксон	17,8% (27 назначений)

фторхинолоны, полусинтетические пенициллины, аминогликозиды. Использовались как монотерапия, так и комбинированное лечение (всего 152 назначения препаратов для АМТ).

При средней тяжести ВП в 84,7% случаев (72 человека) назначалась монотерапия.

В качестве монотерапии применялись следующие препараты: азитромицин (15 пациентов), цефтриаксон (14 пациентов), сультамициллин (43 пациента). Положительные клинические эффекты, а именно выздоровление или улучшение, имели место при использовании сультамициллина и азитромицина в 100% случаев, тогда как при использовании цефтриаксона – лишь в 36,0% случаев.

Средняя длительность и стоимость курса монотерапии составили: 10 дней и 5372,9 руб. для сультамициллина; 5 дней и 2833 руб. – для азитромицина; 9 дней и **40,97** руб. – для цефтриаксона.

При неэффективности монотерапии цефтриаксоном назначались дополнительные антимикробные препараты (табл. 3).

Комбинированная терапия применялась в 15,3% (13 пациентов) случаев ВП средней тяжести (табл. 5).

Положительные клинические эффекты, а именно выздоровление или улучшение, были отмечены при комбинированной терапии в 100% случаев.

Также в ходе исследования была проанализирована АМТ при тяжелой ВП (32 пациента). Монотерапия, в качестве которой использовался цефтриаксон, была осуществлена у 11 (34,4%) данных больных; при этом положительный эффект цефтриаксона наблюдался в 63,6% случаев. Больным с тяжелой ВП при отсутствии положительной динамики в течение 48–72 часов от момента начала АМТ проводили введение дополнительного препарата (табл. 6).

При подозрении на инфицирование *P. aeruginosa* у пациентов с тяжелой ВП (28,1% больных этой группы) назначалась комбинация сультамициллина с ципрофлоксацином. Данная схема была эффективна в 44,4% случаев. При отсутствии положительной динамики пациентам назначали дополнительный антимикробный препарат (амикацин, меропенем или левофлоксацин), что приводило к наступлению положительного клинического эффекта.

Также нами была рассчитана стоимость терапии тяжелой формы ВП (табл. 7).

Таблица 4. Схемы лечения ВП средней тяжести с введением дополнительного антибактериального препарата

Стартовая терапия	Дополнительный АБП				Общая стоимость схемы лечения, руб.
	Название	Частота назначения, %	Средняя курсовая дозировка, мг (разовая дозировка, мг/кратность/длительность в днях)	Стоимость, руб.	
Цефтриаксон	Левифлоксацин	33,3% (3 человека)	3330,6 (455/1,22/6)	2331,42	2372,39
Цефтриаксон	Сультамициллин	66,7% (6 человек)	18 805 (1468/1,83/7)	3761,00	3801,97

При неэффективности указанных стартовых схем лечения назначались дополнительные препараты для АМТ (табл. 8).

Самым затратным лекарственным препаратом в лечении ВП средней тяжести оказался сультамициллин: средние затраты на курс составили 5372,9 руб. при эф-

Таблица 5. Стоимость схем лечения ВП средней тяжести

Схема лечения и средняя дозировка препаратов	Относительная частота применения схемы	Средняя разовая дозировка/ кратность/ длительность (дни)	Стоимость курса, руб.	Общая стоимость лечения, руб.
Цефтриаксон + сультамициллин	61,5% (8 человек)	183,6 мг/ 1,24/9	40,97	3801,97
		1468 мг/1,83/7	3761,00	
Цефтриаксон + левофлоксацин	38,5% (5 человек)	183,6 мг/ 1,24/9	40,97	2372,39
		455/1,22/6	2331,42	

Таблица 6. Схемы лечения тяжелой ВП

Стартовая терапия	Число пролеченных пациентов	Частота положительного эффекта	Дополнительный препарат	
Цефтриаксон	11	63,6% (7 пациентов)	–	
			Моксифлоксацин	2
			Левофлоксацин	2
Цефтриаксон + сультамициллин	12	50% (6 пациентов)	–	
			Амикацин	2
			Меропенем	1
			Левофлоксацин	3
Сультамициллин + ципрофлоксацин	9	44,4% (4 пациента)	–	
			Амикацин	1
			Меропенем	2
			Левофлоксацин	2

Таблица 7. Схемы лечения тяжелой ВП

Схема лечения	Частота назначения схемы, % (абс.)	Средняя разовая дозировка/ кратность/длительность применения (дни)	Стоимость курса применения препарата, руб.	Общая стоимость лечения, руб.
Цефтриаксон (схема № 1)	34,4% (11 человек)	193 мг/1,24/9	43,00	43,00
Цефтриаксон + Сультамициллин (схема № 2)	35,3% (12 человек)	193 мг/1,24/9	43,00	4123,00
		1500 мг/1,7/8	4080,00	
Ципрофлоксацин + Сультамициллин (схема № 3)	30,3% (9 человек)	226,7/1,93/8	385,00	4465,00
		1500 мг/1,7/8	4080,00	

Таблица 8. Стоимость схем лечения тяжелой ВП с введением дополнительной АМТ

Стартовая схема лечения	Число пациентов, получавших схему	Дополнительный препарат			Общая стоимость схемы лечения, руб.
		Название	Средняя разовая дозировка/ кратность/длительность дополнит. АМП	Стоимость, руб.	
Схема лечения № 1	2	Моксифлоксацин	400 мг/1/10	22 000,00	22 043,00
Схема лечения № 1	2	Левофлоксацин	500 мг/1,5/5	2625,00	2 668,00
Схема лечения № 2	2	Амикацин	178,6/1,86/6	398,64	4521,64
Схема лечения № 2	1	Меропенем	300 мг/3/8	11 520,00	15 643,00
Схема лечения № 2	3	Левофлоксацин	500 мг/1,5/5	2 625,00	6 748
Схема лечения № 3	2	Амикацин	178,6/1,86/6	398,64	4 863,64
Схема лечения № 3	2	Меропенем	300 мг/3/8	11 520,00	15 985,00
Схема лечения № 3		Левофлоксацин	500 мг/1,5/5	2625,00	7090,00

фективности в 100%. Наименее затратным АБП явился цефтриаксон: среднекурсовые затраты на него составили **40,97 руб.** при эффективности в 36% (табл. 9).

Также нами было проведено сравнение частоты назначения АМП, включая назначения дополнительных АМП, со стандартами оказания специализированной медицинской помощи при ВП средней и тяжелой тяжести (табл. 10).

Таблица 9. Стоимость и эффективность стартовых схем АМП при ВП средней тяжести и тяжелой

Схема АМП	Эффективность*	Стоимость, руб.
ВП средней тяжести		
Султамидиллин	1	5372,90
Азитромицин	1	2833,00
Цефтриаксон	0,360	40,97
Цефтриаксон + султамидиллин	1	3801,97
Цефтриаксон + левофлоксацин	1	2372,39
Тяжелая ВП		
Цефтриаксон	0,636	43,00
Цефтриаксон + султамидиллин	0,500	4123,00
Ципрофлоксацин + султамидиллин	0,444	4465,00

* в долях от единицы

Таблица 10. Соотношение частоты назначения АМП при терапии ВП в стационаре с частотой согласно стандарту лечения

Наименование АБП	Частота назначения в стационаре	Частота назначения согласно стандарту
ВП средней тяжести (n=85)		
Азитромицин	0,18	0,20
Султамидиллин	0,58	0,60
Цефтриаксон	0,16	0,15
Левофлоксацин	0,04	0,30
Тяжелая ВП (n=32)		
Цефтриаксон	0,72	0,20
Султамидиллин	0,38	0,12
Ципрофлоксацин	0,28	0,35
Левофлоксацин	0,22	0,35
Моксифлоксацин	0,06	0,35
Амикацин	0,09	0,05
Меропенем	0,09	0,04

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе впервые проведено сравнение частоты назначения АМП при терапии ВП в типичной стационарной практике с рекомендуемой частотой стандарта лечения. Отмечено превышение рекомендуемых

границ при лечении тяжелой ВП относительно цефалоспоринов III поколения. При этом имеются исследования, характеризующие цефалоспорины III поколения, прежде всего цефтриаксон, как антибиотики, максимально отвечающие требованиям лечения ВП [11–13].

В результате проведенного анализа было выявлено, что клиническая эффективность цефтриаксона при терапии ВП средней степени тяжести составила лишь 36,0%, а при тяжелой – 63,6%. Небольшая выборка пациентов не позволяет сделать однозначных выводов. Однако можно предположить, что цефтриаксон достаточно эффективный при типичной флоре, зачастую являющейся этиологическим агентом ВП, в том числе и тяжелой степени, является неактивным в отношении «атипичной» флоры, роль которой в этиологии ВП велика. При тяжелых ВП возбудителями заболевания являются *S.aureus*, грамотрицательные бактерии, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*. Описаны тяжелые случаи внебольничных пневмоний, вызванных *M. pneumoniae*, но в целом значение этих атипичных агентов при тяжелых пневмониях невелико.

ВЫВОДЫ

1. В реальной практике стационарного лечения ВП средней тяжести в 84,7% случаев назначалась монотерапия азитромицином, цефтриаксоном или султамидиллином. В остальных (15,3%) случаях проводилась комбинированная терапия с использованием цефтриаксона в комбинации с султамидиллином либо с левофлоксацином.

2. При тяжелой ВП в 34,4% случаев проводилась монотерапия цефтриаксоном, клинический эффект которого наблюдался у 63,6% больных. При подозрении на инфицирование *P.aeruginosa* у пациентов с тяжелой формой заболевания (28,1% от числа этих больных) назначалась комбинация султамидиллина с ципрофлоксацином с положительным клиническим эффектом в 44,4% случаях. При отсутствии положительной динамики пациентам дополнительно назначали амикацин, меропенем или левофлоксацин.

3. Частота назначения antimicrobных препаратов при средней тяжести ВП в анализируемом периоде укладывается в рекомендуемые пределы частоты назначения согласно стандарту. При тяжелой ВП частота назначения цефалоспоринов III поколения в клинической практике оказалась выше рекомендуемых величин в 2,5 раза, а частота назначения защищенных пенициллинов – в 3 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Синопальников А. И., Козлов, Р. С. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Руководство для врачей. М.: Премьер МТ, Наш Город. 2007; 352 с.

2. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Страчунский Л. С. Пневмония. М.: МИА. 2006; 464 с.
3. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С., Тюрин И. Е., Рачина С. А. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М. 2010; 60 с.
4. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Consilium Medicum. 2015; 3: 8–37.
5. Fendrick A. M., Monto A. S., Nightengale B., et al. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. Arch Intern Med 2003; 163(4): 487–94.
6. Pneumonia. In: European lung white book. 2nd ed. Sheffield, UK: European Respiratory Society/European Lung Foundation 2003; 55–65.
7. Оськина Е. А., Жестков А. В., Сиротко И. И., Сивакова О. Д. Методические и практические аспекты оценки прямых медицинских затрат на больных пневмонией в отдельно взятом регионе. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012; № 3(9): 16–24.
8. Сивакова О. Д. Расчет не прямых медицинских затрат на пневмонию в Самарской области. Вестник современной клинической медицины. 2013; 6(4): 38–41.
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1658н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии средней степени тяжести».
10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 741н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии тяжелой степени тяжести с осложнениями».
11. Ушкалова Е. А., Малогулова И. Ш. Место цефтриаксона в лечении пневмоний. Фарматека. 2004; № 5: 3–8.
12. Mandell L. A., Bartlett J. G., Dowell S. F., et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis. 2003; 37: 1405–33.
13. Esposito S. Treatment of lower respiratory tract infections in Italy: the role of outpatient parenteral antibiotic therapy. Chemotherapy. 2001; 47(1): 33–40.

REFERENCE

1. Sinopalnikov A. I., Kozlov R. S. Community-acquired respiratory tract infections: a guide for physicians. M.: Premier MT, Our Town, 2007; 353 p.
2. Chuchalin A. G., Sinopalnikov A. I., Strachunskiy L. S. Pneumonia. Moscow: MIA. 2006; 464 p.
3. Chuchalin A. G., Sinopalnikov A. I., Kozlov R. S., Tyurin I. E., Rachina S. A. Community-Acquired Pneumonia in Adults. Practice Guidelines on Diagnostics, Treatment, and Prophylaxis. M.; 2010; 60 p.
4. Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. Consilium Medicum. 2015; 3: 8–37.
5. Fendrick A. M., Monto A. S., Nightengale B., et al. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. Arch Intern Med 2003; 163(4): 487–94.
6. Pneumonia. In: European lung white book. 2nd ed. Sheffield, UK: European Respiratory Society/European Lung Foundation 2003; 55–65.
7. Oskina E. A., Zhestkov A. V., Sirotko I. I., Sivakova O. V. Methodological and Practical Aspects of Assessing the Direct Medical Costs of Pneumonia in a Single Region. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2012; № 3(9): 16–24.
8. Sivakova O. D. Calculation of indirect medical costs for pneumonia in the Samara region. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2013; 6(4): 38–41.

9. Order of the Ministry of health of the Russian Federation of 29 December 2012 № 1658н «On approval of the standard of specialized medical care for pneumonia of moderate severity».
10. Order of the Ministry of health of the Russian Federation of 9 November 2012 № 741н «On approval of the standard of specialized medical care for pneumonia severe degrees of severity with complications».
11. Ushkalova E. A., Malogulova I. Sh. Ceftriaxone in treatment of serious infections. Pneumonia and lower respiratory tract infections. Pharmateca. 2004; № 5: 3–8.
12. Mandell L. A., Bartlett J. G., Dowell S. F., et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis. 2003; 37: 1405–33.
13. Esposito S. Treatment of lower respiratory tract infections in Italy: the role of outpatient parenteral antibiotic therapy. Chemotherapy. 2001; 47(1): 33–40.

Сведения об авторах:

Жукова Ольга Вячеславовна

старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии, Нижегородская государственная медицинская академия, канд. фарм. наук

Адрес для переписки:

603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1
Телефон: +7 (831) 465-0927
E-mail: ov-zhukova@mail.ru

Руина Ольга Владимировна

ассистент кафедры общей и клинической фармакологии, Нижегородская государственная медицинская академия, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1
Телефон: +7 (831) 465-4271
E-mail: olga-ru1@yandex.ru

Кузоватова Елена Александровна

интерн, Нижегородская государственная медицинская академия

Адрес для переписки:

603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1
Телефон: +7 (831) 465-0927
E-mail: zolotova_93@mail.ru

Коньшкіна Татьяна Михайловна

доцент кафедры общей и клинической фармакологии, Нижегородская государственная медицинская академия, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1
Телефон: +7 (831) 465-4271
E-mail: olga-ru1@yandex.ru

Сухачева Надежда Николаевна

главный врач ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №5», г. Нижний Новгород

Адрес для переписки:

603005, г. Нижний Новгород, ул. Нестерова, 34
Телефон: +7 (831) 436-2265
E-mail: gkb5@sandy.ru

Петелина Ирина Сергеевна

заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №5», г. Нижний Новгород

Адрес для переписки:

603005, г. Нижний Новгород, ул. Нестерова, 34
Телефон: +7 (831) 436-2265
E-mail: gkb5@sandy.ru

Authors & Affiliations:

Zhukova Olga Vyacheslavovna

Senior Lecturer at the Department of Management and Economy of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Nizhny Novgorod State Medical Academy, PhD

Address for correspondence:

pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhny Novgorod, 603950, Russia
Tel: +7 (831) 465-0927
E-mail: ov-zhukova@mail.ru

Ruina Olga Vladimirovna

Assistant at the Department of General and Clinical Pharmacology, Nizhny Novgorod State Medical Academy, PhD

Address for correspondence:

pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhny Novgorod, 603950, Russia
Tel: +7 (831) 465-4271
E-mail: olga-ru1@yandex.ru

Kuzovatova Yelena Aleksandrovna

Intern at the Nizhny Novgorod State Medical Academy

Address for correspondence:

pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhny Novgorod, 603950, Russia
Tel: +7 (831) 465-0927
E-mail: zolotova_93@mail.ru

Konyshkina Tatyana Mikhaylovna

Associate Professor at the Department of General and Clinical Pharmacology, Nizhny Novgorod State Medical Academy, PhD

Address for correspondence:

pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhny Novgorod, 603950, Russia
Tel: +7 (831) 465-4271
E-mail: olga-ru1@yandex.ru

Sukhacheva Nadezhda Nikolayevna

Head Physician of City Clinical Hospital № 5, Nizhny Novgorod

Address for correspondence:

ul. Nesterova, 34, Nizhny Novgorod, 603005, Russia
Tel: +7 (831) 436-2265
E-mail: gkb5@sandy.ru

Petelina Irina Sergeevna

Deputy Head Physician for Medical Issues at City Clinical Hospital № 5, Nizhny Novgorod

Address for correspondence:

ul. Nesterova, 34, Nizhny Novgorod, 603005, Russia
Tel: +7 (831) 436-2265
E-mail: gkb5@sandy.ru

Гедеон Рихтер – человек и его компания

И. В. Опимах

Издательство «Бином. Лаборатория знаний», Москва, Россия

Гедеон Рихтер – один из выдающихся деятелей венгерской фармацевтической промышленности. Он основал и дал свое имя компании «Гедеон Рихтер», которая переросла в многонациональную компанию Центрально-Восточной Европы. Его карьера, начавшаяся в начале двадцатого века, быстро стала историей успеха, а с конца 1930-х годов столкнулась со многими трудностями и закончилась трагически в декабре 1944 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Гедеон Рихтер, венгерская многонациональная биофармацевтическая компания, органотерапевтические препараты.

Gedeon Richter – the Man and His Company

I. V. Opimakh

Publishing House «Binom. Knowledge Laboratory», Moscow, Russia

Gedeon Richter was one of the outstanding figures in the early history of the Hungarian pharmaceutical industry. He founded and gave his name to Gedeon Richter Plc, which has developed into a Central-Eastern European multinational company. His career, which began in the early twentieth century, quickly became a success story and from the end of the 1930s encountered many hardships and ended tragically in December 1944.

KEYWORDS: Gedeon Richter, hungarian multinational pharmaceutical and biotechnology company, mind-body therapies.

В Будапеште, славящимся своими архитектурными красотами, есть особенное место, куда, как правило, приводят всех туристов – тут, на набережной Дуная, можно увидеть на первый взгляд странный памятник: у самой воды стоят шестьдесят пар чугунных дамских туфель, мужских ботинок, детских сандалий. Это – памятник венгерским евреям, погибшим в 1944 г. от рук салашистов, верных последователей Гитлера, с наслаждением «окончательно решавшим» еврейский вопрос в Венгрии. Перед тем, как расстрелять своих жертв, они просили их разуться, а потом сбрасывали мертвые тела в воды Дуная. Среди оставшихся на берегу пар обуви – и ботинки господина Гедеона Рихтера, основателя одной из самых известных фармацевтических компаний в мире.

Гедеон Рихтер родился 23 сентября 1872 г. в деревне Эчед, расположенной неподалеку от города Дьён-деша. Его предки, правоверные евреи (что не мешало им быть предприимчивыми купцами), в поисках лучшей доли еще в конце XVIII века перебрались в Венгрию из Чехии. В этой семье умели считать деньги, умели работать и жить, не роскошествуя, но и не отказывая себе в необходимом. У Гедеона было два старших брата. Детишек родители очень любили и даже баловали, но Гедеону родительской любви почти не досталось: мать умерла через две недели после его ро-



Рис. 1. Набережная Дуная.

ждения – от родильной горячки, как тогда говорили, а через год умер и отец – от холеры. Мальчики Рихтеры остались полными сиротами. К счастью, у них были бабушка и дедушка по материнской линии, жившие в Дьён-деша. Они и взяли на себя трудное дело воспитания внуков.

Так младшие Рихтеры попали в большой дом дедушки. Чего тут только не было! Во-первых, бесчисленные родственники – многочисленные тетушки, дядюшки, двоюродные братья и сестры... А во-вторых, всяческая живность – гуси, коровы, собаки... Сирот



Рис. 2. Гедеон Рихтер.

окужили любовью и вниманием. Братья ни в чем не нуждались, а когда пришло время, им всем дали возможность учиться. В еврейских семьях это было принято и считалось очень важным – учить юное поколение. А после совершеннолетия мальчики Рихтеры должны были получить отцовское наследство. Бедность им не грозила.

Гедеон всегда очень отличался от своих сверстников. Он как-то быстро научился читать и понял, как это здорово – ведь каждая книга открывала для него новый мир. В шумном доме бабушки и деда было трудно найти тихий уголок, а потому он сбегал в школу, где была библиотека со шкафами, забитыми книгами и где можно было, уединившись, читать сколько хочешь. Однажды туда заглянул по каким-то делам (может, перемолвиться словом с хорошенькой библиотекаршей) местный аптекарь и, увидев Гедеона, уткнувшегося в толстую книгу для врачей и фармацевтов, спросил его: «Мальш, ты хоть что-нибудь понимаешь из того, что тут написано?» «Ну конечно же», – ответил мальчик и тут же получил от потрясенного аптекаря предложение поработать у него в аптеке помощником.

Так, юный Гедеон стал совмещать учебу в школе с работой в аптеке. Он видел людей, приходивших туда в надежде получить чудодейственное средство, кото-

рое излечит их близких от недугов и болей. Возможно, именно тогда Гедеон и решил, что будет делать лекарства, которые помогут людям бороться с тяжелыми болезнями. Наверняка на это решение его подтолкнула и ранняя смерть родителей. Ведь если бы у врачей были нужные, сильнодействующие лекарства, родители бы остались живы...

Так или иначе, нужно было учиться, и, получив аттестат зрелости, Рихтер отправляет документы на поступление в Будапештский университет. Понятное дело, бабушке не хотелось отпускать от себя любимого внука, но дед его поддержал – он понимал: у этого мальчика, очень способного, серьезного, вдумчивого, большое будущее.

В 1893 г. Гедеон Рихтер становится студентом Будапештского университета, и уже через два года ему вручают диплом фармацевта с отличием. Потом была двухгодичная практика. Однако Гедеон был уверен, что на этом останавливаться нельзя, ведь он еще столько не знает! Ему хотелось посмотреть мир, посмотреть, как в других странах живут фармацевты, как там делают лекарства. Он знал, что в Западной Европе препараты производят не только в аптеках, но и на промышленных предприятиях, специальных заводах. А еще он следил за новейшими открытиями ученых-медиков. Тогда все только и говорили о новых чудодейственных лекарствах – органотерапевтических препаратах. Всем казалось, что вот она наконец-то найдена, панацея от всех болезней!

Органотерапия – метод лечения вытяжками из тканей органов, а также посредством внутреннего употребления органов в сыром или высушенном виде. Метод лечения «подобного подобным» – способ применения в лечебных целях органов, тканей, клеток и их фрагментов, а также препаратов полученных из животных (органопрепараты). Принцип органотерапии: вещества, взятые из органов животного, применяются для устранения болезненных явлений, связанных с расстройством функций данного органа у человека. Основатель органотерапии – Шарль Эдуар Брэн-Секар (1817–1894), применивший яичковую вытяжку при старческой слабости и других болезнях. Позже стали применять спермин, вытяжку из поджелудочной железы (панкреатин), надпочечных желез, почек (нефрин), мозга (церебрин), щитовидной железы (тиреидин). Увлёкся этими идеями и Гедеон Рихтер.

В 1897 г. после окончания учебы молодой венгерский фармацевт Гедеон Рихтер отправляется в Европу для изучения аптечного, лабораторного и заводского производства лекарственных средств. Его европейское турне продолжалось пять лет. Он с увлечением изучал методы работы аптек в крупнейших городах Европы, пытался проникнуть в секреты промышленной организации производства лекарств. В конце концов, ему стали ясны основные принципы

того дела, которым он собирался заниматься. Нужны были только деньги. И он ждал, когда сможет вступить в права наследования отцовских капиталов. И вот, наконец, этот день наступил – из дома пришло долгожданное известие. Теперь он мог смело возвращаться на родину и начинать собственное дело! И он едет в Будапешт.

В 1901 г. он покупает небольшую аптеку «Шаш» («Орел») на улице Юллёй. Аптека была достаточно известной среди будапештцев. Здесь было красиво и уютно – тишина, красивая мебель. Неторопясь, по совету аптекаря, они выбирали себе лекарства. И самое главное – напротив находился крупнейший в то время в Венгрии медицинский центр. Рихтер часто посещал клинику, знал работавших там врачей и понимал, что лучше изготавливать не одно лекарство по заданному рецепту, а 10 или 50 для нужд пациентов больницы. При аптеке он открывает фармацевтическую лабораторию и начинает разработку и выпуск первых органотерапевтических препаратов на основе экстрактов из желез внутренней секреции животных. Тогда в Венгрии этого еще никто не делал. Ничего страшного – он, Гедеон, будет первым! И в его аптеке в 1902 г. появляется инъекционный *Topogen Suprarenale*, содержащий изолированный из надпочечников адреналин. Говорили, что это был самый чистый адреналин в мире. Вслед за ним появились и другие органотерапевтические препараты мирового значения – гладуитрин (окситоцин), тиреоидеа (дийодтирозин и тироксин), овариум для лечения гинекологических эндокринных заболеваний и др. Очень быстро его аптека с гордым именем «Орел» превратилась в небольшую фармацевтическую компанию со значительным оборотом. (Кстати, она существует до сих пор, в том же доме!).

1902 г. стал особым этапом в жизни Гедеона Рихтера. Он принял два самых важных решения в своей жизни. Одно из них – создать на основе аптеки «Шаш» промышленную компанию под собственным именем. Другое решение касалось его личной жизни: он женился на Анне Винклер, единственной дочери Берната Винклера, богатого еврейского производителя древесины. Члены семьи Винклер позже станут полноправными участниками фармацевтического предприятия Рихтера, войдя в состав акционеров и совет директоров. Он словно торопился жить, этот господин Гедеон Рихтер, и уже через год в 1903-м, у него появился сын. Мальчика назвал Ласло.

Рихтер оказался умелым коммерсантом, и в 1907 г. в Будапеште в районе Кобанье был построен уже настоящий завод – первый завод компании «Гедеон Рихтер». Тут производились препараты животного происхождения (кстати, Рихтер, установив, что эффективность органотерапевтических препаратов зависит от того, насколько быстро перерабатывается сырье, завязал тесное сотрудничество с несколькими будапешт-

скими бойнями, где работники оперативно приготавливали для него ценные органы), а также лекарства на растительной, и позднее — на синтетической основе. В 1911 г. здесь начали производить новые, придуманные его сотрудниками, высококлассными специалистами компании «Гедеон Рихтер», оригинальные препараты на основе лецитина — антисептических, жаропонижающих и обезболивающих средств гиперола, кальмопирина, которые и сегодня порой применяются в медицинской практике. А еще был окситоцин для стимулирования родов, который тоже применяется до сих пор. Довольно скоро о лекарствах фирмы Рихтера узнали за границами Венгрии. Нужно было заняться тем, что сегодня называют маркетингом и промоушеном, и в штате появились коммивояжеры.

Рихтер поощрял трудовые династии, когда сотрудники приводили на завод работать своих детей и родственников. И каждое утро стоял у заводских ворот, приветствуя сотрудников!

А между тем успехи Рихтера привлекли к нему внимание потенциальных инвесторов. Однако он, как правило, отказывался от чужих денег – ему всегда хотелось сохранить независимость, возможность самому определять, что и как делать на его компании.

Все у Гедеона Рихтера складывалось хорошо: бизнес развивался успешно, его лекарства завоевывали рынок, да и дома все было благополучно – молодая красивая и любящая жена, создававшая уют и тепло, и любимый сын... Но в 1914 г. мир захлестнула Первая мировая война, принесшая множество жертв и социальных потрясений. 30 декабря 1916 г. в Будапеште под именем Карла Четвёртого взошёл на трон последний венгерский король – Карл Австрийский, но уже в 1918 г. он отстранился от управления государством и умер в изгнании в 1922 г. Могущественное в прошлом государство, Австро-Венгерская империя распалась. Государственное собрание упразднило монархию и провозгласило образование Венгерской Народной Республики. Президентом был избран Михай Каройи.

События развивались невероятно быстро, и уже в марте 1919 г. Венгерская Народная Республика стала Советской. Большевистски настроенное правительство экспроприировало многие частные компании, теперь ими руководили комиссары. Гедеон Рихтер не принял новую власть и отказался сотрудничать с советским режимом, а потому вскоре был обвинен в контрреволюционной деятельности. Дабы избежать трибунала, Рихтеру пришлось скрываться – несколько месяцев! – в городе Сегеде. К счастью, в Венгрии советский режим просуществовал недолго – всего 133 дня. 6 августа румынские войска вошли в Будапешт и положили конец Советской республике. 1 марта 1920 г. Национальное собрание объявило о восстановлении монархии, правда, короля не избрали, зато был

назначен регент, Миклош Хорти, к которому ныне обращались «Ваша светлость».

Теперь Рихтер мог вернуться в Будапешт, в свой дом и свою компанию. В самом начале войны Рихтеру предложили заняться производством отравляющих газов, однако он тогда категорически отказался, хотя ему и посулили большие деньги. Зато его препарат гиперол, дезинфицирующее и кровеостанавливающее средство, появившееся еще в 1912 г., помогло выжить множеству раненых и изувеченных солдат. Для господина Рихтера, этот потомка расчетливых и прагматичных купцов, очень важно было жить так, как велела его совесть, его понимание морали и нравственности. И тут соображения прибыли отходили на последнее место.

Начался самый плодотворный период в его жизни. Уже в 1914 г. было запатентовано 24 препарата «Гедеон Рихтер», в 1920-х годах – еще сотня. В 1927 г., в год 55-летнего юбилея Рихтера, вышел большой обзор, где были собраны результаты работы его компании за 25 лет. Два года спустя, в 1929 г., Миклош Хорти наградил Рихтера званием королевского советника, что стало огромным достижением в условиях жесткой иерархии венгерской консервативной христианской элиты, куда евреям всегда ход был запрещен. К 1930 г. у фирмы родилось около десятка дочерних компаний, в том числе в Великобритании, Мексике, Италии, а также в Бразилии, Хорватии и Польше. Компания стала настоящей транснациональной фирмой, одним из важнейших внешнеторговых предприятий страны. Его завод выпускал много прекрасных препаратов, среди которых особо выделялся инсулин.

Росло главное детище Рихтера, его компания, рос и его сын. Он стал хорошим химиком, защитил докторскую диссертацию в Цюрихе, а в 1932 г. женился на дочери известного хирурга Илоне Лобмайер. Этот брак дал Гедеону Рихтеру двоих внуков. В 1930-е годы у Гедеона было все, о чем можно мечтать: дружная семья, причем все были здоровы, прекрасная, процветающая компания и – долгосрочные, весьма амбициозные планы.

Однако XX век в Европе оказался не очень удобным и совсем беспокойным временем для предпринимательства. В 1934 г. в Германии к власти пришли фашисты. Венгрия вскоре объявила, что целиком и полностью поддерживает Третий рейх. Германия высоко оценила такую позицию венгерского правительства: в состав Венгрии вошли южная часть Словакии, Карпатская Русь и часть восточной Словакии, а также Северная Трансильвания. Хорти был доволен. Он был верным последователем Гитлера, а потому его отношение к евреям было таким же, как у его немецких друзей. Многие венгерские евреи, впрочем, как и их немецкие соплеменники, не могли поверить, что им грозит опасность в их стране, в стране, которую они считали своей родиной, для которой столько делали. Будапештцы, пе-

режившие те нелегкие времена, вспоминали: «А Будапешт был почти не затронут войной. Люди питались хорошо и часто; рестораны с цыганской музыкой продолжали привлекать жителей города с деньгами. Даже евреи Будапешта жили в покое перед бурей. Если и были ужесточающие положения против них, они рассматривали это как меры, с помощью которых венгерское правительство удовлетворяло требования немцев».

Однако в 1938 г. правительство Хорти приняло Первый еврейский закон. Он предписывал, чтобы среди всех трудящихся Венгрии евреи составляли не более 20%. Но на этом хортисты не остановились, и на следующий год был принят Второй еврейский закон, еще более урезавший квоту еврейского населения в трудовой занятости и предпринимательстве. К тому же эти законы определяли еврейство как расу, а не как религию, то есть евреи-выкресты лишались всех своих бонусов. Антисемитизм везде имел множество приверженцев, немало их было и в Венгрии. Всегда находились бойцы идеологического фронта, готовые поживиться за счет зажиточных сограждан, объявленных официально людьми второго сорта.

Выдающийся венгерский писатель, лауреат Нобелевской премии по литературе Имре Кертес, в то время совсем еще подросток, рассказывает в книге «Без судьбы» о том, что такое тогда была жизнь еврея в Будапеште: желтая звезда, знак принадлежности к еврейской расе, на одежде; запрещение появляться на улице после восьми вечера; требование ездить в трамвае не иначе, как на последней площадке последнего вагона. Он рассказывает и о семейном ужине в честь проводов отца, как думали, в «трудовой лагерь».

В Будапеште стало страшно жить всем евреям, и даже столь заслуженным, как Гедеон Рихтер. Он уже не смел выйти из дома без охраны, даже если нужно было пройти совсем чуть-чуть вдоль по улице. Более того – вскоре ему пришлось покинуть пост председателя совета директоров, назначив руководителя не еврея, чтобы сохранить компанию. Были забыты все его заслуги перед Венгрией, были забыты сотни тысяч людей, спасенных благодаря его лекарствам.

Поначалу Рихтеры пыталась как-то, используя знакомства, контролировать дела в компании, однако у них мало что получалось. К весне 1944 г. погибли уже более 63 тысяч венгерских евреев (8% всего еврейского населения Венгрии). В марте хортистское правительство даже позволило господину Гедеону поработать консультантом по управлению компанией. И тогда, уже лишившись всех иллюзий он отправил сына Ласло за границу.

19 марта 1944 г. фашистские войска заняли Будапешт. Через несколько месяцев возможность покинуть страну появилась и у Рихтера-старшего – ему удалось получить охранное письмо Красного креста, позволявшее уехать в Швейцарию. Он дал клятвенное

обещание коллегам и друзьям бежать из Венгрии как можно скорее, но через несколько дней, в поношенном пальто, он снова появился на заводе. Люди не верили своим глазам! Один из сотрудников спросил:

– Почему вы еще здесь?

– В поезде не было спальных вагонов, не мог же я доставить такое неудобство жене, – горько пошутил Рихтер. На самом деле, он просто не мог расстаться с предприятием, уже давно ставшим самым главным делом его жизни.

А между тем ситуация в мире менялась очень быстро. Поражение вермахта на восточном фронте и наступление Красной Армии привели к попытке венгерского руководства заключить сепаратное перемирие с СССР, однако Гитлер этого допустить никак не мог. Во-первых, у него оставалось очень мало союзников, а во-вторых, Венгрия имела особую стратегическую значимость из-за своих месторождений нефти. В октябре 1944 г. немцы совершили в Будапеште государственный переворот, в котором приняли активное участие немецкие отряды СС во главе с Отто Скорцени. Его штурмовики похитили сына Миклоша Хорти, и регенту пришлось передать свои полномочия Ференцу Салаши, вождю нацистской партии «Скрещённые стрелы». Так Салаши стал премьер-министром и главой государства («вождём (фюрером) венгерского народа»), получившего название Венгерский Союз Древних Земель.

После прихода Салаши к власти начались массовые акции по уничтожению сотен тысяч венгерских евреев и цыган и их депортации в Германию. Понимая, что вот-вот войска Красной армии войдут в Венгрию, салашисты выводили заключенных из концлагерей и гнали вглубь страны к германской границе. Марш смерти – под таким названием вошли эти трагические события в историю Холокоста.

Рихтер полагал, что у него достаточно заслуг перед родиной, чтобы избежать не только этнических чисток, но и ограничений на занятие предпринимательством, ведь ему даже позволялось при Хорти не носить желтую звезду. Однако вскоре стало ясно, что Хорти по сравнению с Салаши – ангел, но было уже поздно. Ласло Рихтер и Иштван Винклер, двоюродный брат Анны Рихтер, изо всех сил пытались помочь Гедону и его жене выбраться из страны, однако время было потеряно.

Они уже все понимали, а потому последние несколько дней своей жизни прятались у родственников, а в начале декабря 1944 г. – в доме 21 по улице Йозефа Катона, находившемся под дипломатической защитой шведского посольства. К сожалению, начиная с конца декабря бойцы «Скрещённых стрел» все меньше и меньше считались с дипломатическим иммунитетом. В Будапеште царил полное беззаконие. Грабежи, насилия, убийства – каждый день будапешт-

цы узнавали о новых бесчинствах этих отъявленных мерзавцев, не останавливавшихся ни перед чем. И в один из декабрьских дней они появились на улице Катона, у порога дома номер 21. Под предлогом проверки документов у всех его обитателей забрали паспорта и ценные вещи. Но этим дело не ограничилось – на рассвете следующего дня салашисты появились снова и, под прицелом винтовок выстроив всех обитателей дома, приказали им идти к Дунаю.

Они шли шеренгами, мужчины впереди, женщины сзади. Шли, зная, что обречены... По словам очевидцев, Гедон Рихтер обнял жену, попрощался с той, что всегда была ему верной подругой, и встал в шеренгу мужчин. Когда они подошли к реке, группу мужчин, примерно 50 человек, отвели в сторону набережной и расстреляли, после чего тела сбросили в реку.

Анна тогда чудом выжила. Она умерла через год – жизнь без Гедона для нее не имела никакого смысла.

Сегодня любимое детище Гедона Рихтера, его компания «Гедон Рихтер» имеет представительства и дочерние предприятия в 38 странах мира. Компания производит около ста видов фармацевтических препаратов более чем в 170 формах. Прошло много лет со дня ее основания, но ее базовые ценности остались теми же, что были сформулированы более века назад ее основателем: делать все для здоровья человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. URL: <http://www.apteka.ua/article/141683>.
2. URL: <http://www.geo.ru/puteshestviya/gedon-rikhter-budapeshtets-aptekar?page=2>.
3. URL: http://www.chemrar.ru/i-news/index.php?ELEMENT_ID=13845.

REFERENCE

1. URL: <http://www.apteka.ua/article/141683>.
2. URL: <http://www.geo.ru/puteshestviya/gedon-rikhter-budapeshtets-aptekar?page=2>.
3. URL: http://www.chemrar.ru/i-news/index.php?ELEMENT_ID=13845.

Сведения об авторе:

Опимах Ирина Владимировна

ведущий редактор издательства «Бином. Лаборатория знаний»

Адрес для переписки:

117485, Москва, ул. Бултерова, д. 12 (для редакции журнала)

Телефон: +7 (916) 588-7762

E-mail: opimach@yandex.ru

Author & Affiliation:

Opimach Irina Vladimirovna

Editor-in-Chief at the Publishing House «Binom. Laboratory of Knowledge»

Address for correspondence:

117485, Moscow, ul. Butlerova, d. 12 (for the Editorial Board), Russia

Tel: +7 (916) 588-7762

E-mail: opimach@yandex.ru